

منتدى إقرأ الثقافي

للكتب ( كوردس - عربي - فارسي )

www.iqra.ahlamontada.com

أساسيات

WWW.IQRA.AHLAMONTADA.COM

الطب الباطني

ترجمة وإعداد

د. أيمن ناصر

د. إياد داود

د. محمد نبيل رفقة

د. أيمن الصووعة

د. مجدي أبو عابد

د. أيمن ناصر

Professional

# سلسلة أساسيات الطب الباطني

الطبعة السادسة

## ترجمة وإعداد

د. أيمن ناصر

د. إياد داود

د. محمد نبيل رفقة

د. أيمن الصوعة

د. مجدي أبو عابد





سيسل – أساسيات الطب الباطني

**CECIL - Essentials of Medicine**

موافقة وزارة الإعلام في الجمهورية العربية السورية

جميع الحقوق محفوظة ©

دار اللآلئ

دمشق . سوريا

هاتف: 6334848

فاكس: 6328223

بريد الإلكتروني: [Pearls@mail.sy](mailto:Pearls@mail.sy)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

«يرفع الله الذين آمنوا منكم والذين أوتوا العلم درجات والله بما تعملون خبير»

صدق الله العظيم

«اللهم أكرمنا بنور الفهم، وافتح علينا بمعرفة العلم. وسهل لأخلاقنا  
بالحلم، واجعلنا ممن يستمعون القول فيتبعون أحسنه».

إِلَهُكُمْ

إلى ضياء الحق...

إلى من بعثه الله هدىً ورحمةً للعالمين...

«سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم»

## مقدمة الناشر

### بسم الله الرحمن الرحيم

بعونٍ من الله وفضل قامت دار اللآلئ بالتعاون مع نخبة من الأطباء المختصين بترجمة وإعداد ونشر الطبعة السادسة من كتاب: (سيسل - أساسيات الطب الباطني: Cecil Essentials of Medicine). إن هذا الكتاب غني عن التعريف وهو من أقوى المراجع المعتمدة عالمياً في مجال الطب الباطني.

سينتفع من هذا الكتاب طلاب الطب في سنوات دراستهم السريرية (بما في ذلك تحضيرهم لامتحان التخرج)، وطلاب الدراسات العليا والمقيمون في اختصاص الطب الباطني، بالإضافة لممارسي الطب الباطني ومختصيه. أيضاً، يعتبر الكتاب مراجعة فريدة للأطباء العامين، ولكل العاملين في المجال الطبي.

نتوجه بجزيل الشكر لطاخم الأطباء الذين بذلوا كل الجهد لإنجاح هذا العمل وصدوره خالياً من الأخطاء العلمية والطباعية إن شاء الله، -وجل من لا يخطئ- كما نشكر الأيادي التي عملت مطولاً لإخراج الكتاب بهذه الصورة البهية.

نتمنى من الله العلي القدير أن يوفقنا لنشر المزيد من الأعمال التي يُنتفع بها إن شاء الله.

والله (الموفق)

دمشق 27/آب/2006م

الموافق 4 /شعبان/ 1427 هـ

# المحتويات

## القسم I

### 4 - تقييم مريض مصاب بأفة قلبية وعائية ..... 33

- 33 القصة المرضية
- 37 الفحص السريري
- 39 الإصغاء

### 5 - الاختبارات والعمليات التشخيصية لـ

#### 47 المريض بأفة قلبية وعائية ..... 47

- 47 صورة الصدر الشعاعية
- 47 تخطيط القلب الكهربائي
- 53 اختبار الجهد
- 55 تصوير القلب بالإيكو
- 55 تفسير القلب النووي
- 57 القطرة القلبية
- 59 عمليات تشخيصية أخرى
- 60 الفحوص الوعائية غير الجارحة

#### 63 قصور القلب واعتلال العضلة القلبية ..... 63

- 63 أشكال القصور القلبي
- 63 آليات التكييف في القصور القلبي
- 65 تقييم مرضى القصور القلبي
- 65 المعالجة
- 67 قصور القلب المعند
- 68 أجهزة المساعدة القلبية
- 68 الوزمة الرئوية الحادة
- 68 سوء الوظيفة الانبساطية

#### 71 أمراض القلب الولادية ..... 71

- 71 اعتبارات عامة
- 71 الدوران الجنيني والدوران التحولي
- 71 تضيق الأبهر الولادي
- 72 تضيق برزخ الأبهر
- 73 تضيق الدسامي الرئوي
- 73 رباعي فالو
- 74 الفتحة بين الأذنين
- 75 الفتحة بين البطينين
- 75 بقاء القناة الشريانية
- 76 شذوذات ولادية أخرى

#### 77 - الأفات القلبية الدسامية المكتسبة ..... 77

- 77 التضيق الأبهر
- 78 القصور الأبهر

### مدخل إلى الطب الجيني ..... 1

#### 1 - الأساس الجيني للمرض ..... 3

- 3 الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين والراموز الوراثي
- 6 تنظيم التعبير الوراثي
- 7 التبدل الوراثي والتنوع السكاني وتعدد الأشكال الوراثية
- 8 المورثات والأمراض البشرية
- 9 رسم الخريطة الوراثية
- 10 تحديد المورثات الطافرة
- 11 وسائل التشخيص الجينية
- 12 مقاربات علاجية جزيئية أخرى
- 13 تطلعات من أجل المستقبل

## القسم II

### 15 صنع القرار أثناء الممارسة الطبية ..... 15

#### 2 - الطب المسند إلى القرائن، نوعية الحياة،

#### وتكلفت الدواء ..... 17

- 17 التقييم الدقيق للأدب الطبي
- 18 إجراء الاختبار في الممارسة الطبية
- 19 علامات التقييم للمعالجة
- 19 استخدام الانترنت في الممارسة السريرية
- 20 استشارة المريض في القرار المتخذ

## القسم III

### 21 أمراض القلب والأوعية ..... 21

#### 3 - بنية ووظيفة القلب والأوعية الدموية

#### الطبيعية ..... 23

- 23 التشريح المجهرى
- 23 التشريح العياني
- 24 السبيل الدوراني
- 25 الجهاز الناقل
- 26 التعصيب
- 26 فيزيولوجية التقلص
- 27 فيزيولوجية الدوران والدورة القلبية
- 28 الأداء القلبي
- 29 فيزيولوجية الدوران الإكليلي
- 30 فيزيولوجية الدوران الجهازى
- 30 فيزيولوجية الدوران الرئوي
- 30 استجابة القلبية الوعائية للجهد



## 15 - اعتبارات تشريحية وفيزيولوجية ..... 181

من الناحية التشريحية 181

من الناحية الفيزيولوجية 181

شدودات التبادل الغازي الرئوي 185

## 16 - التقنيات التشخيصية واستطاباتها ..... 189

عمليات التصوير 189

تقييم الوظيفة الرئوية 189

## 17 - الآفة الرئوية السادسة ..... 193

الفيزيولوجية الإراضية لانسداد الجريان الهوائي 193

الربو 194

الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) 195

توسع القصبات 196

التليف الكيسي 197

المعالجة 197

## 18 - الآفة الرئوية الخلالية والارتشاحية ..... 201

الإراضية والتظاهرات السريرية 201

## 19 - آفات جوف الجنب والمنصف

## 209 - وجدار الصدر

آفات الجنب 209

الآفة المنصفية 211

آفات جدار الصدر 2 1

## 20 - آفات الرئة التنشؤية ..... 213

عوامل الخطر 213

الإراضية 213

المظهر السريري 213

التشخيص والتقييم 214

المقيدة الرئوية المفردة 215

المعالجة والإنذار 215

## 21 - اضطرابات التنفس ..... 217

متلازمة توقف التنفس أثناء النوم 217

اضطرابات التنفس الأخرى 217

## 22 - الآفات البيئية والمهنية ..... 219

تغير الرئة 219

تلوث الهواء 219

الآبخرة والغازات الضارة بالصحة 219

استنشاق الدخان 220

أذية المرتفعات العالية 221

الفرق وقرب الفرق 2 1

## 23 - أساسيات فج طب العناية

## 223 - المشددة الرئوية

الصدمة 223

القصور التنفسي الحاد 224

التضيق التاجي 80

القصور التاجي 81

انسداد الدسام التاجي 82

تضيق مثلث الشرف 83

قصور مثلث الشرف 83

التضيق والقصور الرئوي 83

الآفة متعددة الدسامات 84

الآفة القلبية الرئوية 84

الدسامات القلبية الصناعية 84

الوقاية من التهاب الشغاف 85

## 9 - الداء القلبي الإكليلي ..... 87

البوئيات 87

الفيزيولوجيا الإراضية للتصلب العصيدي

عوامل الخطورة 88

الأسباب غير التصلبية العصيدي لنقص التروية القلبية 89

الفيزيولوجية الإراضية ونتائج نقص تروية العضلة القلبية 90

الحناق الصدري 90

المتلازمات الإكليلية الحادة 98

## 10 - اضطرابات النظم القلبي ..... 109

آليات نشوء اضطرابات النظم 109

مقاربة المريض المشكوك بإصابته باضطرابات نظم 111

تدبير اضطرابات النظم القلبي 113

انماط خاصة من اضطرابات النظم 120

حصار القلب 129

متلازمات سريرية 131

أساسيات الإنعاش القلبي الرئوي 134

## 11 - الآفات العضلة القلبية والتأمورية ..... 137

التهاب العضلة القلبية 137

اعتلال العضلة القلبية 137

الداء النشواني 141

الآفة التأمورية 142

## 12 - مواضيع قلبية أخرى ..... 147

الأورام القلبية 147

الآفة الوعائية الرئوية 147

الجراحة القلبية 149

الجراحة غير القلبية لدى مريض قلبي 150

الآفة القلبية أثناء الحمل 152

## 13 - الآفات الوعائية وفوط التوتر الشرياني ..... 155

الداء الوعائي الجهازى 155

داء الصمة الخثرية الوريدي 162

الآفة الوعائية الرئوية 165

ارتفاع الضغط 167

## القسم IV

## 175 - الأمراض الصدرية

## 14 - مقارنة مريض مصاب بآفة تنفسية ..... 177

الشكايات الشائعة عند الحضور 177

الفحص السريري 179

|   |            |
|---|------------|
| المتلازمة اليوريمائية الانحلالية وفرطية نقص |            |
| الصفائح الخثاري                             | 288        |
| متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات والكلية        | 288        |
| خثار الوريد الكلوي                          | 288        |
| <b>30 - القصور الكلوي الحاد</b>             | <b>291</b> |
| التعريف والسببية                            | 291        |
| التشخيص التفريقي والتقييم التشخيصي للمريض   | 291        |
| المظهر السريري والاختلالات وتدبير التخر     |            |
| الأنبوبي الحاد                              | 295        |
| أسباب نوعية للقصور الكلوي الحاد             | 296        |
| <b>31 - القصور الكلوي المزمن</b>            | <b>301</b> |
| التكيف مع فقدان النفرون                     | 301        |
| التدبير المحافظ                             | 301        |
| التظاهرات السريرية                          | 303        |
| معالجة القصور الكلوي نهائي المرحلة          | 306        |

## القسم

### الأمراض المعدية المعوية

#### 32 - التظاهرات السريرية الشائعة للأدواء

#### 313 - المعدية المعوية

|  |     |
|--|-----|
| أ. الألم البطني                              | 313 |
| الفيزيولوجيا                                 | 313 |
| أسباب الألم البطني                           | 313 |
| الملامح السريرية                             | 313 |
| البطن الحادة                                 | 315 |
| الألم البطني المزمن                          | 315 |
| ب. النزف المعدي المعوي                       | 317 |
| النزف المعدي المعوي الحاد                    | 317 |
| النزف المعدي المعوي المزمن                   | 320 |
| ج. سوء الامتصاص                              | 320 |
| هضم وامتصاص الدهون                           | 321 |
| هضم وامتصاص الكربوهيدرات                     | 321 |
| هضم وامتصاص البروتينات                       | 321 |
| آلية سوء الامتصاص                            | 321 |
| الآليات المتعددة                             | 322 |
| التظاهرات السريرية لسوء الامتصاص             | 322 |
| الاختبارات السريرية لسوء الامتصاص            | 322 |
| مقارنة المريض الذي يشك باصابته بسوء الامتصاص | 325 |
| د. الإسهال                                   | 327 |
| التعريف                                      | 327 |
| الفيزيولوجية الطبيعية                        | 327 |
| الفيزيولوجية المرضية                         | 328 |
| تقييم الإسهال                                | 330 |

#### 33 - الإجراءات النظرية

|                            |            |
|----------------------------|------------|
| <b>والتصويرية</b>          | <b>333</b> |
| التظير البطن المعدي المعوي | 333        |
| الإجراءات التصويرية        | 336        |

المعالجة بالأكسجين 224

التهوية الآلية 224

اختلالات التبيب الرغامي والتهوية الآلية: 225

متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية، الخمج، متلازمة قصور

الأعضاء المتعددة. ومتلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين 226

## القسم

### الأمراض الكلوية

#### 24 - عناصر البنية والوظيفة الكلوية

عناصر البنية الكلوية 229

عناصر الفيزيولوجية الكلوية 232

#### 25 - مقارنة مريض مصاب بآفة كلوية

تقييم المريض المصاب بآفة كلوية 237

المتلازمات الكلوية الرئيسية 240

التصوير السبيل البولي 241

خزعة الكلية 242

#### 26 - اضطرابات السوائل والشوارد

اضطرابات الحجم 243

اضطرابات الحلولية 246

نقص صوديوم الدم 247

فرط صوديوم الدم 249

اضطرابات توازن البوتاسيوم 250

شدوذات التوازن الحمضي القلوي 253

#### 27 - الآفات الكلية

الجسيم الكبي 259

آليات أذية الكبيبة 259

التظاهرات السريرية للداء الكبي 259

مقارنة مريض مصاب بآفة كبية 260

المتلازمة الكلوية الحادة 260

التهاب الكبي والكلية السريع التطور 262

المتلازمة النفروزية 263

الشدوذات البولية اللاعرضية 270

#### 28 - الآفات خارج الكلية الرئيسية

الاعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي 273

الآفات الكيسية في الكلية 276

انسداد السبيل البولي 278

التحصي الكلوي 279

التشق الكلوي 281

#### 29 - الآفات الوعائية في الكلية

انسداد الشريان الكلوي 285

الداء الكلوي بنقص التروية 285

الشريينات والجهاز الوعائي المجهرية 286

الآفات الصمية العصيدية في الكلية 286

التصلب الكلوي ياريفاع الضغط المزمن 287

التصلب الكلوي الخبيث 287

تصلب الجلد 287

- تصنيف اليرقان 395  
المقاربة السريرية لليرقان 397
- 41 - التهاب الكبد الحاد والمزمن ..... 399  
التهاب الكبد الحاد 399  
التهاب الكبد المزمن 406
- 42 - القصور الكبدي الحاد ..... 409  
التشخيص 409  
المعالجة 409  
زرع الكبد 410  
الإنذار 410
- 43 - التشمع الكبدي واختلاطاته ..... 411  
الخصائص السريرية والمخبرية 411  
الأسباب النوعية 411  
الاختلاطات الكبرى 412  
زرع الكبد 416
- 44 - أمراض الكبد التنشؤية، الارتشاحية والوعائية ..... 419  
الأورام الكبدية 419  
خراجات الكبد 420  
المقاربة التشخيصية للآفات الكبدية 420  
الأمراض الارتشاحية في الكبد 421  
الأمراض الوعائية للكبد 422
- 45 - اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية ..... 423  
التشريح والفيزيولوجيا الطبيعية للطرق الصفراوية 423  
الحصى الصفراوية (التحصي الصفراوي Cholelithiasis) 423  
الاضطرابات الأخرى للشجرة الصفراوية 427

## القسم VIII

- 423 - الأمراض الدموية ..... 423
- 46 - تكوين الدم وقصور التكون الدم ..... 431  
النسج المكونة للدم 431  
نظرية الخلية الجذعية في تكوين الدم 431  
سبيل التمايز الدموي 432  
اضطرابات التكون الدموي 435
- 47 - الاضطرابات النسيجية للخلاية الجذعية ..... 438  
المكونة للدم ..... 438  
اضطرابات عسرة تصنع النقي 438  
أدواء النقي التكاثرية 440  
الابيضاض الحاد 444
- 48 - اضطرابات كريات الدم الحمراء ..... 449  
بنية ووظيفة الكريات الحمر 449  
المقاربة السريرية لفقر الدم 449

- 34 - أمراض المرارة ..... 341  
الوظيفة الطبيعية للمرارة 341  
أعراض الأمراض المرارية 341  
داء القلس المعدي المرثي 342  
عسر البلع 343  
اضطرابات حركة المرارة 344  
اضطرابات المرثية الأخرى 346
- 35 - أمراض المعدة والعفج ..... 347  
تشريح المعدة والعفج 347  
المفرزات المخاطية المعدية العفجية والعوامل الواقية 348  
الفيزيولوجية الحركية للمعدة والعفج 349  
التهاب المعدة 349  
الداء القرصي الهضمي 351  
تناذر زولينجر - أليسون 358  
الخلل المعدي 360  
الإفراغ المعدي السريع 361  
انفتال المعدة 361  
البازهر Bezoar 362

- 36 - أمراض المعاء الالتهابية ..... 363  
السبببات 363  
الوبائيات 364  
الملامح السريرية 364  
التشخيص 365  
التشخيص التفريقي 366  
التظاهرات الخارج معوية 367  
التفريق ما بين التهاب الكولون التقرحي وداء كرون 368  
المعالجة (تحريض الهدأة (الهجوم) والمحافظة عليها) 368
- 37 - تنشؤات السبيل المعدي المعوي ..... 373  
سرطانة المرارة 373  
السرطانة المعدة 374  
السليليات (البوليبيات) الكولونية المستقيمة والسرطان 375  
الورم السرطاوي (الكارسينويد) 378

- 38 - أمراض البنكرياس ..... 379  
التشريح والفيزيولوجيا 379  
التهاب البنكرياس الحاد 379  
التهاب البنكرياس المزمن 384  
سرطان البنكرياس 386

## القسم IX

- 39 - أمراض الكبد والجهاز الصفراوي ..... 391  
الفحوص المخبرية في أمراض الكبد ..... 391  
الفحوص المخبرية الوظيفية وأمراض الكبد 391  
خزعة الكبد 370
- 40 - اليرقان ..... 395  
استقلاب البيلروبين 395  
الفحوصات المخبرية للبيلروبين 395

**55 - الوبائيات والوقاية من السرطان ..... 521**

- وبائيات السرطان 521  
الوقاية من السرطان 521

**56 - الأورام الصلبة ..... 525**

- سرطان الرئة 525  
سرطانات الرأس والعنق 527  
سرطانات السبيل الهضمي 527  
الخيانات الغدية 531  
سرطان الثدي 531  
السرطانات البولية التناسلية 532  
سرطان الجلد 535  
السرطان غير معروف البداية 536  
النقائل من الأورام الصلبة 536

**57 - مضاعفات السرطان ..... 537**

- انضغاط النخاع الشوكي 537  
متلازمة الوريد الأجوف العلوي 538  
فرط كلس الدم 538  
المتلازمات نظيرة الورمية 539  
التأثيرات طويلة المدى لعلاج السرطان في بقيا السرطان 539

**58 - مبادئ معالجة السرطان ..... 541**

- علم الأشعة 541  
الجراحة 541  
المعالجة الشعاعية 541  
المعالجة الكيميائية 542  
المعالجة الهرمونية 543  
الرعاية الداعمة 544  
المعالجة الحيوية 544  
المعالجة الهادفة 544  
زرع نقي العظم 545

**القسم**

**547 ..... الاضطرابات الاستقلابية**

**59 - اضطرابات التغذية ..... 549**

- البداية 549  
القهم العصبي والنهم العصبي 553

**60 - مبادئ دعم التغذية لدى المرضى**

**557 ..... البالغين**

- تقييم التغذية 557  
متطلبات التغذية 557  
سوء التغذية 557  
الدعم الغذائي 558

**61 - اضطراب استقلاب الدسم ..... 563**

- فيزيولوجيا البروتين الشحمي المصوري 563  
تقييم تراكيي بروتين المصل الشحمي 564  
الدسم والداء الوعائي 565  
المبادئ العامة في تدبير اضطرابات الدسم 566

- تقييم فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر 450  
تقييم فقر الدم مع فرط الشبكيات 454

**49 - الاضطرابات السريوية للعدلات ..... 461**

- التطور الطبيعي. بنية، ووظيفية. الخلايا المحبة 461  
العوامل المحددة لعدد العدلات في الدوران المحيطي 462  
تقييم فرط الكريات البيض (فرط العدلات) 463  
تقييم نقص البيض (نقص العدلات) 463

**50 - الاضطرابات التي تصيب اللقفاويات ..... 465**

- خلايا الجهاز المناعي 465  
التشوهات لقفاوية الأصل 467  
الاضطرابات الخلوية والمكتسبة في وظيفة اللقفاويات 479  
الاضطرابات الخمجية 480

**51 - الإرقاء الطبيعي ..... 481**

- فيزيولوجيا الجدار الوعائي 481  
فيزيولوجيا الصفائح 482  
شلال التخثر 485  
التحلل الفبريني المرافق للبطانة 487

**52 - اضطرابات الإرقاء: النزف ..... 489**

- التقييم السريري للنزف 489  
الأسباب الوعائية للنزف 489  
النزف الناتج عن اضطرابات الصفائح: نقص الصفائح الدموية 491  
النزف الناتج عن اضطرابات الصفائح: الاضطرابات الصفيفية النوعية (الوظيفية) 497  
اضطرابات الفيبريوجين (مولد الفبرين) 500  
النزف الناتج عن اضطرابات عوامل التخثر 500  
النزف في المرضى الذين لديهم فحوص مخبرية طبيعية 503

**53 - اضطرابات الإرقاء: التخثر ..... 505**

- التقييم السريري للتخثر 505  
الأسباب الوعائية للتخثر 505  
داء الانصمام العصيدي 505  
عوامل الخطورة الوراثية للتخثر الوريدي 507  
عوامل الخطورة المكتسبة للتخثر الوريدي 508  
فرط القابلية للتخثر واضطرابات الصفائح 509  
التقييم المخبري للتخثر 510  
معالجة الانصمام الخثري الوريدي 510  
الانصمام الخثري الوريدي أثناء الحمل 512  
مضادات التخثر أثناء العمل الجراحي 513

**القسم**

**515 ..... الأمراض الورمية**

**54 - مسببات السرطان: المورثات الورمية**

**517 ..... والعوامل البيئية / السمية**

- النمط الظاهري للسرطان 517  
الوراثيات السرطانية 517  
السببيات 518



|                               |     |
|-------------------------------|-----|
| التشخيص                       | 621 |
| التصنيف                       | 623 |
| الآلية الإراضية               | 624 |
| التدبير                       | 626 |
| الاختلاطات                    | 633 |
| <b>69 - نقص سكر الدم</b>      | 639 |
| تعريف                         | 639 |
| فيزيولوجية حركات الفلوكوز     | 639 |
| التصنيف السريري لنقص سكر الدم | 640 |
| العمل التشخيصي لنقص سكر الدم  | 643 |
| المعالجة                      | 643 |

## القسم XXX

### 847 ..... صحة المرأة

#### 70 - صحة المرأة: المبادئ العامة

|   |     |
|---|-----|
| أ. مفاهيم عامة  | 649 |
| الاختلافات الجنسية في وبنيات المرض حسب الفئات العمرية | 649 |
| التمارين خلال فترة الحياة الأنثوية                    | 650 |
| الجنس والعلاقة بين الطبيب والمريض                     | 650 |
| ب. التأثيرات الهرمونية على صحة المرأة                 | 651 |
| الفيزيولوجيا الطبيعية                                 | 651 |
| عسرة الطمث وتناذر ما قبل الطمث                        | 651 |
| انقطاع الطمث  | 653 |
| النزف الرحمي الشاذ                                    | 654 |
| المعالجة الهرمونية                                    | 655 |
| ج. الأمراض الشائعة عند المرأة                         | 657 |
| الأمراض القلبية الوعائية                              | 657 |
| تخلخل العظام  | 658 |
| سرطان الثدي وآفات الثدي السليمة                       | 660 |
| سرطان عنق الرحم . الرحم والمبيض                       | 660 |
| الأمراض المنقولة بالجنس، وأمراض الحوض الالتهابية      | 661 |
| السلس البولي  | 662 |
| العنف المنزلي   | 663 |
| اضطرابات الإدراك والشعور                              | 663 |

## القسم XXXX

### 845 ..... صحة الرجال

#### 71 - مواضيع صحة الرجال

|                                    |     |
|------------------------------------|-----|
| أ. ضخامة البروستات السليمة         | 667 |
| الفيزيولوجيا المرضية               | 667 |
| التشخيص                            | 668 |
| التشخيص التفريقي                   | 669 |
| التربير                            | 669 |
| ب. التهاب البروستات                | 671 |
| التهاب البروستات الجرثومي الحاد    | 672 |
| التهاب البروستات الجرثومي المزمن   | 672 |
| التهاب البروستات غير جرثومي المزمن | 672 |
| ال CPPS غير الالتهابية             | 673 |

|   |     |
|---|-----|
| ارتفاع LDL                                | 568 |
| ارتفاع مستوى الدقائق الكيلوسية            | 569 |
| <b>62 - اضطرابات المعادن والبروتينات</b>  |     |
| <b>المعدنية</b>                           | 571 |
| داء ويلسون                                | 571 |
| داء الصباغ الدموي                         | 572 |
| البورفيريا                                | 573 |
| <b>63 - اضطرابات الهورثة النسيج الضام</b> | 577 |
| سوء التشكل العظمي                         | 577 |
| متلازمة اهليير دانلوس                     | 577 |
| متلازمة مارفان                            | 578 |
| الصفرومات الكاذبة المرنة                  | 579 |

## القسم XX

### 581 ..... أمراض الغدد الصم

#### 64 - المحور الوطائي - النخامي

|  |     |
|--|-----|
| من الناحية التشريحية                                 | 583 |
| الهرمونات النخامية الأمامية الفيزيولوجيا والاختبارات | 583 |
| التقييم الشعاعي العصبي للغدة النخامية                | 586 |
| آفات النخامة و الوطاء                                | 586 |
| أورام النخامي  | 588 |
| الغدة النخامية الخلفية                               | 590 |

#### 65 - الغدة الدرقية

|                                 |     |
|---------------------------------|-----|
| فيزيولوجيا الهرمون الدرقي       | 593 |
| تقييم الغدة الدرقية             | 593 |
| فرط نشاط الدرق                  | 595 |
| التهاب الدرق                    | 597 |
| الانسمام الدرقي الصناعي         | 598 |
| الأسباب النادرة للانسمام الدرقي | 598 |
| القصور الدرقي                   | 598 |
| القصور الدرقي تحت السريري       | 600 |
| السلعة الدرقية                  | 600 |
| العقيدات الدرقية المفردة        | 600 |
| السرطانة الدرقية                | 601 |

#### 66 - الغدة الكظرية

|                                      |     |
|--------------------------------------|-----|
| الفيزيولوجيا                         | 603 |
| القصور الكظري                        | 603 |
| نقص الألدوسترونية ناقصة الرنين       | 607 |
| فرط تنسج الكظر الخلقي                | 607 |
| متلازمات فرط الوظيفة القشرية الكظرية | 608 |
| فرط نشاط اللب الكظري                 | 613 |

#### 67 - دراسة الغدد الصماوية التناسلية عند

#### الذكور

|                |     |
|----------------|-----|
| القصور المنسلي | 615 |
| التثدي         | 518 |

#### 68 - الداء السكري

|       |     |
|-------|-----|
| تعريف | 621 |
|-------|-----|

|     |  |
|-----|--|
| 734 | الدراسات الشعاعية                        |
| 734 | الخلاصة                                  |
| 735 | 7. التهاب المفاصل الربياني               |
| 735 | الدراسة الوبائية والمورثية               |
| 735 | الإمراضية                                |
| 735 | الفيزيولوجيا الإمراضية                   |
| 735 | التظاهرات السريرية                       |
| 737 | التشخيص                                  |
| 737 | الملاج                                   |
| 739 | الإنذار                                  |
| 741 | 7. أعتلالات المفاصل الفقارية             |
| 741 | الوبائيات                                |
| 741 | الإمراضية                                |
| 741 | المظاهر السريرية                         |
| 743 | التظاهرات الشعاعية                       |
| 744 | الملاج                                   |
| 745 | 8. الكتبة الحمامية الجمازية              |
| 745 | الإمراضية                                |
| 745 | التظاهرات السريرية                       |
| 747 | الأنواع السريرية                         |
| 748 | المعالجة                                 |
| 751 | 81. متلازمة أزداد الفوسفوليبيد           |
| 751 | الإمراضية                                |
| 751 | التظاهرات السريرية                       |
| 751 | التشخيص                                  |
| 751 | المعالجة                                 |
| 753 | 82. التصلب الجمازي (تصلب الجلد)          |
| 753 | الوبائيات والوراثة                       |
| 753 | المرضيات والفيزيولوجيا الإمراضية         |
| 753 | المظاهر السريرية                         |
| 755 | التشخيص والتشخيص التفريقي                |
| 755 | الملاج                                   |
| 756 | الإنذار                                  |
| 759 | 83. الأعتلالات العظمية الالتهابية مجعولة |
| 759 | السبب                                    |
| 759 | المرضيات والفيزيولوجيا الإمراضية         |
| 759 | المظاهر السريرية                         |
| 761 | التشخيص                                  |
| 761 | التشخيص التفريقي                         |
| 762 | المعالجة                                 |
| 763 | 84. متلازمة جوغون                        |
| 763 | المظاهر السريرية                         |
| 763 | التشخيص                                  |
| 765 | الملاج                                   |
| 767 | 85. التهابات الأوعية                     |
| 767 | التصنيف                                  |
| 767 | الإمراضية                                |

|     |                         |
|-----|-------------------------|
| 673 | ج. اضطرابات النعوط      |
| 673 | آلية النعوط             |
| 674 | البحث في سببات النعوط   |
| 675 | العلاج الدوائي والجراحي |
| 677 | العلاجات المستقبلية     |
| 677 | د. سرطان الرجال         |
| 677 | سرطان البروستات         |
| 679 | كارسينوما القضيب        |
| 679 | سرطان الخصية            |

## القسم XXV

### آفات العظام

#### 72. الفيزيولوجيا الطبيعية للعظام وحركات

##### المعادن

|     |                      |
|-----|----------------------|
| 683 | حركات الكالسيوم      |
| 689 | حركات الفوسفات       |
| 693 | تنظيم مغنيزيوم المصل |

#### 73. آفات معادن المصل

|     |                   |
|-----|-------------------|
| 695 | فرط كلس الدم      |
| 700 | نقص كلس الدم      |
| 703 | فرط فوسفات الدم   |
| 704 | نقص فوسفات الدم   |
| 6   | فرط مغنيزيوم الدم |

#### 74. آفات العظام الاستقلابية

|     |                  |
|-----|------------------|
| 709 | التشخيص التفريقي |
| 714 | المعالجة         |

#### 75. نخلخل العظام

|     |                                      |
|-----|--------------------------------------|
| 715 | الوبائيات                            |
| 715 | عوامل الخطورة                        |
| 715 | ذروة الكتلة العظمية والخسارة العظمية |
| 716 | التظاهرات السريرية                   |
| 716 | التشخيص                              |
| 720 | الوقاية                              |
| 720 | المعالجة                             |

#### 76. داء باجيت في العظام

|     |                                 |
|-----|---------------------------------|
| 732 | الحدوث والانتشار                |
| 724 | الإمراضية والفيزيولوجية المرضية |
| 725 | التظاهرات السريرية              |
| 726 | الاختلالات والحالات المرافقة    |
| 726 | التقييم التشخيصي                |
| 726 | المعالجة                        |

## القسم XXVI

### أمراض النسيج الضام والجهاز العضلي الهيكلي

#### 77. مقارنة مريض الداء المفطلي

|     |                                     |
|-----|-------------------------------------|
| 731 | القصة والفحص السريري العضلي الهيكلي |
| 733 | الفحوص المخبرية                     |

## 92 - التشخيص المخبري للأمراض الخمجية ..... 811

التشخيص عبر الرؤية المباشرة للمتعضية 811

التشخيص بواسطة تحري المستضدات الجرثومية 811

التشخيص بواسطة فحص استجابات المضيف المناعية

أو الانتهابية 812

المقاييس التي تتحرى المتواليات النووية للأحياء الدقيقة 813

التشخيص بواسطة عزل المتعضية في الزرع 813

عزل الفيروسات 814

عزل الراكسية والمتدثرات والمفطورات 814

عزل الجراثيم 814

عزل الفطور والمتطورات 814

## 93 - المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة ..... 815

العامل الممرض 815

مكان الخمج 815

مزايا الصادات 815

طريق الإعطاء 816

مدة العلاج 816

المشاركات الدوائية 816

مراقبة المعالجة بالصادات 816

العوامل المضادة للفيروسات 817

العوامل المضادة للفطور 817

اختبار المقاومة للصادات 817

## 94 - الحمى والمتلازمات الحموية ..... 821

تنظيم درجة حرارة الجسم 821

الحمى وفرط الحرارة 821

المتلازمات الحموية الحادة 822

الحمى مجهولة السبب 832

الحمى المفتعلة أو المحرصة ذاتياً 835

## 95 - تجرثم الدم والمتلازمة الإنتانية ..... 837

الوبائيات 837

الآلية الإراضية 837

التظاهرات السريرية 838

التشخيص 841

المعالجة 841

## 96 - أخماج الجملة العصبية ..... 843

التهاب السحايا 844

التهاب الدماغ 850

الكلب 851

طفيف الأخماج السلية والفطرية والطفيلية 851

## 97 - أخماج الرأس والعنق ..... 855

أخماج الأذن 855

أخماج الأنف والجيوب 855

أخماج الفم والبلعوم 856

## 98 - أخماج السبيل التنفسي السفلي ..... 861

الآلية الإراضية 861

الوبائيات 861

التشخيص التفريقي 862

المظاهر السريرية 767

أنماط خاصة في التهابات الأوعية 768

التشخيص 770

الأضداد الذاتية والتهاب الأوعية 771

العلاج 771

## 86 - اعتلالات المفاصل بالبلورات ..... 773

النقرس 773

داء توضع بيروفوسفات الكالسيوم 777

اضطرابات البلورات الأخرى 777

## 87 - التهاب العظم والمفصل ..... 779

الإراضية 779

المظاهر السريرية والتشخيص 780

المعالجة 780

## 88 - اضطراب النسيج الرخوة غير المفصلي ..... 783

الأسباب والآلية الإراضية 783

تصنيف الأجرية المفصلي 783

تشخيص اضطرابات النسيج الرخوة غير المفصلي 783

التهاب الأجرية Bursitis 784

التهاب الوتر Tendinitis 785

متلازمة الألم الليفي العضلي 785

## 89 - التظاهرات المفصلي للأمراض

## الجمازية ..... 789

التآذرات الرئوية المترافقة مع الخباثات 789

الاضطرابات الدموية 789

الأمراض الهضمية 791

الاضطرابات الغدية 792

الفرناوية Sarcoidosis 793

## القسم الثاني

## الأمراض الخمجية ..... 795

## 90 - العضويات التي تخمج الإنسان ..... 797

الفيروسات 797

البريون 797

الجراثيم 797

الفطور 800

الأوالي 802

الديدان 802

## 91 - دفاعات المضيف ضد الخمج ..... 803

دفاعات الثوي ضد آليات الإراضية الجرثومية:

الكناح من أجل البقاء 803

الفائدة التطورية للعضويات القابلة للتكيف 803

أصناف دفاعات الثدي والمخاطر من أجل الخمج 804

كيف تتصل الخلايا بالخلايا الأخرى 806

كيف يكون التنوع الكبير في التعرف المناعي ممكناً 806

التفاعل الجرثومي - الثوي 807

الإراضية الجرثومية ضد دفاعات الثوي-استمرار الدراما 809

**107 - الخمج بالـ HIV ومتلازمة نقص المناعة**

المكتسبة ..... 917

الوبائيات 917

الفيزيولوجية الأمراض 919

التشخيص والفحوصات لخمج الـ HIV 922

التظاهرات السريرية التالية لخمج الـ HIV-1 922

تدبير خمج بالـ HIV 924

علاج التظاهرات السريرية النوعية لعوز المناعة 927

الاختلالات الأخرى لخمج الـ HIV 934

الوقاية من خمج HIV 934

**108 - الأخمج في الثوج مثبت المناعة ..... 937**

اضطرابات المناعة المتوسطة بالخلايا 937

اضطرابات المناعة الخلطية 937

وظيفة العدلات المضعفة 938

قلة العدلات 939

المشاكل التشخيصية في الثوي المثبط 939

الوقاية والعلاج للأخمج في مرضى قلة العدلات 940

**109 - الأمراض الخمجية للمسافرين والأخمج**

بالديدان والأوالي ..... 943

تحضير المسافرين 943

المسافر العائد 945

أخمج الأوالي والديدان 946

**القسم XXVII**

**951 - الإرهاب الحيوي ..... 951**

**110 - الإرهاب الحيوي ..... 953**

التعريف والتصنيف 953

التاريخ 953

العوامل الحيوية 955

العوامل الكيماوية والإشعاع 958

**القسم XXVIII**

**959 - الأمراض العصبية ..... 959**

**111 - التقييم العصبي للمريض ..... 961**

أخذ القصة السريرية العصبية 961

الفحص العصبي 961

التقييم التقني 963

**112 - اضطرابات الوعي ..... 967**

الفيزيولوجية الأمراض 967

المقاربة التشخيصية 967

الإنذار في السبات 971

الحالات المشبهة بالسبات 971

التشخيص 863

المتعضيات الممرضة الخاصة 864

المعالجة والنتيجة 868

الوقاية 869

**99 - أخماج القلب والأوعية الدموية ..... 871**

التهاب الشغاف الخمجي 871

التظاهرات السريرية 871

التهاب شغاف الصمام البديل 875

الوقاية من التهاب الشغاف الخمجي 876

التهاب باطن الشريان الجرثومي والتهاب الأوردة القيعي 877

**100 - أخماج الجلد والأنسجة الرخوة ..... 879**

الأخمج السطحية في الجلد 879

الأخمج الأعماق في الجلد والنسج الرخوة 883

**101 - الخراجات داخل البطن والتهاب**

**البريتوان ..... 885**

الخراجات داخل البطن 885

التهاب البريتوان 887

**102 - الإسهال الخمجي ..... 889**

الآلية الإمراضية والفيزيولوجية الإمراضية: أفكار عامة 889

أنماط الأمراض الإسهالية الجرثومية 889

اعتبارات وبائية عامة 892

التشخيص 892

التدبير: مبادئ عامة في معالجة إعاضة السوائل 892

**103 - أخماج العظام والمفاصل ..... 895**

التهاب المفاصل 895

التهاب الجراب الزليلي الانتاني 897

ذات العظم والنقي 897

**104 - أخماج السبيل البولي ..... 899**

التهاب الإحليل 899

التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية 899

التهاب البروستات 901

**105 - الأخماج المشفوية ..... 903**

مكافحة الخمج 903

مقاربة المرضى المشفويين المصابين بأخمج مشفوية

محتملة 903

ذات البرنة المشفوية 903

الانتانات المرتبطة بالقناطر داخل الوعائية 905

خمج السبيل البولي المشفوي 906

أخمج الموقع الجراحي 906

**106 - الأمراض المنقولة بالجنس ..... 907**

القرحات التناسلية 907

التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم، والداء الحوضي

الالتهابي 911

التهاب الكولون والمستقيم في الرجال الجنوسيين 915



- 113 - اضطرابات النوم ..... 975
- البيولوجية العصبية للنوم 975
- الأرق 975
- الاستثارة غير الطبيعية 975
- توقف التنفس أثناء النوم 975
- نظائر النوم 976
- السبح أو النوم الانتيابي 977
- 114 - المتلازمات القشرية ..... 979
- التشريح 979
- المتلازمات حسب المنطقة 979
- 115 - العتهات واضطرابات الذاكرة ..... 980
- متلازمات العتهات الكبرى 983
- اضطرابات الذاكرة الأخرى 986
- الوراثة الجزيئية ومستقبل التشخيص والعلاج للعتهات 987
- 116 - اضطرابات المزاج والسلوك ..... 989
- الاضطرابات النفسانية 989
- الاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب 989
- اضطرابات القلق 992
- الاضطرابات جسمية الشكل 992
- الاضطرابات المفتعلة 993
- اضطرابات التفارقية 993
- اضطرابات الشخصية والإدمان 993
- 117 - اضطرابات التنظيم الحراري ..... 995
- انقاص الحرارة 995
- ارتفاع الحرارة 995
- 118 - الصداع، آلام العنق والآفات الألمية ..... 997
- الأغورج ..... 997
- الصداع 997
- آلام العنق والظهر 1003
- 119 - اضطرابات الرؤية والسمع ..... 1007
- اضطرابات الرؤية وحركات العين 1007
- السمع واضطراباته 1010
- 120 - الدوخة ..... 1015
- المقاربة والتشخيصية 1015
- العلاج 1017
- 121 - اضطرابات الجهاز الحركي ..... 1019
- أعراض وعلامات أمراض الجهاز الحركي 1019
- الاضطرابات الحركية والرنج 1019
- اضطرابات ناقص الحركية 1022
- اضطرابات مفرطة الحركية 1025
- الرنج المخيخي 1027
- اتجاهات أخرى 1028
- 122 - الاضطرابات التطورية والاضطرابات ..... 1031
- الجلدية العصبية ..... 1031
- تشوهات النخاع الشوكي 1031
- تشوهات كياربي 1031
- النخاع الشوكي المشدود 1031
- تكهف النخاع الشوكي الاستسقائي 1031
- تشوهات تطور القشر 1031
- الاضطرابات الجلدية العصبية والتطورية 1032
- 123 - الأمراض الوعائية الدماغية ..... 1035
- الوبائيات 1035
- لمحة تشريعية 1035
- الفيزيولوجية 1035
- السكتة الإقفارية 1036
- متلازمات الرئيسية للسكتة الدماغية 1038
- التشخيص 1040
- التشخيص التفريقي 1040
- الوقاية الأولية من السكتات الدماغية 1040
- علاج السكتة الدماغية الحادة 1041
- النزف داخل القحف 1043
- أمهات الدم داخل القحف 1044
- التشوهات الوعائية 1045
- 124 - رضوض الرأس والعمود الفقري ..... 1047
- أذية الرأس 1047
- أذية الحبل الشوكي 1048
- الوثر العنقي (المصنع) 1049
- 125 - الصرع ..... 1051
- تعريف الصرع 1051
- نسبة الحدوث والأسباب 1051
- التصنيف والتظاهرات السريرية 1051
- التشخيص 1055
- التشخيص التفريقي 1056
- المعالجة 1057
- الإنذار 1059
- إيقاف مضادات الصرع 1059
- 126 - أورام الجملة العصبية المركزية ..... 1061
- التصنيف 1061
- التظاهرات السريرية 1061
- تقييم المريض 1062
- المعالجة 1062
- أورام خاصة 1063
- 127 - الأمراض الخمجية للجملة العصبية ..... 1065
- المركزية ..... 1065
- خراجات الدماغ 1065
- الدبيلة تحت الجافية 1066
- التهاب الأذن الخارجية الخبيثة 1066
- الخراجة النخاعية فوق الجافية 1066
- خثار الجيب الكهفي الانتاني 1067
- خثار الجيب الجانبي 1067
- خثار الجيب السهمي الانتاني 1067

- متلازمات الوهن المحرض دوائياً 1097  
التسمم بالفوسفات العضوية 1097

## القسم 222

### 1099 ..... المريض المسن

#### 1101 ..... 132 . المريض المسن

- التقدم بالمر الطبعي 1101  
تقييم الشيخوخة 1102  
المتلازمات في طب الشيخوخة 1104  
تمويل الرعاية الصحية من أجل المسنين 1107

## القسم 223

### 1109 ..... سوء استخدام المواد

#### 1111 ..... 133 . المواد وسوء استخدام المواد

- الاعتماد الحكلي وسوء الاستخدام 1111  
سوء استخدام الأدوية الموصوفة طبياً 1114  
سوء استعمال الأدوية الغير مشروعة 1118  
الرسم المنظوري للمستقبل 1121

## ملحق APPENDIX

### 1123 ..... القيم المخبرية المقاسة عادةً

### 1129 ..... ملحق

- الاختلالات العصبية لالتهاب الشغاف الخمجي 1067  
أمراض البريون 1068

## 128 . الاضطرابات الالتهابية والمزيلة

### 1069 ..... للنخاعين

- التصلب المتعدد MS 1069  
التهاب النخاع والعصب البصري 1072  
التهاب العصب البصري 1072  
التهاب النخاع المعترض الحاد 1073  
التهاب النخاع والدماغ المنتشر الحاد 1073

## 129 . الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات

### النورون المحرك والصفائر والأعصاب

### 1075 ..... المحيطية

- الفحوص التشخيصية 1075  
أمراض النورون المحرك (خلايا القرن الأمامي) 1076  
اعتلال الصفائر العصبية 1078  
أمراض الأعصاب المحيطية 1078  
اعتلالات العصب الوحيد الشائمة 1079  
اعتلالات الأعصاب العديدة 1080

## 130 . أمراض العضلات

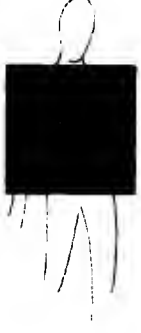
- تعضي العضلات وبنيتها 1085  
التقييم 1085  
الحثول العضلية 1087  
الاعتلالات العضلية الخلقية 1088  
الاعتلالات العضلية الإستقلابية 1088  
اعتلالات الأتنية (التشنجات العضلية غير الضمورية والشلل الدوري) 1090  
الاعتلالات العضلية الالتهابية 1092  
الاعتلالات الناجمة عن الاضطرابات الغدية والجهازية 1093  
الاعتلالات العضلية الانسمامية 1093  
بيلة الغلوبولين العضلي 1093

## 131 . أمراض الوصل العصبي العضلي

- الوهن العضلي الوخيم 1095  
متلازمة الوهن العضلي الوخيم لابرت إيتون 1096

القسم

# مدخل إلى الطب الجزيئي



1- الأساس الجزيئي للمرض

# الأساس الجزيئي للمرض



الفكري المؤلف من فوسفات الريبوز منقوص الأكسجين يشكل القسم الخارجي من الحلزون مزدوج الطاقة للمكثور والذي يتزاوج في مركزه كل أساسين عبر روابط هيدروجينية تكميلية. وتقضي قواعد الديناميكية الحرارية بأنه يمكن للأدنين أن يرتبط مع الثيامين فقط وإن السيتوزين لا يمكنه الارتباط إلا مع الفوانين. يوجد في المجين البشري ما يقارب من  $6 \times 10^9$  نوويدي Nucleotide أو  $3 \times 10^9$  زوج من النويدات والتي تجتمع مكونة الحلزون المزدوج. تتحدد كل النوعية التي يتمتع بها DNA عن طريق تتالي الأسس، وإن هذا التتالي مخزن بشكل مضاعف في البنية الحلزونية المزدوجة، والذي يسهل من عملية تصحيح الأخطاء التي تحدث بالتتالي وتوفر أساساً آلياً لتضاعف المعلومات خلال الانقسام الخلوي. ويعمل تتالي الأسس لطاق مفرد من DNA كقلب للتضاعف، والذي يتم إنجازه بواسطة فعل بوليمراز الدنا المعتمد على الدنا والذي يفك حلزون الدنا المزدوج وينسخ كل طاق المفرد وذلك بدرجة عالية من التطابق.

يتوضع الدنا في النواة، حيث تضغط المكثورات بشدة مع بروتينات كروماتينية مشكلة الصبغيات، يوجد في الخلايا البشرية 23 زوج من الصبغيات، يحتوي كل منها على سلسلة فريدة، وبالتالي، معلومات مورثة فريدة. إن كل أنواع الخلايا ما عدا الخلايا العرسية Gametocytes تحتوي على العدد الضعفاني المزدوج من الوحدات المورثة، ويشار إلى نصفها باسم العدد الفرداني Haploid. وتقسم المعلومات المورثة المحتواة في الصبغيات إلى عناصر وظيفية مميزة تعرف بالمورثات. وتعرف المورثة على أنها وحدة من تتالي الأسس ترمز تتالي معين من عديدات الببتيد. يقدر عدد المورثات في المجين البشري الفرداني ما بين 30000-40000 وهي تتخلل مناطق لمتتاليات لا ترمز للبروتين والتي لم تعرف وظيفتها حتى الآن. يحتوي الصبغي العادي ما بين 3000-5000 مورثة. وهذه تتراوح بالحجم ما يقارب 1 كيلو أساس (KB) إلى 2 ميغا أساس (MB).

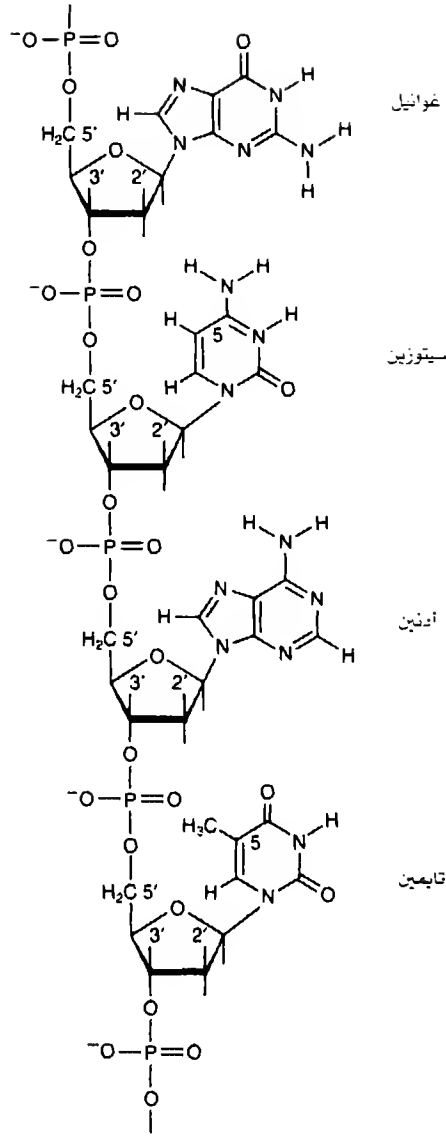
إن الموقع الدقيق للمورثات على صبغي ما مهم في تحديد احتمالية أن قسم من الصبغي الأول سوف يتبادل، أو يتعابر، مع القسم الموافق من الصبغي المتتم عندما يحدث التأشيب المورثي خلال الانقسام المنصف (الشكل 1-2) وخلال التأشيب المنصف، وتتبادل المواضع المورثة أو الأليلات التي اكتسبت من أحد الأبوين مع تلك التي اكتسبت من الوالد الثاني لتنتج مشاركات أليلات جديدة، وإن احتمالية حدوث التأشيب للأليلات خلال الانقسام المنصف تتفاوت تبعاً للبعد

على مدى القرن المنصرم تطور الطب بشكل مذهل من مجرد كونه فناً لشفاء قامت مبادئ ممارسته على أساس من التجربة الشخصية والتي نقلت من ممارس إلى آخر، إلى فرع من المعرفة يقوم على المنطق العقلاني ومشبع بالطريقة العلمية أدى تطبيق الطريقة العلمية إلى إحراز تقدم كبير في حقول الفيزيولوجيا والأحياء الدقيقة والكيمياء الحيوية والأدوية، ولقد عمل هذا التقدم كأساس للمقاربات التشخيصية والعلاجية للأمراض المستخدمة من قبل الأطباء خلال معظم القرن العشرين. ومنذ الثمانينات توسع فهم الأساس الجزيئي لعلم الوراثة بشكل كبير. كما أن التطورات في هذا المجال قد رسمت أبعاداً جديدة ومثيرة لكشف الأساس التقليدي للأمراض الوراثية (مثلاً: الداء المنجلي) بالإضافة إلى أسس الخلايا الوراثية المعقدة (مثلاً: فرط التوتر الشرياني). كما بدأ أيضاً التعرف إلى الأساس الجزيئي للتأثرين المورثات والبيئة. يستطيع طبيب هذه الأيام متسلحاً بمجموعة من التقنيات الجزيئية الحساسة والنوعية أن يفهم ليس فقط أساس الآليات الإمراضية المعقدة ولكن أيضاً تحديد الأشخاص الذين يواجهون خطر حدوث الأمراض الشائعة. لذلك فإن فهم الطب الحديث يستلزم فهماً للوراثة الجزيئية والأساس الجزيئي للأمراض. يقدم هذا الفصل التمهيد لمحة عن هذا المجال المعقد والسريع التطور ويحاول أن يلخص مبادئ الطب الجزيئي والتي ستم الإشارة إليها كلا في قسمه الخاص في هذا الكتاب.

## الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين والراموز الوراثي:

إن كل المعلومات اللازمة لتشكيل عضوية ما محتواة داخل نواة كل خلية من خلايا هذه المتعضية. وأن هذه المعلومات مرمزة بواسطة مكثور خطي مزدوج الطاقة من الحمض الريبي النووي منقوص الأكسجين (DNA)، والذي يشكل مجين العضوية. ويتألف DNA من عمود فقري خطي من السكاكر الريبية منقوصة الأكسجين والتي ترتبط فيما بينها بين الكربون الخامس لحلقة البنتوز والكربون الثالث لحلقة البنتوز التالية بواسطة رابطة فوسفودي استر (3-5) (شكل 1-1). إن كل موحد من فوسفات الريبوز منقوص الأكسجين يرتبط برابطة تكافئية إلى واحد من أسس الحموض النووية الأربعة: البيورينان الأدنين A والفوانين G والبيريميدينان السيتوزين C والثيمين T. وإن العمود





G C

A T

T A

G C

C G

T A

A T

C G

A T

C G

الشكل 1-1: بنية الـ DNA توجد بنية كل يكلوتير في الطرف الأيسر من الشكل مع أسم كل اساس موضوع إلى جانب كل نيكلوتير وأما على الجانب الأيمن فنجد أزواج الأساس المرتبطة فيما بينها بروابط هيدروجينية وذلك في لغة من لغات الحلزون المزدوج حيث تعني الخطوط المقطعة الثلاثة ثلاثة روابط هيدروجينية بين أساسي الفوانين (G) والسيتوزين (C) والخطين المقطعين يشيران إلى رابطتين هيدروجينيتين بين أساسي الأدنين (A) والثيامين (T).

العمود الفقري المكثور مكون من سكريات ريبية متصلة بروابط فوسفور دي استير. كما أن تركيب الأساس يختلف في أن اليوراسيل يحل محل الثايمين. وينتج الرنا المرسال في النواة بفعل بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا. والذي يتسخ الطاق (المقابل للمعنى) لحلزون الدنا المزدوج ليصنع طاقاً مفرد من mRNA والذي يكون مطابق للطاق المعنى لحزون الدنا المزدوج في عملية تدعى الانتساخ (الشكل 1-3) ولأن المورث النمطي يحتوي تالية ترميز (اكسونات) يتخللها بشكل خطي متتاليات غير مرمزة (انترونات). لذلك فإن الرنا المرسال الغير ناضج الناتج يجب أن يخضع بعدها للقطع من أجل الربط المباشر لكل متتالية من الاكسونات مع التي تليها. ومن ثم فإن mRNA الناضج الناتج يخرج من النواة ويدخل إلى الهيولى لبدء عملية الترجمة أو تحويل راموز الأساس إلى عديد بيتيد.

الخطي الذي يفصلها عن بعضها على التالي الصبغي. إن احتمالية التأشيب هذه أو المسافة تقدر كمياً بشكل شائع باستخدام Centimogran وهو يعرف على أنه البعد الصبغي والذي بوجوده توجد فرصة 1% لأن يخضع أليلان لعملية تعابر خلال الانقسام المنصف. وتخدم عمليات التعابر كأساس اختلاط تالي الأسس من الوالدين خلال التطور وبذلك فهي تسبب الاختلافات المورثية الملاحظة في الذرية. إن تحليل إمكانية توريث أليلات معينة معاً (تحليل الارتباط) يشير إلى أن مسافة التأشيب في المجين البشري تقارب Centimograns3000.

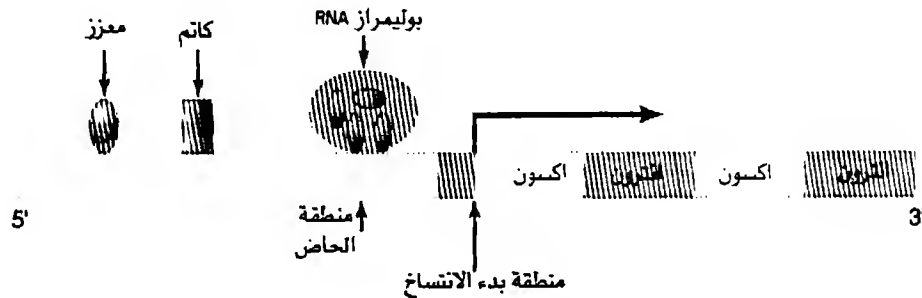
ويحدث اصطناع البروتين في الهيولى، ومن أجل نقل المعلومات المحتواة في دنا النواة إلى الموقع الريبوزومي لاصطناع البروتين. فلقد تطور نوع من الجزيئات الوسيطة يدعى بالحمض النووي الريبي المرسال mRNA. يوجد اختلافان بنيويان يميزان RNA عن DNA: أن

TABLE 1-1 The Genetic Code

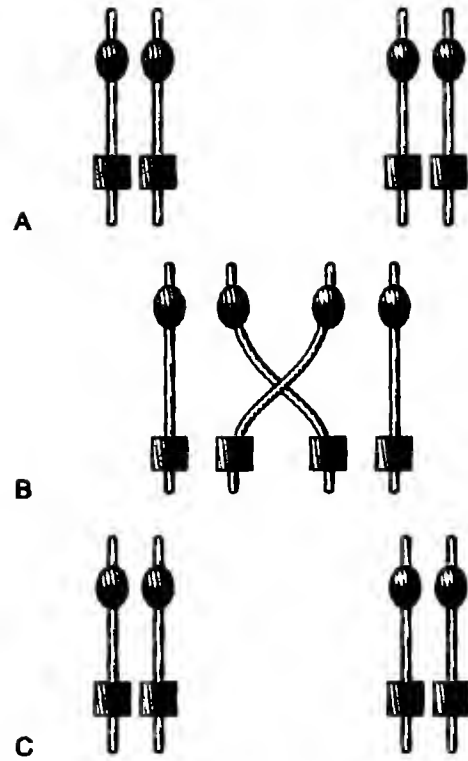
| First | Second |     |      |      | Third |
|-------|--------|-----|------|------|-------|
| U     | U      | C   | A    | G    | U     |
|       | Phe    | Ser | Tyr  | Cys  | C     |
|       | Phe    | Ser | Tyr  | Cys  | A     |
|       | Leu    | Ser | STOP | STOP | G     |
|       | Leu    | Ser | STOP | Trp  | U     |
| C     | Leu    | Pro | His  | Arg  | C     |
|       | Leu    | Pro | His  | Arg  | A     |
|       | Leu    | Pro | Gln  | Arg  | G     |
|       | Leu    | Pro | Gln  | Arg  | U     |
| A     | Ile    | Thr | Asn  | Ser  | C     |
|       | Ile    | Thr | Asn  | Ser  | A     |
|       | Ile    | Thr | Lys  | Arg  | G     |
|       | Met    | Thr | Lys  | Arg  | U     |
| G     | Val    | Ala | Asp  | Gly  | C     |
|       | Val    | Ala | Asp  | Gly  | A     |
|       | Val    | Ala | Glu  | Gly  | G     |

A = adenine; Ala = alanine; Arg = arginine; Asn = asparagine; C = cytosine; Cys = cysteine;  
G = guanine; Gln = glutamine; Glu = glutamic acid; Gly = glycine; His = histidine; Ile = isoleucine;  
Leu = leucine; Lys = lysine; Met = methionine; Phe = phenylalanine; Pro = proline; Ser = serine;  
Thr = threonine; Trp = tryptophan; Tyr = tyrosine.

(جدول 1-1). لفك تشفير mRNA. فإن جزئياً موائم يعرف باسم RNA الناقل (Trna) يتعرف على الراموز Codon في mRNA ويرتبط مع ذلك الراموز عبر راموز مقابلة ثلاثية الأساس التي يحملها الراموز. بالإضافة لذلك فإن tRNA مزود بحمض أميني فريد يتوافق مع الراموز المقابل. ومن ثم فإن الأنزيمات على الريبوزوم تربط الحموض الأمينية عبر اصطناع رابطة ببتيدية (الشكل 1-4) محررة tRNA في هذه العملية. و إن الرابط المتتابع للحموض الأمينية في السلسلة المتنامية لعدد الببتيد يشكل الحدث النهائي في تحويل المحتوى داخل متتاليات الدنا النووي إلى بروتين ناضج (RNA-DNA - بروتين) وتكون البروتينات مسؤولة مباشرة عن شكل و وظيفة المتعضية. ولذلك، فإن الشذوذات في بناء البروتين أو وظيفته و الناتجة عن تغيرات في سلسلة الحمض الأميني الأساسي هي السبب الرئيسي الفوري للتغيرات في النمط الظاهري. وتختلف الأشكال التي تحدد حالة المرض.

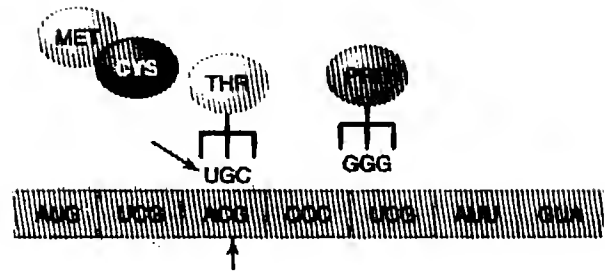


الشكل 1-3: الانتساخ. يبدو الـ DNA المجيني حيث أن موقعي المعزز والكاتم واقعي في الطرف (5') المعاكس لجهة الانتساخ بالنسبة لمنطقة الحاض والتي يرتبط إليها بوليمراز RNA كما تبدو منطقة بدء الإنتساخ بنفس جهة الإنتساخ بالنسبة لمنطقة الحاض ويتبته هذا الموقع المتتالية الاكسونية التي يتخللها المتتاليات النترونية إن المتتاليات السابقة تنتسخ وتجعل في ساملة بواسطة بوليمراز الـ RNA.



الشكل 1-2: التعاير والتأشير A- يظهر صبغيان مزدوجان D.ploid كل زوج من كل والد مع موقعان جينيان مشار إليهما بالدوائر والمربعات. B- تعابر صبغي فردي H.oplod من كل من الأبوين. C- إن التأشير الناتج الآن للشرف الصغية يعيد توزيع موقع فردي مشار إليه بالمربعات من زوج فرد زوج إلى آخر.

يحدث اصطناع البروتين، أو ترجمة راموز mRNA على الريبوزومات. والتي هي عبارة عن معقدات جزيئية كبرية من البروتينات والرنا الريبوزومي متوضع في الهيولى. وتشتمل الترجمة على تحويل الراموز الخطي لثلاثية من الأساس (الراموز) إلى حمض أميني موافق. و يوجد 64 طريقة محتملة لاجتماع الثلاثيات التي يمكن للرموز من أربع أساس أن يشكلها 4x4x4 وهذا يتوافق مع 20 حمض أميني مختلفا. و إن العديد منها يرمز بأكثر من ثلاثية واحدة



الشكل (1-4): يبدو إطار القراءة المفتوح لـ RNA المرسال ناضج مع سلاسلها من الراموزات كما تبدو جزيئات +RNA مع ما يقابلها من الراموزات والمفردة تجمها الأميني النوعي كما تبدو سلسلة متتالية قصيرة عن عديدات الببتيد A أدمين C سيورين G غواتين U بوراسيل CYS سيستين MET ميتسونين PRO بروتين تيورين THIR

### تنظيم التعبير الوراثي:

إن المعلومات المحتواة في الجين هي في جوهرها، عديمة المعنى وظيفيا لولا بعض الآليات التي تنظم التعبير عنها. إن كلا من توقيت ومدة وموقع وظيف التعبير الوراثي هي عناصر مهمة في البناء المعقد لشكل ووظيفة الخلية ومحكومة بالمجين. تحدث الخطوة الرئيسية في التعبير الوراثي على مستوى انتساخ المورثة. يتم انتساخ المعلومات المحتواة في الدنا المجيني إلى mRNA (انتساخات) بواسطة بلوميراز رنا نوعي معتمد عل الدنا.

إن تنظيم الانتساخ هو عملية معقدة تحدث على مستويات متعددة (انظر الشكل 1-3). والنقطة المهمة هي أن التعبير عن العديد من المورثات له منظم بشكل محدود فقط، هذا إن كان منظم أصلا وهذه تعرف بالمورثات المدبرة أو المورثات بنوية التعبير. وهي نمطية تعطي منتجات بروتينية أساسية للوظيفة السوية أو لبناء الخلية ولذلك فهي يجب أن يحافظ عليها دائما في تركيز ثابت تحت كل الظروف. وعلى النقيض فإن العديد من المورثات الأخرى لا يعبر عنها أو يعبر عنها بشكل محدود فقط تحت الظروف الاعتيادية ولكن مع تعرض الخلية لبعض الشدة أو لعامل يسبب استجابة خلوية تختلف عن تلك التي تحدث أثناء الظروف الاعتيادية فإن التعبير عن هذه المورثات يتحرض أو يتعزز. إن هذه الاستجابات التكييفية غالبا ما تتوسط تغيرات في النمط الظاهري تحمي الخلية أو العضوية بطريقة الاستتباب.

يبدأ الانتساخ عند موقع بداية الانتساخ والذي يليه مباشرة وبمعكس جهة الانتساخ (أي باتجاه النهاية 5' للمورثة) المتتاليات النوويدية التي تحكم سرعة ومدى العملية. تعرف هذه المنطقة بمنطقة الحاض من المورثة وهي غالبا ما تحوي في كلا من عناصرها المتتالية غنية بالادين والثايمين (صندوق TATA) وشدة متتالية أخرى تتكرر ضمن ما يقارب 100 أساس من موقع البدء. وتعرف هذه المناطق من متتاليات الدنا التي تنظم الانتساخ باسم المتتاليات المنظمة العاملة بشكل مقرر. وإن بعض هذه المناطق المنظمة من المتتاليات الحاضة تربط بروتينات تعرف باسم العوامل العاملة بشكل مفروق أو عوامل الانتساخ والتي هي بذاتها مرمزة بمورثات أخرى، وإن المتتاليات المنظمة العاملة بشكل مقرر والتي ترتبط بها هذه البروتينات

غالبا ما يشار إليها باسم عناصر الاستجابة. ولقد تم التعرف على عائلات من عوامل الانتساخ وهي غالبا ما توصف من خلال الأشكال الفريدة لبنيتها البروتينية الثانوية المتوقعة بما فيها شدة حلزون لفة - حلزون وشدة أصبع الزنك وشدة سحب اللوسين.

وبالإضافة إلى مناطق حاض المورثة فإن هناك مواقع أخرى تقع على مسافة ما من موقع بدء الانتساخ تزيد من انتساخ المورثة وتعرف هذه المناطق باسم مواقع المعزز وهي تتميز عن مواقع الحاض بأنها تتواجد على مسافة بعيدة تماماً من موقع البدء إما عكس جهة الإنتساخ أو مع جهتها (مثال خلف النهاية 3 المورثة) ومن دون الحاجة للتوجه الواضح. ترتبط العوامل العاملة بشكل مقرون إلى مواقعها المعززة ويعتقد بأنها تبدل من البنية أو الهيئة الثالثة للـ DNA بشكل يسهل ارتباط وتجمع مركب الانتساخ البدء على منطقة الحاض وربما في بعض الحالات عبر تشكيل أنشودة عريضة من DNA في هذه العملية. كما أن التعديل الكيميائي الحيوي لمتتاليات منتقاة للحاض أو المفردة مثل إضافة ميتيل إلى المتتاليات الفنية بـ CPG يمكن أيضاً أن يعدل في الانتساخ. تقوم إضافة الميتيل عادة بكبح الإنتساخ. إن مصطلحي العنصر الكابح والكابت بشيران إلى المتتاليات النوويرية العاملة بشكل مقرون والتي تقص أو توقف إنتساخ المورثة وهي تفعل ذلك بالاشتراك مع العوامل العاملة بشكل مقرون والتي تعرف على تلك المتتاليات النوعية.

وبعد اصطناع mRNA الغير ناضج في النواة فإن خطوات تنظيمية إضافية تفضي إلى الرسالة الناضجة وفي النهاية إلى اصطناع البروتين، يخضع mRNA البدئي الغير ناضج أولاً إلى تعديل في كلا النهايتين 5' و 3' حيث تضاف بنية نوويرية خاصة تدعى القبة إلى النهاية لزيارة الارتباط بالريبوزومات وتعزيز كفاءة الترجمة أما النهاية 3' فهي تخضع للتعديل عبر الفصم بواسطة النكليراز لما يقارب 20 توويد وتبع ذلك إضافة متتالية عديدة النوويد تحتوي على قطعة موجودة من أسس الأدينين وهي تدعى الذيل عديد A الذي يعطي الثبات لـ mRNA.

وبالإضافة إلى هذه التغيرات التي تحدث بشكل موحد في كل mRNA فإن تعديلات انتقائية أكثر يمكن أيضاً أن تحدث ولأن كل مورثة تحتوي كلاً من متتاليات الأكسونات والانترونات ولأن mRNA الغير ناضج ينتسخ بغض النظر عن الحدود بين الأكسونات والانترونات فإن هذه الرسالة الغير ناضجة يجب أن يتم تحريرها بطريقة تتصل فيها كل الأكسونات معاً بتسلسل مناسب وإن عملية وصل أو إزالة متتاليات الانترونات لإنتاج mRNA الناضج الناضج هي عبارة عن حدث منظم بشكل شديد الاتفاق يشتمل على التشكيل الوسطي لجسيمات الوصل والتي تحتوي على أنشودة أورينية شبيهة بالوحق Lariat والتي تحتوي على النترون المراد إزالته. ولا يكون mRNA قادراً على الخروج عن النواة إلا بعد أن يتم إنجاز عملية الوصل حيث يدخل إلى الهيولي ويبدأ بعملية الترجمة عند الريبوزوم وهناك مسارب بديلة للوصل (مثلاً مسارب بديلة لتجمع الأكسونات) تستخدم في حالة مورثات معينة تعمل بمثابة موقع آخر يجري فيه تنظيم عملية الانتساخ.

يمكن تحويل المتتالية الدقيقة لـ mRNA الناضج إلى متتالية متممة من الدنا CDNA بواسطة أنظم الإنتساخ العكوس الذي يصنع DNA غير اسخامة لـ mRNA كقالب وإن تطوير هذه المقاربة قد أحدث ثورة في علم الوراثة الجزيئية من حين أن CDNA يتمتع بثبات كيميائي أكبر من mRNA كما أن CDNA يمكن استساخه والتعبير عن منتجات مورثاته في

## الجدول 2-1 الأساس الجزيئي للطفرات

| النمط   | أمثلة   |
|---|---|
| <b>الطفرات النقطية :</b>  |   |
| الخبن Deletion  | تلاسيميا- $\alpha$ وداء الكلية عديدة الكيسات                              |
| الاستبدال Substitution  |   |
| الصامت  | تليف الكيس  |
| مغلوط المعنى Missense   | نقر الدم المنجلي و داء الكلية عديدة الكيسات و متلازمة QT الطويلة لوراثية. |
| عديم المعنى Nonsense  | تلف الكيسي و داء الكلية عديدة الكيسات                                     |
| <b>الطفرات الكبيرة (في مورثة أو مجموعة من المورثات) :</b>       |   |
| الخبن   | حتل دوشين العضلي  |
| الإقحام   | عوز العامل الثامن (ناعور A)   |
| التضاعف Duplication   | حتل دوشين العضلي  |
| الانقلاب Inversion  | عوز العامل الثامن   |
| امتداد الثلاثية Expanding Triplet                               | داء هنتغتون   |
| <b>الطفرات الكبيرة جدا* (شذفة من الصبغي أو الصبغي بكامله) :</b> |   |
| الخبن   | متلازمة تورنر (45,XO)   |
| التضاعف   | ثلث الصبغي 21   |
| الازفاء Translocation   | الذكر xx [46x,1(x,y)]*  |

\* ازفاء شذفة من الصبغي y تحمل موقعا للتمايز الخصوي الى الصبغي x.

وعندما يحدث خبن أو إقحام لأساس واحد أو اثنين في الاكسوانات، فإن النتيجة هي حدوث طفرة انزياح إطار والتي تؤدي إلى إنهاء مبكر لعملية الترجمة. أما النهاية الأخرى على طيف الطفرات فهي تشمل على عمليات الخبن الكبيرة لكامل المورثة أو لمجموعة من المورثات المتجاورة خبن وتضاعف وإزفاء لشذفة من صبغي الى صبغي آخر أو تضاعف أو خبن الصبغي بكامله.

إن لدى كل شخص أليلان لأي موضع مورثي واحد من كل والد، وستحدد الأليلات المتطابقة تماثل الزيجوت Homozygosity والأليلات الغير متطابقة تحدد تخالف الزيجوت Heterozygosity وذلك لأي موقع مورثي. وإن نمط توريث الأليلات يتبع القوانين الماندلية التقليدية. ومع الفهم الأفضل للأساس الجزيئي للطفرات وللتغيرات في الأليلات، فقد أضحت من الممكن تحليل توزيعها بين السكان بدقة كبيرة وذلك عبر تتبع متتاليات معينة للدنا. وإن الاختلافات في متتاليات الدنا المروسة في مجموعة سكانية تدعى تعدد الأشكال المورثي genetic polymorphism وإن هذا التعدد في الأشكال هو المسؤول عن التنوع المشاهد ضمن النوع وبين الأنواع المختلفة. ويظهر تحليل الأنماط العديدة من تعدد الأشكال المورثي في المجين البشري وجود اختلافات واضحة بين الأشخاص على مستوى متتاليات الدنا المجين. وفي كل جيل من النوع، فإن تواتر حدوث التغيرات عديدة الأشكال في المورثة هو 410 إلى 710، لذلك وبالنظر إلى عدد المورثات في المجين البشري، فإن ما بين 0.5% و 1% من متتاليات الأساس للمجين البشري تكون متعددة الأشكال. وفي هذا السياق، يمكن تعريف الطفرة الآن على أنها نمط محدد من تعدد أشكال الأليلات والذي يسبب خللا وظيفيا في الخلية أو العضوية. وعلى الرغم من الانتشار الواسع لتعدد الأشكال الحميد عند السكان، فإن انتشار الطفرات المؤذية لهو نادر بالمقارنة

المزارع الخلوية، ويمكن أيضا تعديل أو إحداث طفرات على متتاليات cDNA لإعطاء منتجات مورثة مختلفة ذات أفعال كيميائية متباينة.

يحتوي الرنا المرسال الناضج على عناصر من متتاليات غير مترجمة عند كل من النهايتين 5' و 3' والتي يمكنها تنظيم عملية الترجمة. وفي الوقت الراهن، فإن ما يعرف عن العوامل التي تحدد تنظيم الترجمة أقل ما يعرف عن تنظيم الإنتساخ. ولأن الترجمة تحدث بمعدل ثابت تماما في كل أنواع الرنا المرسال، فإن ثباتية أو نصف عمر رنا مرسال معين يعمل أيضا كنقطة أخرى في عملية تنظيم التعبير عن المورثة. تحتوي المنطقة 3' الغير مترجمة من الرنا المرسال مناطق لمتتاليات تحدد حساسية الرسالة للشطر والتدرك بالنوكلياز، ويبدو أن الثباتية نوعية للمتتالية، وأيضا، في بعض الحالات، تعتمد على العوامل العاملة بشكل مفروق والتي ترتبط بالرنا المرسال.

## التبدل المورثي والتنوع السكاني وتعدد الأشكال المورثية

تعرف الطفرة على أنها تغير ثابت يمكن توريثه يطرأ على الدنا. إن هذا التعريف المعاصر الصارم لا يعتمد على العملية ذات الصلة وظيفيا والمتعلقة بالتبدل في المتتاليات وإنما ينطوي على التغير في المتتالية البدئية للدنا، وتاريخيا، فقد عرفت الطفرات بداية على أساس وجود تغيرات يمكن تحديدها في النمط الظاهري الموروث لعضية ما، ومع زيادة الدقة في تحديد النمط الظاهري الكيميائي في أواسط القرن العشرين، فلقد بين الباحثون إن العديد من البروتينات توجد عند السكان بأكثر من شكل، وقد نظر إلى هذه الأشكال على اعتبار أنها نتيجة للتغيرات في تشفير المورثات لذلك البروتين (تبدل الأليات). ومع التقدم الذي حصل في طرق تنال الدنا، فإن النظرة إلى الطفرة تطورت من إمكانية التعرف عليها فقط عن طريق تحديد الاختلافات في النمط الظاهري إلى إمكانية تحديدها بدقة على مستوى التغيرات التي تحدث في بنية الدنا. وعلى الرغم من أن معظم الطفرات تنتقل بشكل ثابت من الوالدين إلى الذرية، فإن بعضها يكون ميتا مورثيا ولذلك لا يمكن أن تنتقل. بالإضافة لذلك، فإن اكتشاف مناطق من المجين تحتوي على متتاليات تتكرر على التعاقب عددا مختلفا جداً من المرات (تكرارات تعاقبية). يوحى بأن بعض الطفرات أقل ثباتاً من الأخرى. إن هذه التكرارات التعاقبية مشروحة أكثر لاحقا في هذا الفصل.

إن الطبيعة الجزيئية للطفرات متفاوتة لشكل كبير (جدول 1-2) وإن طفرة ما يمكن أن تشمل على خبن، أو إقحام، أو استبدال أساس مفرد. وإن كل تلك العمليات يطلق عليها الطفرات النقطية point mutations كما يمكن لعمليات الاستبدال أن تصنف أيضا إلى 'صامتة' عندما لا يتغير الحمض الأميني المرمز بالثلاثية الطافرة، وإلى طفرات 'مغلوطه المعنى' (Missense) وذلك عندما يتغير الحمض الأميني المرمز بتغيرات الثلاثية الطافرة وإلى طفرات 'عديمة المعنى' (Nonsense) عندما تؤدي الطفرة إلى إنهاء باكراً لعملية الترجمة (راموز الإيقاف). وفي بعض الأحيان، فإنه يمكن للطفرات النقطية أن تبديل من معالجة الرنا المرسال الغير ناضج عبر إحداث مواقع وصل بديلة أو حذف موقع للوصل.

حصراً عبر طفرة نوعية مفردة (مثلاً فقر الدم المنجلي) أو عبر آي من عدة طفرات (مثلاً فرط الكولسترولية العائلية والتليف الكيسي) في عائلة ما (التغاير الوراثي). ومن المثير للاهتمام أن بعض هذه الأمراض تقوم بحماية التوي. فعلى سبيل المثال يقوم فقر الدم المنجلي بالحماية من الملاريا المنجلية. والتليف الكيسي يحمي من الإصابة بالملاريا. أما الأمثلة على الأمراض الناجمة عن طفرات تصيب عدة مواقع مورثية أو الخللات الأمراض المركبة تشمل على الداء السكري من النمط (I) (المعتمد على الأنسولين)، والداء القلبي الوعائي بالتصلب العصيدي. وفرط التوتر الشرياني الأساسي. وأما الأمراض الصغية فإن من الأمثلة الشائعة عليها هو وجود صبغي 21 زائد (تثلث 21). وإن تواتر الحدوث الكلي للأمراض الناجمة عن الطفرة وحيدة المورثة يقارب 1/10. أما الأمراض الناجمة عن طفرات في مورثات متعددة فتصل فيها هذه النسبة إلى 60% (بما فيها الأمراض ذات الركيزة المورثية والتي تحدث لاحقاً أثناء الحياة): وبالنسبة للأمراض الصغية فهذه النسبة تقارب 0.5%. ومن الهام معرفة أن الاضطرابات الصغية كثيراً ما تكون سبباً للاجهاضات العفوية وللتشوهات.

وخلافاً لما ارتأته طليعة علماء الوراثة فإن القليل من الأنماط الظاهرية يتحدد كلياً بموقع مورثي وحيد. ولذلك فإن الأمراض الناجمة عن طفرة وحيدة المورثة هي بالمقارنة غير شائعة ومع ذلك فهي ما تزال مفيدة كوسيلة لفهم بعض المبادئ الأساسية بالوراثة. والأمراض الناجمة عن مورثة وحيدة هي على ثلاثة أنماط: سائدة جسمية، أو متحثة جسمية، أو مرتبطة بالصبغي والتحي Dominance إن السيادة و X تشيران إلى طبيعة توريث حلة مورثية ما وتتوافق مع عدد الآليات المتأثرة في موقع معين فإذا ما تحدد النمط الظاهري عبر طفرة في أليل مفرد. فإنه يقال عن هذه الطفرة بأنها سائدة أي أن الحالة متخالفة الزيجوت تقل النمط الظاهري السريري للشخص. وعلى النقيض فإنه ما كان DOMINANT تحديد النمط الظاهري يستلزم وجود الطفرة على كلا الأليلين يقال عن هذه الطفرة بأنها متحثة أي وحدها الحالة متماثلة الزيجوت هي التي تقضي إلى حدوث النمط الظاهري السري عند الشخص RECESSIVE يمكن أن تؤدي الطفرات السائدة أو المتحثة إما إلى خسارة أو اكتساب وظيفة ما لنتاج المورثة. أما إذا كانت الطفرة موجودة على الصبغي فإنها تعرف بالطفرة المرتبطة بالصبغي X والذي يمكن أن ينظر إليها عند النساء وبالتعريف على أنها إما سائدة أو متحثة (والا كانت X-LINKED) (جسمية) وإن أهمية تحديد فيما إذا كان داء مورثي ما يورث باحد هذه الآليات الثلاثة تكمن في أنه إن وجد احد انماط هذا التوريث فإن الداء يجب أن يشتمل على شذوذ مجيني مفرد يؤدي إلى شذوذ في بروتين مفرد. وإن الأمراض المورثية المحددة كلاسيكياً تنجم عن طفرات تؤثر على متواليات التشفير (الأكسونات) ومع ذلك فهناك طفرات في مناطق الانترونات وفي المناطق الأخرى الغير مترجمة من المجين والتي يمكن أن تسبب اضطراباً في وظيفة أو التعبير عن مورثات معينة. وتشتمل الأمثلة على الأمراض من ذلك النمط من الطفرات على الحثل التوتري العضلي ورنج فريدريك.

إن الشخص المصاب بمرض ذو طفرات سائدة في موقع مورثي مفرد يكون له نمطين والد مصاب مع فرصة قدرها 50% لنقل الطفرات إلى ذريته. بالإضافة لذلك، يتساوى الرجال والنساء باحتمال إصابتهم كما أنهم متساوون في احتمال نقل الحلة إلى ذرياتهم. كما أنه لا يمكن للحلة أن تنتقل إلى ذرية أبوين غير مصابين. وعلى النقيض فإن شخص مصاب بداء ذو طفرة صاغرة لمورثة مفردة من النمط أن يكون

وذلك بسبب الضغط الاصطفائي الذي يزيل معظم الطفرات المؤذية من السكان (الهلاك Lethality) وبسبب التفاوت فيما بين المتاليات المجينية في الحساسية للتغيرات عديدة الأشكال: حيث أن بعض أقسام المجين ثابتة بشكل مميز وخالية من التفاوت عديد الأشكال. في حين أن أقسام أخرى ذات تفاوت عديد الأشكال بشكل كبير وإن استمرار وجود التباين فيها هو نتيجة للسلامة الوظيفية للتغير الطارئ على المتالية. وبكلمات أخرى يمكن تقسيم الاختلافات عديدة الأشكال في متاليات الدنا بين الأشخاص إلى تلك التي لا تسبب أي تأثير في النمط الظاهري وإلى تلك التي تسبب اختلافات سليمة في النمط الظاهري (التباين المورثي الطبيعي) وتلك التي تسبب تبعات ضارة في النمط الظاهري (طفرات). ويمكن أيضاً تقسيم المجموعة الأخيرة إلى طفرات عديدة الأشكال قادرة لوحدها على إحداث نمط ظاهري شاذ وظيفياً (أمراض ناشئة من طفرة في موقع مورثي وحيد Monogenic مثل فقر الدم المنجلي) وتلك الغير قادرة لوحدها على إحداث نمط ظاهري شاذ وظيفياً إلا بالمشاركة مع طفرات أخرى (خلال مرض مركبة مثلاً فرط التوتر الشرياني الأساسي).

إن تعدد الأشكال أكبر شيوعاً في المناطق الغير مرمزة من المجين مما هي مناطق الترميز، وإن أحد الأنماط الشائعة منها يصيب التكرار التعاقبي Tandem Repetition لمتاليات قصيرة من الدنا ولعدد متغير من المرات. فإن ما كانت هذه التكرارات التعاقبية طويلة، فإنها تدعى التكرارات التعاقبية متفاوتة العدد أما إذا كانت قصيرة فإنها تدعى التكرارات VARIABLE NUMBER TANDEM REPEATS التعاقبية القصيرة. وخلال الانقسام الخيطي SHORT TANDEM REPEATS فإنه يمكن لعدد التكرارات التعاقبية أن يتغير. وإن تواتر مثل هذا النوع من الخطأ في التضاعف مرتفع بدرجة تكفي لجعل الأطوال البديلة للتكرارات التعاقبية شائعة في المجموعة السكانية إلا أن معدل التغير في طول التكرارات التعاقبية منخفض بدرجة تكفي لجعل حجم تعدد الأشكال مفيداً كخلة مورثية ثابتة في العائلات وفي ضوء هذه المظاهر فإن هذه التكرارات التعاقبية متعددة الأشكال Polymorphic tandem repeats مفيد جداً في تحديد قابلية الوراثة العائلية لمواقع مجينية محددة (انظر لاحقاً). وإن التكرارات التعاقبية عديدة الأشكال شائعة على طول كامل المتالية المجينية بشكل يكفي لأن تعمل كواسمات مورثية لمورثات معينة محط الاهتمام إنشاء تحليل ارتباطها بتلك المورثات خلال حدثي التعابير التأشيب.

## المورثات والأمراض البشرية

يمكن تقسيم الأمراض المورثية البشرية إلى ثلاث مجموعات واسعة: الأمراض الناجمة عن طفرة في مورثة مفردة (اضطرابات مورثة وحيدة أو الخللات المندلية)، والأمراض الناجمة عن طفرات في أكثر من مورثة واحدة (اضطرابات عدة مورثات، أو الخللات الأمراضية المركبة) والأمراض ذات الطبيعة الصغية في منشئها. وفي المجموعات الثلاثة من الأمراض فإنه يمكن للعوامل البيئية أن تساهم في التعبير عن النمط الظاهري للداء عبر تعديل تعبير المورثة أو إبراز لشذوذ كيميائي لم يكن له تبعات وظيفية في غياب مولد التبييه أو الشدة. تشتمل الأدوية الكلاسيكية التي تنجم عن طفرة مورثة واحدة على فقر الدم المنجلي، وفرط الكروستولية العائلية، والتليف الكيسي: والأمر الهام هو أن هذه الأمراض المورثية يمكن إحداثها

لوضع خريطة للمجين على رؤية أشرطة الصبغيات عبر التحليل الوراثي الخلوي القياسي وربط موقع مورثة معين إلى المناطق المحددة من أشكال الأشرطة. أما استراتيجيات وضع الخريطة الأحدث عهدا فهي تشتمل على ربط موقع مورثة معين إلى المواقع الصبغية المحددة بواسطة الواسمات الجزيئية (متتاليات فريدة). وتشمل عملية وضع الخريطة المورثة على تحديد الترتيب والمسافة النسبية لمواقع معينة على طول المجين. وتقسّم الخرائط إلى نوعين مورثة وفيزيائية. فالخرائط المورثة تحدد الموقع المجين لمواقع مورثة معينة عبر تحليل إحصائي مبني على تواتر أحداث التأشيب للموقع محل الاهتمام مع المواقع الأخرى المعروفة. و أما الخرائط الفيزيائية فهي تحدد المجين لمواقع مورثة محددة عبر القياس المباشر للمسافة على طول المجين والتي يتوضع عليها الموقع محل الاهتمام بالنسبة لواسم معين أو أكثر.

ولقد تيسرت عملية وضع الخريطة المورثة بشكل كبير بعد اكتشاف وتطبيق الأنزيمات النووية الداخلية الحاصرة وذلك لتحديد المتتاليات الفريدة في المجين. و إن الأنزيمات النووية الداخلية الحاصرة هي أنزيمات حددت لأول مرة في البكتيريا في السبعينيات وهي تشطر الدنا النووي. وقد سميت بالأنزيمات الحاصرة لأنها تحد من دخول الدنا الغريب إلى البكتيريا عبر فعاليتها المدركة للأنظيم النووي. وإن الذي يثير الاهتمام بالأنزيمات الحاصرة نوعيتها: فهي لا تشطر الدنا عشوائيا وإنما تفعل ذلك على أساس تعرفها على متتاليات نووية عالية النوعية في مكتور الدنا. وإلى اليوم فقد تم تحديد أكثر من 200 أنظيم نووي داخلي حاصر، وهذه تتفاوت فيما بينها في النوعية وآليات الشطر بشكل واسع. فبعضها يشطر الدنا مزدوج الطاق في نفس الموقع من كل طاق متمم، مما ينجم عن نهايات كلية، في حين أن أخرى تقوم بشرط في أماكن مختلفة من كل طاق متمم مما ينجم عن نهايات حرتان في كل طاق وغير مرتبطتين بأي معقد، وتدعيان نهايتين لاصقتين. يعتمد تواتر الشطر على تواتر متتاليات الحصر المتعرف عليها من قبل الأنظيم النووي الداخلي الحاصر النوعي، والذي ينقص تبعا لطول المتتالية.

و إن تحليل منتجات هضم الأنظيم النووي الداخلي الحاصر للدنا باستخدام الرحلان الكهربائي في الهلام يبدي ما يدعى خرائط الحصر، أو نماذج شدف الدنا. وبسبب الاختلافات في المتتالية المجينية التي تحدث كنتيجة للاختلاف الحيوي الطبيعي أو تعدد أشكال المتتالية. فإن تعدد أشكال طول شدة الحصر تختلف فيما بين الأشخاص وهي تؤثر تبعا للمبادئ المندلية. تفيد هذه الأشكال العديدة كواسمات مورثة لمواقع محددة على المجين. وإن أحد أكثر الأنواع فائدة من RFLPS لتحديد المواقع المورثة في المجين هو ذلك الذي ينتج عن طريق التكرارات التعاقبية للمتتالية. و إن الوحدة المتكررة في التكرار التعاقبي يمكن أن تكون قصيرة (حتى أربعة نوويدات، وتدعى التكرارات التعاقبية القصيرة STRs) أو طويلة (مئات من الأسس طولاً). وتتسأ التكرارات التعاقبية عبر انزلاق أو تقطع بوليميراز الدنا خلال التضاعف في حالة STRs. أما الاختلافات الأطول فهي تتسأ خلال أحداث التعابر الفريدة. و تتوزع STRs على مدى المجين وهي متعددة الأشكال بشكل كبير، ومن الهام أن هذه الواسمات لها أليلين مختلفين عند كل موقع وهما مشتقان من كل والد. ولذلك فإن أصل الصبغين يمكن تمييزه باستخدام هذا التحليل.

والداه سليمان سريريا، أما الوالدان المصابان، والذي يكون كلا منهما متخالفا الزيجوت بالنسبة للطفرة فيكون لديهما فرصة قدرها 25% لنقل النمط الظاهري السريري إلى ذريتهما ولكن الفرصة تكون 50% لنقل الطفرة إلى ذريتهما (أي إعطاء حامل غير مصاب).

وعلى الرغم من وضوح نمط التوريث الشائع من الأمراض ذات الطفرة وحيدة المورثة (مثل: فقر الدم المنجلي)، قد يتفاوت التعبير السريري للمرض عند شخص ذو نمط ظاهري يتوقع من أن يحدث المرض. ويعرف التفاوت في التعبير السريري بأنه مجال التأثيرات الظاهرية الشاهدة عند الأشخاص حاملين لطفرة ما، بينما يشير النفوذ إلى مجموعة أصغر من الأشخاص ذوي التعبير السريري المتفاوت لطفرة ما وتحدد تلك المجموعة بنسبة الأشخاص ذوي نمط مورثي ما والذين يبدون أي مظاهر سريرية ظاهرة للمرض. وهناك ثلاثة محددات رئيسية لتفاوت التعبير السريري أو للنفوذ الكامل لداء مورثي ما: عوامل بيئية. والتأثيرات المضادة للمواقع المورثة الأخرى والصدفة العشوائية. ويمكن أن تعدل العوامل البيئية من النمط الظاهري للأمراض بتبديل التعبير المورثي بعدة أنماط شاملة فعلها على عوامل النسخ (فعلى سبيل المثال عوامل النسخ الحساسة لحالة الاختزال و الأكسدة {العامل النووي Kb}) أو العناصر في المورثة المحرصة (مثلاً: مماثلة الاعتماد على المناطق الغنية بال CPG) وأوبروتينات التعبير بعد النقل (مثلاً أكسدة الليزين). ويمكن لبعض المورثات أن تبدل تأثيرات المرض المحدث للطفرة كانعكاس للاختلاف المورثي بناءً على النمط الظاهري البدني للمرض. وهناك العديد من الأمثلة للتأثيرات التي تدعى المورثات المغيرة للأمراض المحدثه للاختلافات الظاهرية بين الأشخاص ذوي الطفرات المحدثه للمرض البدئية المماثلة (التفاعل المورثي المورثي). ويتفاعل هذه الجينات المغيرة للمرض مع المحددات البيئية لتعزيز التبدل للنمط الظاهري (التفاعل المورثي البيئي). وتعتبر هذه التفاعلات ضرورية بشكل واضح في الأمراض المتعددة المورثات، وإن التفاعل المورثي المورثي و المورثي البيئي يمكن أن يغير تعبير النمط الظاهري للمرض. و بين مرضى الداء المنجلي، على سبيل المثال، يحضر بعض المرضى بنوبات ألم شديدة وآخرون بمتلازمة الصدر الحادة وآخرون بنوبات انحلالية.

لقد تم تحديد أمراض مورثة تصيب جميعة Pool فريدة من الدنا وهي دنا المتقدرات. إن دنا المتقدرات فريدة من حيث أنها تورث فقط من الأم. بالإضافة لذلك فإنه يمكن لطفرة دنا المتقدرات أن تختلف فيما بين المتقدرات داخل خلية ما وفيما بين المتقدرات عند شخص ما (التغاير النسيجي). ومن الأمثلة على الأمراض المورثة المعتمدة على المجين المتقدري متلازمة كارنز سير واعتلال العصب البصري الوراثي للير. وإن قائمة أمراض مجين المتقدرات تتنامى بسرعة. كما أن المتقدرات قد تساهم في عدد كبير من الأمراض الشائعة ذات الطفرات والتي تصيب مورثات متعددة.

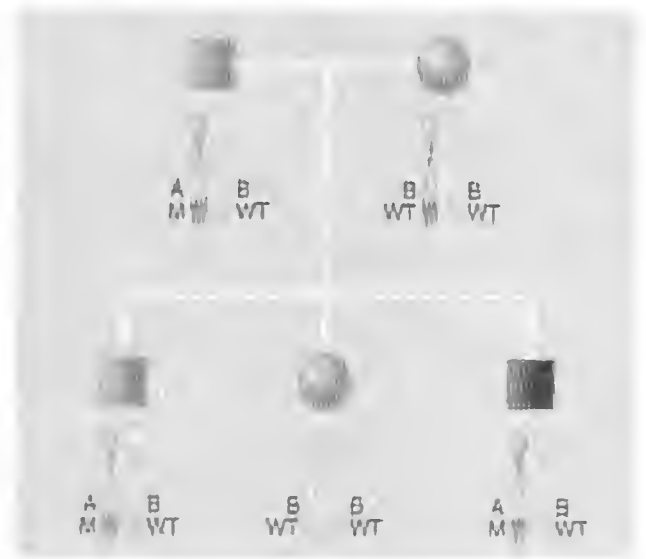
## رسم الخريطة المورثة:

يستلزم تحديد المورثة أو المورثات المسؤولة عن نمط ظاهري إمراضي معين فهما لمواقع المجين البشري. ولقد اشتملت المحاولات المبكرة

تحديد متواليات المورثات مع تطوير تقنية تآشيب الدنا والتي يجري فيها عزل شدة صغيرة من الدنا ثم تقحم في حمض نووي من مصدر أو متجه بيولوجي آخر. ومن ثم تكثر في نظام خلوي بدائي النواة أو حقيقي النواة (أي تسلسل). تستعمل في طريقة التسلسل الموضعية تقنية تآشب الدنا تلك لعزل وتحديد التتالي الدقيق لمورثة معينة تبعاً لموقعها في المجين. ومن الهام ملاحظة أن هذه المقاربة لا تعتمد على معرفة وظيفة إنتاج المورثة.

يستلزم تحديد هوية متتالية مورثة معينة يعتقد أنها تسبب داء بشري معين أن يتم تحديد الطفرات في المورثة محط الاهتمام. وإذا ما عرفت المورثة التي يعتقد أنها مسؤولة عن النمط الظاهري للمرض فإنه يمكن تحديد متوالياتها باستخدام الاستراتيجيات التقليدية للتسلسل وتحديد استراتيجيات التتالي ويمكن عندها تحديد الطفرة. وحاليا تتوفر مجموعة متنوعة من التقنيات لكشف الطفرات. فالطفرات التي تشتمل على إقحام أو خن لشدة كبيرة من الدنا يمكن كشفها بواسطة البقعة الجنوبية. والتي يجري فيها صف الدنا المعزول إلى شدة موسومة بالنشاط الإشعاعي لمتتالية الدنا المتم بعد حضن الدنا مع أنظيمات نووية داخلية حاصرة معينة تشطر متتالية الدنا محل الاهتمام عند مواقع معينة لإنتاج شدة أصغر يمكن مراقبتها باستخدام الرحلان الكهربائي في الأغار. فالانزياحات في الحركة على الهلام بالمقارنة مع المتتالية ذات النمط الطبيعي تصبح واضحة تبعاً للتغيرات في الحجم الجزيئي للشدة. وفي طريقة بدلية فإنه يمكن استخدام تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR لتحديد الطفرات. (الشكل 1-6) ففي هذه الطريقة، فإن النوويدات القليلة صغيرة الحجم من 20-40 أساس طولاً متممة من الدنا تمثل المتتالية محل الاهتمام، يجري صنع قطعة متممة لكل من طاقى الدنا مزدوج الطاق. وهي تعمل كبادئات لتضخيم متتالية الدنا محل الاهتمام. وتضاف هذه البادئات إلى محلول الدنا وتزداد درجة حرارة المحلول لفصل طاقى جزئي الدنا ومن ثم فإن الحرارة تخفض للسماح بصف البادئات على مواقع قوالبها ويضاف بوليميراز الدنا المعطوب بالحرارة لاصطناع دنا جديد في الاتجاه 5' - 3' اعتباراً من مواقع صف البادئات. ومن ثم فإن الحرارة ترتفع لفصل البنية المضاعفة وبعد ذلك تخفض بحيث يمكن لدورة أخرى من اصطناع الدنا أن تحدث. وتستخدم عدة دورات حرارية حتى 40 لتضخيم تركيز المتتالية محل الاهتمام بشكل متصاعد ويمكن عندها تحديد هذه المتتالية كناتج لعملية PCR بواسطة الرحلان الكهربائي لهلامي الأغار باستخدام صباغ متألّق. وبعدها يمكن للمنتج أن يعزل وتحدد متا ليته للتعرف إلى الطفرة المشتبه بها.

أما إذا كانت المورثة كبيرة وموقع الطفرة (خاصة إن كانت الطفرة نقطية) غير معروف، فإن طرق أخرى يمكن استخدامها لتحديد الموقع المحتمل للطفرة في المتتالية الاكسونية. وأحد الطرق الشائعة التي تستخدم تشتمل على مسح المتتالية المورثة من أجل الطفرات التي تبدل من الهيئة البنيوية المركبات القصيرة بين الدنا الأب ومنتجات PCR مما يؤدي إلى انزياح الحركة على هلام الأغار غير الماسخ (تعدد أشكال الهيئة وحيدة الطاق). يمكن أن يغير استخدام أو خن أساس واحد هيئة المعقد بالمقارنة مع المعقدات الطبيعية، وهذا يفضي إلى انزياح في الحركة. وعندها فإن إيجاد تتالي هذه المناطق الصغيرة نسبياً من المورثة ييسر التحديد الدقيق للطفرة.



الشكل 5-1: تحليل الارتباط: إن تحليل توافق التقارب المجهني لطفرة ما (M) وواسم أليلي عديد الشكل (A) يبين ارتباط الوثيق بحيث أن الطفرة تنفصل مع الأليل (A) في حين أن موقع المورثة الطبيعي (WT) يتوافق مع الأليل (B).

و لقد وفر استخدام التكرارات التعاقبية ذات التعدد الكبير في الأشكال التي تحدث في المجين كواسمات معينة القاعدة لوضع خريطة لمواقع مورثة معينة عبر إيجاد العلاقة أو الارتباط مع واسمات مختارة. و يعتمد تحليل الارتباط على مبدأ بسيط: إن احتمالية حدوث التمايز خلال الانقسام المنصف يتناقص مع اقتراب الموقع محل الاهتمام إلى واسم ما. وإن مدى الارتباط المورثي يمكن تحديده بالنسبة لأي مجموعة من المواقع، والذي قد يحوي واحد منها على طفرة مسببة للمرض. (الشكل 1-5) ولأن تواتر حدوث التآشيب ليس متجانس على مدى كامل المجين، فإن الخريطة المورثية لا تتوافق بدقة مع الخريطة الفيزيائية بالنسبة لموقع محدد. أما وضع خريطة فيزيائية فإنه يستلزم استخدام تقنيات جزيئية بدلية، مثل قطع الدنا إلى شدة كبيرة باستخدام الأنظيمات النووية الداخلية الحاصرة التي تشطر الدنا في أماكن قليلة وفصل هذه الشدة الكبيرة باستخدام نمط خاص من الرحلان الكهربائي (الرحلان الكهربائي في حقل الهلام التبعضي). وصف شدة الدنا على مسبار الدنا المتم التي تحتوي متتالية محط الاهتمام من أجل واسم ما وذلك بواسطة تهجين في هلام الأغار (البقعة الجنوبية). وإن مشروع المجين البشري الذي يجري العمل عليه وبدء في أواسط الثمانينات يمثل جهد دولياً لتوصيف المجين البشري كاملاً بما فيه وضع خريبتين مفصلتين له مورثة وفيزيائية مع التعرف على وتوصيف كل المورثات. وبالاشتراك مع Celera crop فلقد تم حديثاً إنتاج الخريطة غير النقية للجينوم البشري كاملاً.

## تحديد المورثات الطافرة:

بمجرد تحديد الموقع الفيزيائي للمورثة محط الاهتمام فإنه يمكن التعرف على هذه المورثة وتحديد متوالياتها. ولقد كان الحجم والتعقيد والتفاوت بين الأشخاص في متواليات الدنا يشكل فيما مضى حاجزاً يعوق التحديد الجزيئي الدقيق لمورثات معينة. وقد تيسر بشكل كبير

## 11 الفصل 1- الأساس الجزيئي للمرض

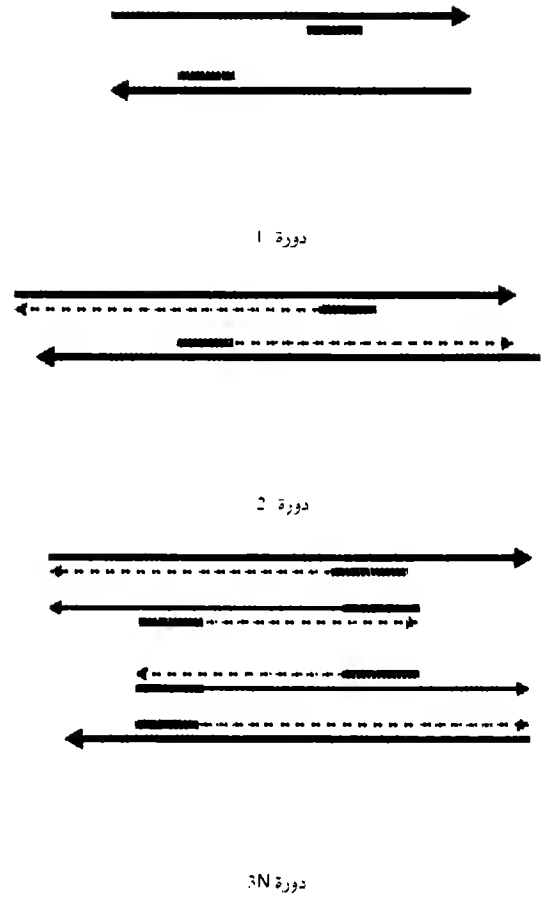
تكون فيها المورثة الطافرة موجودة في طليعة النواة الذكرية للخلية البويضية المأخوذة من أنثى حامل ذات إباضة فائقة لإنتاج حيوان يعبر بشكل زائد عن المورثة الطافرة (حيوان معور وراثيا أو حيوان ذا عدد أكبر من المعتاد من نسخ مورثة ما) أو أن المورثة محل اهتمام في هذا الحيوان معطوبة وبذلك لا يصنع نتاجها (حيوان ذو مورثة مبعدة أو حيوان ذو نصف (متخالف الزيجوت) أو من دون (متماثل الزيجوت) العدد المعتاد من مورثة ما).

### وسائل التشخيص الجزيئية:

لقد أحدث تطبيق الطرق الجزيئية في الوراثة البشرية ثورة في هذا المجال. وعبر استخدام التقنيات التي أصبحت دقيقة ومعيارية فإن واحدة أو أكثر من الطفرات المسؤولة عن النمط الظاهري لداء معين يمكن تحديدها بسرعة. حتى عندما لا تكون مورثة المرض أو نتاج مورثة معين معروفا. وعبر استخدام طرق تتطوي على تحليل الارتباط و PCR يمكن بدقة تحديد موقع وتوصيف الطفرات النقطية البسيطة إما على الطرف الآخر من طيف التغيرات المورثة المسببة للأمراض أو الأذفاء أو الخبن أو التضاعف الصبغي باستخدام الطرق الخلوية المورثة التقليدية. يمكن مشاهدة عمليات الخبن الكبيرة التي تشمل على عدة أزواج من الكيلو أساس والعديد من المورثات الآن باستخدام التألق في التهجين في المكان وهي تقنية توسم فيها شدة كبيرة من الدنا المنسل بواسطة ميسم متألق وتهجن في دنا صبغي. وبخين الشدة محل الاهتمام من المجين فإن الدنا الصبغي يفشل في التألق من الموقع الصبغي الموافق.

وتمتد قوة التقنيات الجزيئية إلى أبعد من استخدامها في التعرف على الأساس الجزيئي الدقيق لداء مورثي. ويتسخير الحساسية الفائقة لتفاعل البوليميراز التسلسلي لتضخيم متواليات نادرة للأحماض النووية فقد بات بالأمكان التشخيص السريع لمجموعة من الأمراض الخمجية التي تتوفر متوالياتها المميزة. وعلى وجه الخصوص. فإن من الممكن إجراء التشخيص السريع للأخماج الناجمة عن عضيات ذات مستلزمات غذائية معقدة أو عضيات بطيئة النمو كما هو في حال المتفطرة السلية. إن وجود مورثات تعطي المقاومة لصادات معينة في العضويات الدقيقة يمكن أيضا أن يكشف بواسطة تقنيات PCR. وإن رسم متواليات كامل مجين بعض العضيات مثل الأشريكية القولونية والمتفطرة السلية واللولبية الشاحبة يمكنها الآن يقدم فرصا غير مسبقة لمراقبة وبائيات الأخماج وتتبع خطط الطفرات المكتسبة ومواءمة العلاج بالصادات وتطوير علاجات فريدة تعتمد على المورثة لعلاج عوامل خمجية تكون المعالجات التقليدية بالصادات غير فعالة أو أنها فعالة بشكل محدود فيها.

كما أن التقدم في الطب الجزيئي قد أحدث ثورة أيضا في طرق وتشخيص وعلاج الأمراض التنشؤية. بالإضافة إلى فهم آليات التسرطن. وتبعاً للنظرية الحالية. فإن التنشؤ ينشأ من التكاثر النسيلي لخلية مفردة انتقلت من حالة الاستراحة المنظمة إلى طور من النمو الغير منضبط. ويتراكم أدى الدنا في خلية المورم الأم وذلك



الشكل 1-6: تفاعل البوليميراز التسلسلي: تبدو دورتان من تفاعل البوليميراز التسلسلي ويشار إلى القوالب بالأشهر وإلى البادئات بخطوط ثخينة وقصيرة أما منتجات التفاعل فهي مرسومة على هيئة أسهم منقطعة.

وعند عدم معرفة المورثة المعتقد إحداثها للنمط الظاهري المرضي. ولم يتم تحديد موقعها المرجح على المجين أو أنه لا تتوفر إلا معلومات محدودة تخص موقعها على الخريطة فهنا يمكن استخدام طريقة المورثة المرشحة لتحديد المورثة الطافرة. ففي هذه الاستراتيجية يتم تحديد المورثة المرشحة المحتملة على أساس مظاهراتها للنماذج الحيوانية أو عبر تحليل مورثات معروفة تتوضع في منطقة من المجين يعرف عنها معلومات محدودة ومن ثم يجري تحليل المورثة المرشحة لكشف وجود طفرات محتملة. ومن الهام ملاحظة أنه بغض النظر عن المراقبة المستخدمة فإن الطفرات المكتشفة في المورثات المرشحة يجب أن يجري مطابقتها دائما مع التغيرات الوظيفية في نتاج المورثة. لأن بعض الطفرات التي تحدث في المتتالية الاكسونية يمكن أن تكون صامتة وظيفيا. وبالتالي فهي تمثل تعداد للأشكال من دون أن يترتب على ذلك تبعات على النمط الظاهري. و يمكن تقييم التغيرات الوظيفية في نتاج المورثة عبر استخدام أنظمة المزارع الخلوية لتقييم وظيفية البروتين عبر التعبير عن البروتين الطافر من خلال خمج الخلايا مؤقتا بمتجه يحمل الدنا المتمم المرمز للمورثة ويحمل لطفرة محل الاهتمام. وفي طريقة بديلة. يمكن تطوير نماذج حيوانية فريدة



## المعالجات المورثية:

إن الهدف الرئيسي للاستراتيجيات الجزيئية الحالية هو استعادة الوظيفة المورثية الطبيعية للأشخاص المصابين بطفرة مورثية. وإن الطرق التي ينتظر منها تحقيق ذلك لا تزال في مراحلها البدائية ويجب معالجة عدد من المصاعب حتى تصبح هذه الطريقة ناجحة.

تكمن الصعوبات الرئيسية في عدم سهولة الإيصال مورثة كاملة إلى الخلية، كما أنه لا يمكن التأكد من التعبير المستمر للمورثة الجديدة وذلك بسبب تفاوت اندماجها في المجين وما يبع ذلك من تفاوت المنظم عنه. ولقد استعملت إلى اليوم عدة طرق ولكن أي منها لم يكن ناجح تماماً وتشتمل هذه الطرق على رزمة دنا المتمم في متجه فيروسي، مثل الفيروس الغدي المضاعف، واستخدام قدرة الخلية على قبط الفيروس كوسيلة لدخول الدنا المتمم إلى الخلية، وإيصال الدنا المتمم عبر إحداث إخلال في الغشاء الخلوي محدث بفوسفات الكالسيوم وتغليف الدنا المتمم في جسيم شحمي الذي يمكنه الالتحام مع غشاء الخلية وبالتالي إيصال الدنا المتمم.

وبمجرد أن وصل الدنا المتمم إلى الخلية المستهدفة بنجاح، فإن شدة ومدة التعبير عن الناتج المورثي هما متغيران مهمان. حيث أن شدة التعبير تتحدد بعدد نسخ الدنا المتمم المأخوذة من قبل الخلية وبمدى اندماجها مع المجين في الخلية، أما مدة التعبير فيبدو أنها تعتمد جزئياً على استتداد المتتالية والناتج البروتيني.

وعلى الرغم من هذه العوائق التقنية، فلقد استخدمت المعالجة المورثية لمعالجة عوز نازعة أمين الأدينوزين بنجاح مما يوحي بأن المبدأ الذي تقوم عليه المعالجة هو مبدأ معقول. هذا ولا زالت التجارب السريرية جارية على المعالجة المورثية لأمراض وراثية أخرى كما يمكن أن تحدث معالجة بالبروتين (مثلاً: عامل النمو البطاني الوعائي للخلية لتحريض التشكل الوعائي في النسيج القافرة).

## مقاربات علاجية

### جزيئية أخرى

إن فهم الأساس الجزيئي للمرض قد قاد طبيعياً لهدف المرض الوحيد. وإن الأمثلة الحديثة لهذه الغاية قد قادت إلى تطوير معالجات جديدة للأمراض والتي يكون من الصعب تطبيقها. فإن مثبط التيروسين كيناز والذي يؤثر بشكل خاص على حصر نشاط الـ bcr-abl كيناز يعتبر المؤثر الكبير لمعالجة الطور المزمن في الابيضاض النقوي المزمن. وإن الضد وحيد النسيلة للعامل المخرب للورم a أو مستقبلاته القابلة للذوبان تعتبر الأمثلة الأولية للتدخلات البيولوجية والتي تكون مؤثرة في معالجة الاضطرابات الالتهابية المزمنة متضمنة مرض الأمعاء الالتهابي و التهاب المفاصل الروماتيزمي. و تعتبر هذه المقاربة للمعالجات الجزيئية سريعة التطور و تحمل وعوداً كبيرة لتحسين الحقيبة الطبية في مداواة للأمراض المختلفة.

كنتيجة إما للعوامل الخارجية (مثلاً التعرض للإشعاع) أو لعوامل مورثة. و في الأطوار المبكرة للسرطان تقضي تغيرات مجينية معينة إلى عدم استقرار مورثي داخلي يفسح المجال لمزيد من الضرر. وأحد صفوف المورثات التي تصبح مفعلة خلال السرطان هي المورثات الورمية، والتي هي عبارة عن مورثات طليعية تتواجد في الحالة الطبيعية في مجين الثدييات بشكل خامل (المورثة الورمية البديئة) ولكنها عندما تنفعل فإنها تحت على التكاثر الخلوي الغير منضبط من خلال تفعيلها لمسارب نقل إشارة داخل خلوية معينة.

وإن الطرق الجزيئية المعتمدة على الحصول على واسمات ورمية نوعية هي متتاليات دنا فريدة والتي تتجم عن واسمات تسرطن لشذوذات صبغية أكبر (حوادث الازفاء أو الخبن التي تحت على التسرطن) تطبق على نطاق واسع الآن لتشخيص الخباثات. ويمكن استخدام هذه الطرق للتأكد من وجود واسمات ومورثات ورمية نوعية من عينات الخزع، ولرابعة وجود أو استمرار وجود الخلايا الخبيثة الجائلة في الدوران بعد إتمام شوط المعالجة الكيميائية، وللتعرف على تطور المقاومة المورثية للأدوية كيميائية معينة. بالإضافة لذلك سوف تتيح الدراسات المستقبلية وعبر استخدام تحليل الارتباط التقليدي بالإضافة لطرق المورثات المرشحة إمكانية تحديد الأشخاص ذوي التأهب الوراثي للاستحالة الخبيثة. وإن العديد من هذه المواضيع مشروحة فيما يلي من فصول.

و إن ورود تقنية قطع المورثة أو تنظيم الهيئة يحدث تغييراً كاملاً في تشخيص الجزيئي، بالإضافة إلى البدء بتوضيح الآلية الامراضية للأمراض المعقدة. و تشمل هذه الطرق تصنيف الـ cDNA المتولد عن كامل الـ mRNA المعزول من الخلية أو من العينية النسيجية بالواسمات الشعاعية أو الاستشعاعية. و يعمل على تليدين عديد النيكلوتيد المغاير المنشأ إلى ركائز الطور الصلب إلى حيث ترتبط العديد من عديدات النيكلوتيد المختلفة إلى مواقع معروفة. وإن الاشارات من الـ cDNA المجدول والمصنف ترتبط إلى مواقع معينة حيث تنظم التحريض و إن وفرة السلاسل الجزيئية ذات الصلة تتقارن مع العينات ذات الصلة. و باستخدام هذه المقاربة، فيمكن للأنماط الدقيقة أن تستخدم كبصمة جزيئية لتشخيص مرض معين (مثلاً نمط الخباثة، بالإضافة إلى تحديد المورثات التي يزداد التعبير عنها أو ينخفض في حالات مرضية معينة؛ مثلاً: تطابق المورثات المولدة للمرض).

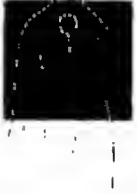
وهناك بالطبع، العديد من التطبيقات الأخرى لتقنيات الطب الجزيئي بالإضافة لتلك التطبيقات في الأمراض الخمجية وعلم الورم. حيث يمكن استخدام الطرق الجزيئية لتوضيح الاختلافات المورثية في الاستقلاب والتي قد تعدل الاستجابات الدوائية عند مجموعة من الأشخاص (علم الأدوية الجيني) والتعامل مع قضايا معينة في الطب الشرعي مثل الأبوة أو الإدانة الجنائية ومقاربة التحليل الباثي على أساس مورثي دقيق.

### تطبيقات علم الجين المستقبلي

كل شخص من الأشخاص للمعالجات النوعية ترجع أيضا أن تكون خاضعة للتنظيم من قبل المجين، والتي سوف تؤدي إلى معالجات دوائية ومورثية. وأن هذا المستوى من العلم الحيوي الطبي لا زال بدائيا وبالنظر إلى ما تم تحقيقه الآن فإن المستقبل يحمل وعود كبيرة للمزيد من المقاربات السريعة والناجحة للأمراض المورثية والعديد من الأمراض الأخرى التي لها أساس مورثي مسؤول عن التعبير عنها.

فتح التطور السريع والاستثنائي للبيولوجيا الجزيئية والوراثيات منذ عام 1980 الطريق أمام حقبات جديدة من الطب الجزيئي. ولم يعد الطبيب محدود بقدرته على التعرف على الأساس الجوهري للنمط الظاهري السريري، ولم تعد الأنماط الظاهرية المعقدة تعيق الوصول للتشخيص المناسب. وفي النهاية فإن أنماط التعبير المورثي والتأثيرات المعقدة بين المورثات وبين المورثات والعوامل البيئية، والمقاربات العلاجية الفريدة سوف يصبح بالإمكان تحديدها عند شخص معين. كما أن استجابة

# طبع القرار في الممارسة الطبية



2- الطب المستند إلى القرائن،  
نوعية الحياة، وتكلفة الدواء.



# الطب المسند ونوعية الحياة وتكلفة الدواء



المختارين بناء على الاختلاف في التعرض لعامل معين. ومن ثم تتابع مستقبلاً لمعرفة كم عدد الأشخاص في المجموعة الواحدة الذين يطورون مرضاً أو نتيجة معينة. وكما في التجارب العشوائية فإن دراسات الزمرة هي مستهلكة للوقت. وإن دراسات الحالة - الشاهد تتضمن مرضى بعالة مرض معين والتي تميزه وتُقارن مع مرضى شواهد. والشواهد يمكن أن يكونوا مرضى بمرض آخر أو أفراد من المجتمع. وهذه الدراسات تعتمد على أحداث ماضية وتعتمد على انتقاء المجموعات الشاهدة بشكل دقيق. وإن مسجلات الحالة تصف القصة المرضية لمرضى واحد. وأما عندما توصف عدة قصص سريرية لأكثر من مريض واحد لحالة معينة في وقت واحد لتوضيح مظهر من تطور المرض. عندها يتم استخدام مصطلح سلسلة الحالة.

إن الدراسات الثانوية (التكاملية) تعمل على تلخيص ورسم القرارات النهائية من خلال البيانات المبدئية. وإن التحليل الأساسي يستخدم تقنيات التشويش لجمع وتلخيص نتائج الدراسات الأولية. وجميع النتائج من عدة تجارب فإن التحليلات الأساسية قادرة على تقدير حجم التأثير لعامل الخطورة. بالإضافة إلى تقييم الأسئلة غير المجاب عنها سابقاً من خلال إجراء تحليل لتحت المجموعات.... وإن استخدام التحليل الأساسي قد أثار بعض الجدل. وإن بعض الباحثين يؤمن بأن هذه التجارب يمكن أن تكون موثوقة كتجارب تحكم عشوائية. فيما يؤمن البعض الآخر بأن التقنيات يجب أن تستخدم فقط كبديل للتجارب العشوائية. وعلى أي حال، في غياب دراسات تحكم عشوائية كبيرة فإن التحليل الأساسي لدراسات صغيرة وعديدة ربما تكون المصدر الأفضل للبيانات للإجابة على تساؤل محدد.

وإن الخطوط الأساسية للممارسة السريرية تعمل على تلخيص استراتيجيات التشخيص والعلاج للمشاكل السريرية الشائعة لتساعد الممارس في ظروف خاصة. وغالباً ما يتم نشرها من قبل منظمات طبية. كما في الكلية الأميركية للممارسين. والهيئات الحكومية. كما في أبحاث ودراسات مكتب الرعاية الصحية.

وإن تحليل القرار يستخدم نتائج الدراسات الأولية لصنع هياكل الاحتمالية لمساعدة كل من الأخصائيين الطبيين والمرضى في إيجاد خيارات التدابير السريرية. وإن تحليل مقدار النفقات يقيم فيما إذا كان جزء من الإجراء هو استخدام بناء للموارد أولاً.

إن تشخيص ومعالجة المرضى تتضمن الخبرة السريرية والمهارات في الاختصاص الطبي والمعرفة للحقائق العلمية والمستخلصة من خلال الفحوص السريرية وفي الماضي استند جزء كبير من الممارسة الطبية على التعليم العام. والمعرفة التقليدية المنقولة من الأخصائيين الممارسين إلى المتدربين و الزملاء. وعلى أية حال وبشكل متزايد، استبدل ذلك بالتحليل الدقيق الأساسيات العلمية للمنطق السريري. وإن أسس المعلومات الالكترونية وتقنيات الانترنت اتاحت مقارنة وتمييز المعلومات لتساعد في تحديد مدى دعم التقنيات للفحوص السريرية. وإن الطب المستند إلى الحقائق تطور خلال العقد الأخير وفرض استخدام الحقيقة المستخلصة من البحث المنشور كأساس لاتخاذ القرار السريري. وإضافة إلى ذلك فإن تطور التقنيات في الطب وغالباً ذات تكلفة عالية وتستطيع التحكم بمقدرة المجتمع على رصد وتقديم مثل هذه الخدمات. وإن التقييم الحاسم لكل من التشخيص القديم والحديث وطرائق المعالجة هو مطلوب أيضاً.

## التقييم الدقيق للأدب الطبي

إن دراسات البحث العلمي يمكن أن تقسم إلى فئتين كبيرتين أولية وثانوية (الجدول 1-2). وإن الدراسات الأولية يمكن أن تحوي عدد من التصاميم. وفي دراسات التحكم العشوائي يتم تحديد المشاركين في التجربة بشكل عشوائي. وكلا المجموعتين تتابع لمدة زمنية محددة وتحلل في مراحل من النتائج النوعية تحدد في بداية الدراسة. وإن هذا النوع من الدراسة يمكن من تخمين دقيق لمتغير وحيد في مجموعة مرضى محددة والذي لديه نموذج متوقع من المحتمل أن يلغي خطأ بمقارنة مجموعتين مشابهتين مختلفتين وتمكن من إجراء ما بعد التحليل ولكن هذه هي مكلفة ومبددة للوقت إن نتائج تجارب التحكم العشوائي يمكن أن تمتلك تأثير هائل في ممارسة الطب على سبيل المثال، الخطوة الأولى في تجربة التحكم العشوائي في الصحة النسائية. وهذه التجربة قد صممت لتقييم مخاطر وفوائد استخدام هرمون ما بعد اليأس في المرأة السليمة وأوقفت باكراً بسبب زيادة حدوث سرطان الثدي، أمراض القلب الإكليلية. السكتة الدماغية، والضمات الخثرية في المجموعة المعالجة بالهرمون. وإن دراسات الزمرة تحوي مجموعتين أو أكثر من الأشخاص

الجدول 1-2 أنماط دراسات البحث

| دراسات أولية      | دراسات ثانوية              |
|-------------------|----------------------------|
| - تجارب عشوائية   | - التحليل الأساسي          |
| - الحالة - الشاهد | - الخطوط الأساسية للممارسة |
| - دراسات الزمرة   | - تحليل القرار             |
| - التجهين القطاعي | - تحليل النفقات            |
| - سلسلة الحالة    |                            |
| - سجل الحالة      |                            |

### إجراء الاختبار في الممارسة الطبية

تجرى اختبارات المسح على الأشخاص الأصحاء غير المعرضين لاكتشاف الأمراض المستترة، وسوف تجد المعايير في الجدول 2-2. وإن اختبارات المسح مفيدة فقط إذا كان هنالك معدل حدوث عالي للمرض في المجتمع وإذا كان هناك معدل مقبول للحساسية والنوعية للاختبار. وعندما يجرى اختبار ذو نوعية منخفضة لمرض ذو انتشار منخفض ستكون هناك عدد غير مقبول من النتائج الإيجابية الكاذبة والتي ستقود إلى إجراءات غائبة ومكلفة.

وإن اختبارات التشخيص تستخدم لتحديد الآلية الإمرضية في الأشخاص المعرضين ويمكن أن تكون مساعدة في تدبير حالة المرضى من خلال تقييم شدة المرض وتحديد الإنذار، وكشف نكس المرض، أو انتقاء المعالجات الممكنة أو سواها.

عند إجراء أي اختبار تشخيص على السريري مقارنة المنافع مع المخاطر والتكاليف عند مقارنة كفاءة أي اختبار تشخيص جديد فإن المبادئ الأساسية هي: (1) هل لهذا الاختبار الجديد أن يقدم شيئاً لم تقدمه الاختبارات المقبولة السابقة. (2) هل هذا الاختبار الجديد زود بمعلومات إضافية والتي تبدل من أرجحية ما قبل الاختبار والتي هي احتمالية امتلاك المرض من قبل المريض ذو الاختبار الإيجابي. وإنه من المهم أيضاً مقارنة احتمالية ما قبل الاختبار مع احتمالية الاختبار الأولى والتي هي التوقع السريري لاحتمالات التشخيص قبل إجراء الاختبار وهناك قيم مسجلة لبعض الاختبارات الأولية لكن غالباً ما يتم استنتاجها من خبرة الممارسين والتي بوضعية الممارسة.

الجدول 2-2 متطلبات إجراء اختبارات المسح

- يجب أن يكون انتشار المرض بمعدل عالي
- يجب أن يكون للمرض معدل مناسب من الإمرضية والإماتة
- يجب أن توجد المعالجة الفاعلة
- يجب أن تكون هناك جدوى من التشخيص والمعالجة المبكرين
- يجب أن يمتلك الاختبار نوعية وحساسية جيدين
- يجب أن يكون للاختبار خطر مقبول ونفقات معقولة

الجدول 2-3 تخطيط مبسط لاختبار تشخيصي

| نتيجة الاختبار | وجود المرض        | غياب المرض                             |
|----------------|-------------------|--|
| إيجابي         | إيجابية حقيقية أ  | إيجابية كاذبة ب                        |
| سلبى           | سلبية كاذبة ج     | سلبية حقيقية د                         |
|                | $i$               |  |
|                | $i + b$           |  |
|                | $d$               |  |
|                | $d + j$           |  |
| الحساسية       | $\frac{i}{i + j}$ | (المرض باختبار إيجابي ولديهم المرض)    |
| النوعية        | $\frac{d}{d + j}$ | (المرضى باختبار سلبى وليس لديهم المرض) |

فعلى سبيل المثال فإن المرأة السمينة الأفريقية والأميركية من الشمال الريفي والتي تأتي بأعراض تعب وتشوش رؤية وأخماج مهبلية مع ضائعات مع قصة عائلية واضحة لداء سكري في مثل هذه المعطيات يجب أن يكون لديها احتمالية عالية لإيجابية الاختبار الأولي والتي تحدد السكري (النمط II) وإذا توفر اختبار جديد آخر لتشخيص الداء السكري فإنه من الممكن إجراء مقارنة بين احتمالات ما قبل الاختبار والمتوقعة في الاختبار الأصلي (سكر الدم الصيامي) مع النتائج في الاختبار الجديد وعادة ما يقدم الاختبار الجديد دقة تشخيصية أكبر.

إن كلاً من النوعية والحساسية هي عوامل هامة يجب مراعاتها عند تقييم أي اختبار تشخيصي وإن الحساسية هي علامة مقدرة الاختبار التشخيصي على التأكيد وبشكل صحيح على غياب وجود المرض وهذه العوامل موجودة في الجدول (2-3) وهنالك قيمة إضافية هي نسبة الأرجحية والتي تستخدم كلاً من الحساسية والنوعية والتي تعطي دلالة أفضل حتى من إجراء الاختبار نفسه وإن نسبة الأرجحية الإيجابية العالية تدل على احتمالية كبيرة لوجود المرض بينما نسبة الأرجحية السلبية العالية تشير إلى غياب المرض.

$$\text{نسبة الأرجحية الإيجابية} = \frac{\text{الحساسية}}{1 - \text{النوعية}}$$

$$\text{نسبة الأرجحية السلبية} = \frac{1 - \text{الحساسية}}{\text{النوعية}}$$

وبعد تقرير شريعة اختبار تشخيصي يجب تحديد ما إذا كان ملائمة للمريض وإذا كان الاختبار التشخيصي يتطلب أدوات أو مهارات خاصة غير متاحة بسهولة وعندها ستكون النتائج المستحصلة

وطريقة أخرى لتحديد المعطيات والنتائج هي بإحصاء إنقاص الخطر المطلق (ARR) والذي يعطي الاختلاف المطلق في معدل الحدوث بين كلا المجموعتين. وإن (ARR) تعرف بعدد (X) الحالات التي فيها تأثيرات مرضية في المجموعة الشاهدة مطروحا فيه الرقم (Y) وهو نفس الظهور في المجموعات المعالجة  $ARR = X - Y$  وباستخدام المثال السابق، فإن حدوث البيلة البروتينية =  $0.034 - 0.022 = 0.012$ ، أي 1.2%. وإن إحصاء آخر ذو أهمية هو (عدد الحالات التي تحتاج المعالجة) والذي هو عدد المرضى الذين يتوجب علاجهم لمنع حدوث مرض مفرد. وهذا هو مقلوب  $(1/[X - Y])$  كلما كان عدد الحالات التي تستوجب العلاج أقل فإن المعالجة ستكون أكثر جدوى من الناحية السريرية. ومرة أخرى وباستخدام نفس المثال فإنه لمنع مريض واحد من تطور البيلة البروتينية فإنه يتوجب علاج 83 مريض سكري بالمعالجة المقترحة  $(1/[X - Y] = 1/0.012 = 83)$  من هذا المثال نستطيع أن نرى كيف يمكن لرقم كبير لـ (RRR) مثل 35% أن يترجم بالعلاقة مع عدد قليل من المرضى المستفيدين من المعالجة المقترحة.

وقبل هذا فإن تحديد إمكانية تطبيق هذه المعلومة على مريض معين يجب أن يتم من خلال معرفة ما إذا كان المريض في الاستجواب لديه نفس الأعراض التي لدى المريض في الدراسة، وإن دلالة التأثيرات الجانبية أو المسببات أو أهمية لطب العلامات السريرية الجزئية في الوصول إلى التشخيص يمكن أن تحدد عبر نفس الوسائل.

## استخدام الانترنت في الممارسة السريرية

إن استخدام أنظمة الكمبيوتر لنشر المعلومات الطبية قد ازدادت بشكل مضطرد. وهناك عدد هائل من المواقع العالمية التي تقدم أخبار طبية وبنوعية ممتازة، والمعلومات عن الممارسة الطبية، إضافة إلى ذلك، هنالك عدة مواقع حكومية تقدم معلومات حديثة (مراكز ضبط الأمراض والوقاية منها، المعاهد العالمية للصحة، الخ ...) الجدول 2-4 يظهر بعض هذه المواقع.

### الجدول 2-4 المواقع العالمية

- ochran collaboration أحد أكبر الأنظمة المتضمنة الطب المسند ([hiru\mcmaster.ca\cochrane/default.htm](http://hiru\mcmaster.ca\cochrane/default.htm))
- Mdconsult خدمة معلومات طبية شاملة ([www.mdconsult.com](http://www.mdconsult.com))
- مراكز للسيطرة على المرض والوقاية ([www.cdc.gov](http://www.cdc.gov))
- المؤسسة العالمية للصحة ([www.nih.com](http://www.nih.com))

غير دقيقة. والأكثر أهمية هو تقدير إمكانية تغيير الاختبار للتدبير أو خفض الحاجة لإجراء الاختبارات الأخرى.

## علامات التقييم للمعالجة

إن أحد أهم المشكلات التي تواجه إلى تقييم شرعية المعالجات الجديدة التي تم ظهورها إضافة إلى المعالجات التقليدية التي استخدمت لسنوات. وعلى سبيل المثال: - كم يجب أن تدوم معالجة مريض ذات الرئة بالصادات بعد خروجه من المستشفى؟ وما هي أهمية المضادة في فرفرية نقص الصفائح التخثرية؟ وإن الخطوة الأولى في تقييم المعالجات المقترحة هو في تحديد ما إذا كانت المعلومة مستخلصة من دراسة عشوائية ذات شاهد. وإن كل مريض يدخل في الاختبار يجب أن يتابع حتى نهاية التجربة. وإن المرضى الذين لا تتم متابعتهم غالبا تكون لديهم معطيات مختلفة. وإذا لم تتغير نهاية التجربة بعد اعتبار المرضى الغير متابعين فإن هذا يضيف المزيد من الشرعية للاختبار. ونقطة أخرى يجب الاهتمام بها وهي تحليل المرضى في مجموعاتهم العشوائية حتى لو لم يخضعوا للتدخل. وهذا يدعى بـ (هدف تحليل العلاج) ويجب أن يتم الاهتمام بتلقي المجموعتين لعلاجات مختلفتين مع مراعاة التداخلات الأخرى.

وإن الخطوة التالية في تحديد أهمية المعطيات المستخلصة تتضمن عدد من الإحصائيات البسيطة والتي تتم إضافتها للنتائج المتاحة. وإن الأول هو (اختصار الخطر القريب) (RRR):

الحدوث في المجموعة الشاهدة

$$RRR = \frac{\text{الحدوث في المجموعة المدروسة}}{\text{الحدوث في المجموعة الشاهدة}}$$

على سبيل المثال، إن تجربة السيطرة على الداء السكري واختلاطا ته بحثت في تأثير الضبط المحكم لسكر الدم في المرضى السكريين من النمط 1 في تطور الاختلاطات على المدى البعيد وتضمنت الدراسة أكثر من 1400 مريض، بعضهم أخذ بشكل عشوائي وعرض للمعالجة والنصف الآخر تم إعطاؤه المعالجة التقليدية. وفي هذه الدراسة 3.4% من المرضى في المجموعة التقليدية 2.2% من المعالجين أيدوا بيلة بروتينية مجهرية. والذي يعني زيادة بمقدار 35%.

$$RRR = \frac{0.022 - 0.034}{0.034} = 100 \times 35\%$$

وكلما ازدادت (RRR) كلما كانت المعالجة أكثر تأثيراً. وعلى أي حال فإن (RRR) لا تضع أي اعتبارات لحدود الخطر في المرضى الخاضعين للتجربة وهكذا فهي لا تميز بين التأثيرات الكبرى والصغرى.

## استشارة المريض في القرار المتخذ

اتخاذا لقرار يتطلب معرفة جيدة ومستوى تعليمي جيد لدى المريض  
الراجع.

إن البحث عن درجة الأفضل وتطبيقها كان الهدف النهائي  
الطبية الجيدة. ويجب أن تتضمن العملية أيضا أخبار المريض  
بالمكانات المتاحة بناء على خطة جيدة. وإن استخدام معالجة  
محددة أو وسيلة تشخيصية ربما يطور المريض تأثيرا جانبياً  
محددا والذي لا يمكن له أن يتقبله. وإن إقحام المريض في عملية

# الأمراض القلبية الوعائية



- 3 - بنية ووظيفة القلب والأوعية الدموية الطبيعية.
- 4 - تقييم مريض مصاب بأفة قلبية وعائية
- 5 - الاختبارات والعمليات التشخيصية لدى المريض المصاب بأفة وعائية
- 6 - قصور القلب واعتلال العضلة القلبية
- 7 - آفات القلب الولادية
- 8 - الآفات القلبية الدسامية المكتسبة
- 9 - الداء القلبي الإكليلي
- 10 - اضطرابات النظم القلبي
- 11 - الآفات العضلية القلبية والتأمورية
- 12 - مواضيع قلبية أخرى
- 13 - الآفات الوعائية وفرط التوتر الشرياني



### الفصل 3

## بنية ووظيفة القلب والأوعية الدموية الطبيعية

### التشريح المجهرى:

حجرتين عاليتي الضغط مسئولتين عن ضخ الدم نحو الرئتين ونحو النسيج المحيطية. وحيث أن الضغط الناجم ضمن البطين الأيسر يكون أعلى من الضغط الناجم ضمن البطين الأيمن، لذلك يكون النسيج العضلي القلبي في البطين الأيسر أكثر سماكة من الأيمن. ينفصل البطينان عن بعضهما بفشاء بين البطينين. والذي يكون ذو بنية غشائية في قسمه العلوي وبنية عضلية سميكة في قسمه المتوسط والسفلي.

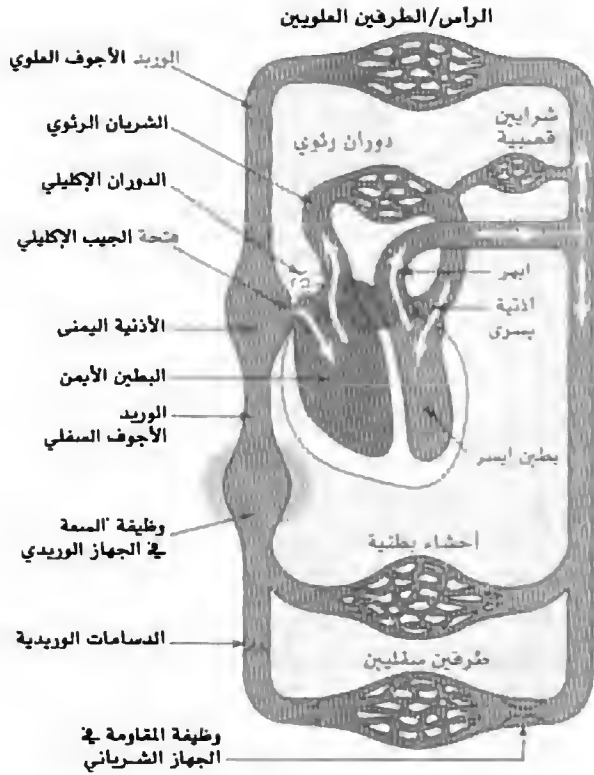
تتفصل الأذنيات والبطينات عن بعضها بواسطة دسامات أذينية بطينية atrioventricular valves (AV)، ويكون الدسام التاجي mitral دساماً ثنائي الوريقة يفصل بين الأذنية اليسرى والبطين الأيسر. أما الدسام مثلث الشرف tricuspid فهو دسام ثلاثي الوريقة ويفصل بين الأذنية اليمنى والبطين الأيمن. وتكون الوجوه البطينية لهذه الدسامات ملتصقة بواسطة حبال قوية (الحبال الوترية chordea tendineae) إلى العضلات الحليمية ضمن البطين المناسب. وتعتبر هذه العضلات الحليمية امتدادات للنسيج العضلي القلبي الطبيعي تبرز إلى داخل جوف البطين وتعتبر هامة جداً في تأمين الإغلاق التام للدسام. تفصل الدسامات نصف الهلالية semilunar البطينات عن الحجرات الشريانية الموافقة، حيث يقوم الدسام الأبهرى aortic بفصل البطين الأيسر عن الأبهر، ويقوم الدسام الرئوي pulmonary بفصل البطين الأيمن عن الشريان الرئوي. هذه الدسامات لا تملك حبالاً. بل هي دسامات ليفية تتوافق حوافها بشكل متلاصق، بحيث تسمح بالإغلاق الكافي للدسام. يحاط كل من هذه الدسامات الأربع بحلقة ليفية (أو طوق annulus) تشكل جزءاً من الدعم البنيوي للقلب. عندما تفتح هذه الدسامات تسمح بالجريان الحر للدم عبرها وإلى الوعاء أو الحجرة المجاورة. أما عندما تغلق فإنها تمنع بشكل فعال من عودة الدم إلى الحجرة السابقة.

يحاط القلب بالتامور pericardium وهو غشاء رقيق ثنائي الطبقة. يكون التامور الحشوي visceral ملتصقاً بالقلب ويشكل سطحه الخارجي epicardium. وينفصل هذا التامور الحشوي عن التامور الجداري parietal بجوف التامور، الذي يحتوي في الحالة الطبيعية على أقل من 50 مل من السائل. يلتصق التامور الجداري مع عظم القص والعمود الفقري والحجاب بحيث يساهم في ثبات القلب ضمن الصدر. يساهم السائل التاموري الطبيعي في تزييق سطوح التماس وفي التقليل من تماس السطوح النسيجية المباشر خلال التقلص القلبي. بالإضافة إلى ذلك، يتواسط التامور تداخلات داخل بطينية خلال الدورة القلبية.

يتألف النسيج القلبي (العضلية القلبية myocardium) من أنماط متعددة من الخلايا تؤدي مجتمعة إلى إحداث التقلص المنظمة للقلب. وتشكل الخلايا العضلية القلبية المختصة جهاز الكهراء القلبي (الجهاز الناقل conduction) وتكون مسئولة عن خلق نبضات كهربائية وتوزيع هذه النبضات بشكل منظم إلى الألياف العضلية القلبية (الخلايا العضلية myocytes)، والتي تستجيب بدورها بإحداث تقلصات ميكانيكية. تشكل الخلايا العضلية الأذينية atrial والبطينية ventricular خلايا عضلية متفرعة مختصة تتصل مع بعضها عبر النهايات بواسطة أقراص متداخلة. وتساعد هذه المناطق المتسمة من الغشاء الخلوي (الغمد الليفي العضلي sarcolemma) في نشر التوتر الميكانيكي بين الخلايا. يملك هذا الغمد الليفي العضلي وظائف مشابهة لبقية الأغشية الخلوية الأخرى، بما فيها الحفاظ على الممال الشاردي وتوزيع النبضات الكهربائية وتأمين مستقبلات للنبضات العصبية والهرمونية. بالإضافة إلى ذلك، تتدخل هذه الأغمد الليفية العضلية بشكل أساسي في جمع الاستثارة والتقلصية العضلية عبر أنابيب ناقلة صغيرة (الأنابيب T) تمتد من الغمد إلى داخل المسافة داخل الخلايا. تحتوي الخلايا العضلية على عضويات متعددة أخرى، بما فيها النواة nucleus والمتقدرات mitochondria المتعددة المسئولة عن خلق الطاقة الضرورية للتقلص. وشبكة كثيفة من الأنابيب داخل الخلية تسمى الشبكة الهيولية الغمدية sarcoplasmic reticulum التي تقوم بوظيفة مخزن داخل خلوي رئيسي للكالسيوم. والليبيات العضلية myofibrils التي تشكل العناصر التقلصية في الخلية. ويكون كل ليف عضلي مصنوعاً من وحدات متكررة تسمى القسيمات العضلية sarcomeres. والتي تشكل بدورها من تراكب ليبيات الأكتين الرقيقة والميوزين السميكة وبروتيناتها المنظمة وهي التروبونين والتروبومايسين (الشكل 3-1).

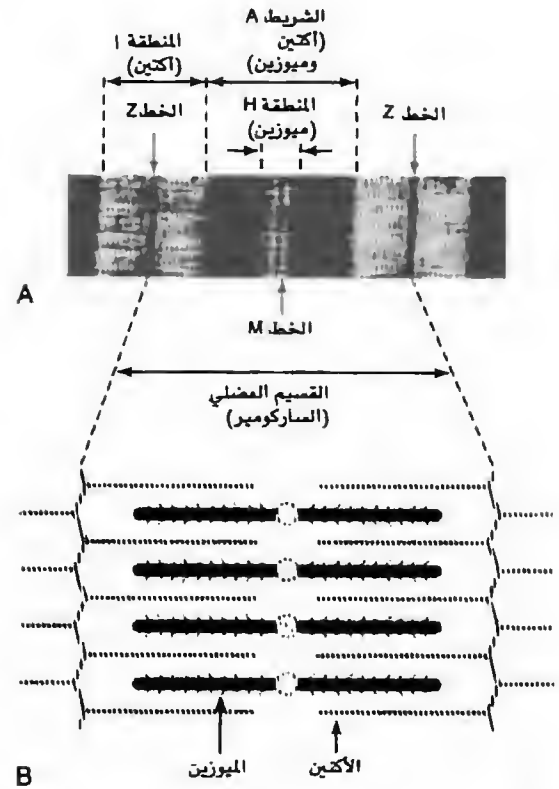
### التشريح العياني:

يتألف القلب من أربع حجرات هما الأذنتين والبطينين، والتي تشكل مضختان منفصلتان مرتبة إلى جانب بعضها ووفق تسلسل (الشكل 3-2). تشكل الأذنتان حجرتين ذات سعة منخفضة الضغط. وتقوم كل منهما بوظيفة خزن الدم خلال التقلص البطيني (الانقباض systolic) ومن ثم ملء البطينين بالدم خلال الاسترخاء البطيني (الانبساط diastolic). تتفصل الأذنتان عن بعضها بفشاء رقيق بين الأذنتين. أما البطينان فيشكلان



الشكل 2-3: منظر ترسمي للجهاز الدوراني الجهازية والرئوي. يكون الجهاز الدموي الوريدي حاوياً على المقدار الأكبر من الدم في أي وقت ويكون قابلاً للتعدد بشكل كبير. مما يؤدي إلى استيعاب مجال واسع من الحجوم الدموية (سعة عالية). يتألف الجهاز الشرياني من الأبهر والشرايين والشريانات. وتشكل الشريانات شرايين عضلية صغيرة تقوم بتنظيم الضغط الدموي عبر تغيير انقباضية (المقاومة).

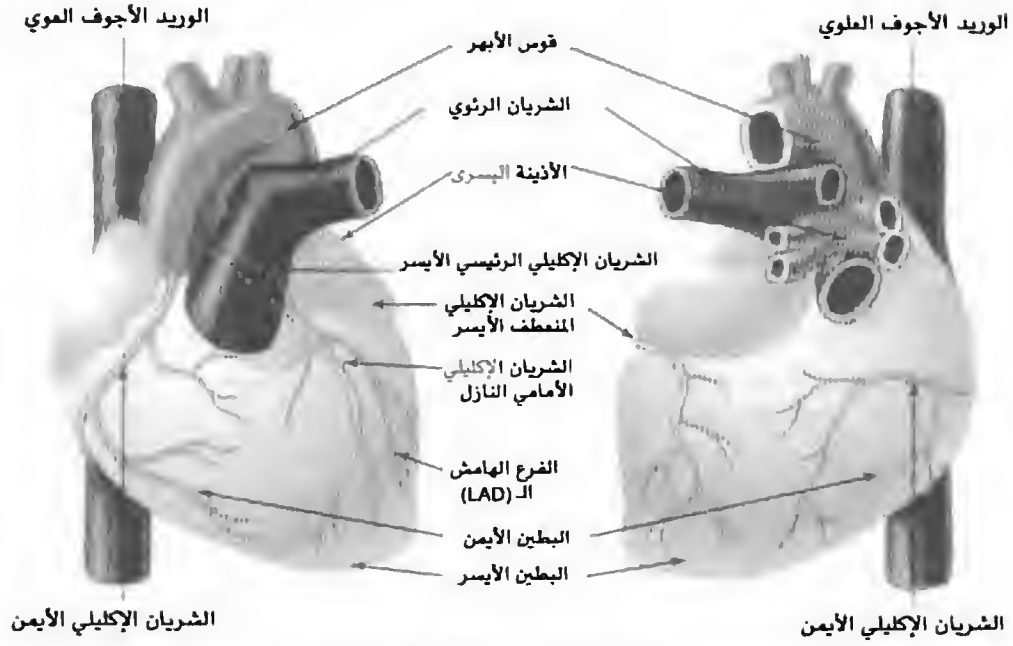
يتلقى القلب نفسه الدم عبر الشرايين الإكليلية coronary الأيمن والأيسر (الشكل 3-3). وهي الفروع الشريانية الأولى من الأبهر والتي تنشأ بشكل تبارزات من سقف الأبهـر تسمى جيوب فالسالفا vasa sinuosa. ينشأ الشريان الإكليلي الأيسر الرئيسي من جيب فالسالفا الأيسر ويكون وعاء قصيراً يتفرع إلى الشريان الأمامي النازل الأيسر left anterior descending (LAD) والشريان المنعطف الأيسر left circumflex (LCs). يسير الـ LAD على سطح القلب في التلم بين البطينين الأمامي anterior interventricular groove نحو قمة القلب. ويقوم بتروية القسم الأمامي والأمامي الجانبي من البطين الأيسر عبر فروع هاشمية. كما يروي التلمين الأماميين للحاجز بين البطينين عبر فروعها الحجازية. أما LCs فيسير خلفاً في التلم الأذيني البطيني الأيسر (بين البطين الأيسر والأذنية اليسرى) ويقوم بتروية الوجه الجانبي للبطين الأيسر عبر فروع هاشمية. كما يعطي فروعاً للأذنية اليسرى. ينشأ الشريان الإكليلي RCA الأيمن من جيب فالسالفا الأيمن ويسير للأسفل ضمن التلم الأذيني البطيني الأيمن إلى النقطة حيث يلتقي التلم الأذيني البطيني الأيمن والأيسر والتلم بين البطينين السفلي. أي قوس crux القلب. يعطي RCA فروعاً أذنية إلى الأذنية اليمنى وفروع هاشمية حادة إلى البطين الأيمن. تختلف التروية الدموية للأقسام الحجابية والخلفية من البطين الأيسر. ففي 85% من الأشخاص. يتفرع RCA عند قوس القلب إلى الشريان الإكليلي النازل الخلفي PDA الذي يسير ضمن



الشكل 3-1: A. قسم عضلي كما يبدو تحت المجهر الإلكتروني. B. مخطط لوضع وتداخل الأكتين والميوزين (راجع النص).

### السبيل الدوراني:

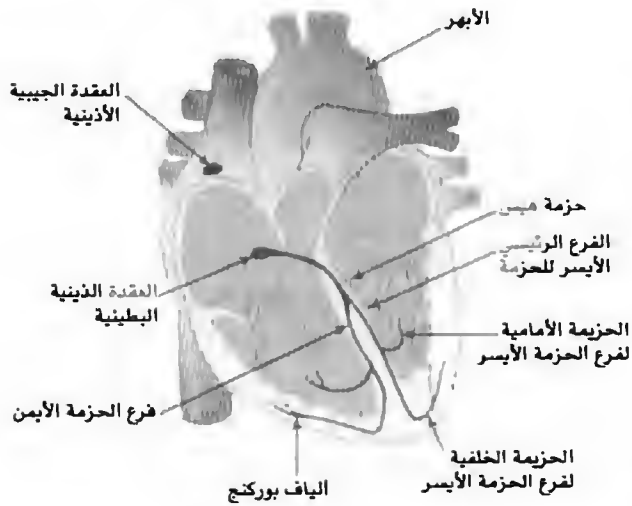
ينزح الدم غير المؤكسج deoxygenated من الأنسجة المحيطة ويدخل الأذنية اليمنى عبر الوريد الأجوف vana cava العلوي والسفلي (انظر الشكل 2-3). كما يدخل الدم الذي ينزح من القلب نفسه إلى الأذنية اليمنى عبر الجيب الإكليلي. يختلط هذا الدم ضمن الأذنية اليمنى خلال الانقباض البطيني ومن ثم يدخل البطين الأيمن عبر الدسام مثلث الشرف خلال الانقباض البطيني. وعندما يتقلص البطين الأيمن، يقذف الدم عبر الدسام الرئوي وضمن الشريان الرئوي الرئيسي، والذي يتفرع بعد ذلك إلى الشريان الرئوي الأيمن والأيسر عند دخول كل منهم إلى الرئة الموافقة. وبعد العديد من التفرعات، يدخل الدم ضمن الشعيرات الرئوية حيث يتم تبادل غاز ثاني أكسيد الكربون مع غاز الأكسجين عبر الحاجز الشعري السنخي alveolar-capillary membrane. ثم يتم نزح الدم المؤكسج من الرئتين عبر الأوردة الرئوية الأربعة والتي تفرغ في الأذنية اليسرى. خلال الانقباض البطيني، يمر الدم عبر الدسام التاجي ليصل إلى البطين الأيسر. ومع الانقباض البطيني يتم قذف الدم عبر الدسام الأبهر إلى داخل الأبهر ومن ثم يتم تسليمه إلى الأعضاء المتعددة. حيث يتم تبادل الأكسجين والمواد المغذية مع ثاني أكسيد الكربون وفضلات الاستقلاب.



الشكل 3-3: الشرايين الإكليلية الرئيسية وفروعها.

### الجهاز الناقل:

تبدأ النبضة الكهربائية التي تسبب بدء حدوث التقلص القلبي ضمن العقدة الجيبية الأذينية (SA) sinoatrial، وهي تجمع للعديد من خلايا ناعمة خطية متخصصة و يبلغ طولها 1-2 سم وتوضع عالياً ضمن الأذينة اليمنى بين الوريد الأجوف العلوي والزائدة الأذينية اليمنى (الشكل 3-4). ثم تنتشر هذه النبضة ضمن النسيج الأذيني عبر سبل بين عقيدية مميزة لتصل في النهاية إلى العقدة الأذينية البطينية AV. وتتألف هذه البنية من شبكة من الخلايا تتوضع على الوجه السفلي للأذينة اليمنى بين الجيب الإكليلي والورقة الحاجزية للدسام مثلث الشرف.



الشكل 3-4: مظهر يمثل الناقلية القلبية.

الثلث بين البطينين السفلي ويقوم بتروية جدار القسم السفلي للبطين الأيسر والثلث السفلي من الحاجز بين البطينين. والفروع البطينية اليسرى الخلفية (PLV) التي تروي القسم الخلفي من البطين الأيسر. ويسمى هذا النمط من التروية بالدوران ذو السيطرة اليمنى *right dominant circulation*. وفي 10% من الأشخاص، ينتهي RCA قبل أن يصل إلى قوس القلب ويقوم بتروية الـ PLV و PDA. ويدعى هذا النمط بالدوران ذو السيطرة اليسرى *left dominant circulation*. وفي البقية المتبقية من الأشخاص، يقوم الـ RCV بتروية PDA ويقوم الـ LCx بتروية PLV. ويدعى ذلك النمط بالدوران ذو السيطرة الثنائية *codominant circulation*. قد تنشأ التروية الدموية للعقدة الجيبية الأذينية من RCA (60% من الحالات) أو من LCx (40% من الحالات). في حين يقوم الشريان المسيطر بتروية العقدة الأذينية البطينية AV. هنالك أقتية وعائية صغيرة تسمى التفاضرات collaterals تصل بين الشرايين الإكليلية الطبيعية. وتكون هذه الأقتية غير وظيفية في العضلة القلبية الطبيعية بسبب عدم وجود معال ضغطي عبرها. لكن، في حالة التضيق الشديد أو الانسداد الكامل لشريان إكليلي، ينخفض الضغط في الوعاء بعد مكان التضيق ويتطور معال الجهاز الوعائي التفاضري. مما يؤدي إلى جريان الدم عبر هذه الأوعية التفاضرية. يتعلق تطور هذه التفاضرات بشكل رئيسي بشدة التضيق الإكليلي وقد تتعرض بحالات نقص التروية ونقص الأكسجة والعديد من عوامل النمو. ومع مرور الوقت، قد تصل هذه الأوعية إلى قطر لمعي يبلغ حوالي 1 مم ولا يصبح بالإمكان تمييزها عن الشرايين الإكليلية الطبيعية ذات الحجم المشابه.

تحدث الغالبية العظمى من النزح الوريدي للقلب عبر الجيب الإكليلي، الذي يسير ضمن الثلم الأذيني البطيني ويفرغ ضمن الأذينة اليمنى. وينزح مقدار قليل من الدم من الجانب الأيمن من القلب مباشرة ضمن الأذينة اليمنى عبر أوردة thebesian وأوردة عضلية قلبية صغيرة.

التقلص العضلي. يقوم الجهاز العصبي بظهور الودي parasympathetic بتعصيب الأذنين عبر العصب المبهم لكنه يظهر القليل من التبايزات نحو البطيئات. يتم تعصيب العقدة SA و العقدة AV بشكل غزير بكل من العصبونات الودية و نظيرة الودية، مما يسمح بالتنظيم العصبي لمعدل ضربات القلب. تؤدي الزيادة في المقوية الودية إلى زيادة معدل ضربات القلب و تقاصر زمن النقل عبر العقدة AV. في حين أن الزيادة في المقوية نظيرة الودية تؤدي إلى تناقص معدل ضربات القلب و إبطاء زمن النقل عبر العقدة AV.

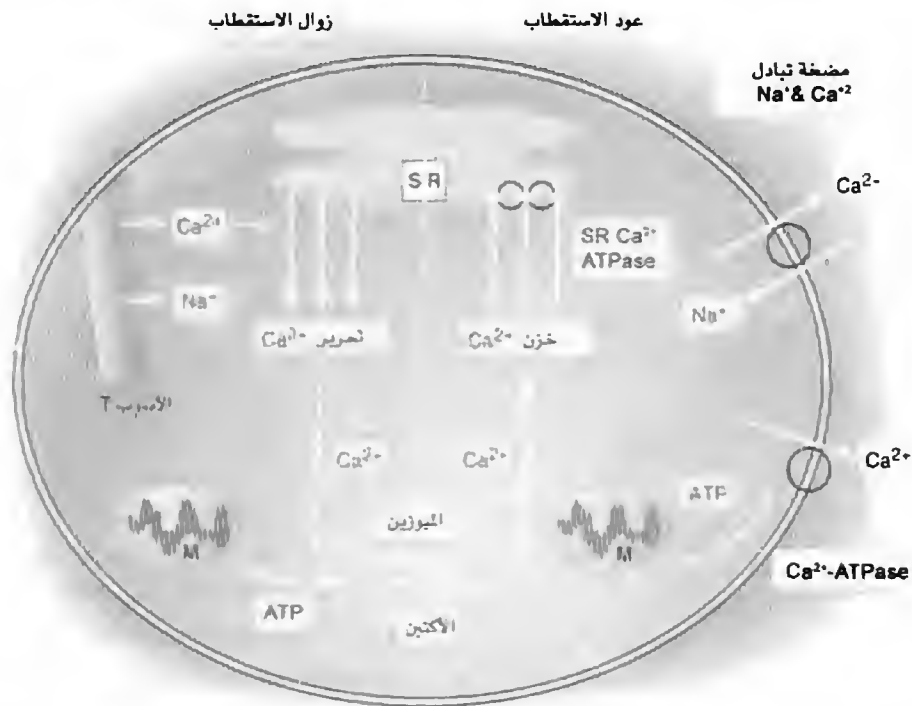
### فيزيولوجية التقلص:

يبدأ تقلص الخلايا العضلية مع نزاع الاستقطاب الكهربائي للعمد الليفي العضلي، مما يؤدي إلى تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية عبر أقتية في الأنابيب T (الشكل 3-5). هذا الطور البدئي من دخول الكالسيوم يحرض التحرير السريع لمقادير عالية من الكالسيوم من الشبكة الهيولية الغمدية إلى داخل العصارة الخلوية. بعد ذلك يرتبط الكالسيوم مع الوحدة الفرعية للتروبونين الرابط للكالسيوم (التروبونين C) على شرائط الأكتين ضمن القسم العضلي، مؤدياً إلى تبدل تكتيفي في معقد التروبونين-التروبوميوزين. يؤدي هذا التبدل إلى تسهيل التداخل بين الأكتين والميوزين الأمر الذي يؤدي إلى حدوث التقلص. ومع مرور موجة زوال الاستقطاب، ينعزل الكالسيوم بشكل سريع وفعال ضمن الشبكة الهيولية الغمدية، حيث يتم تخزينه ضمن العديد من البروتينات

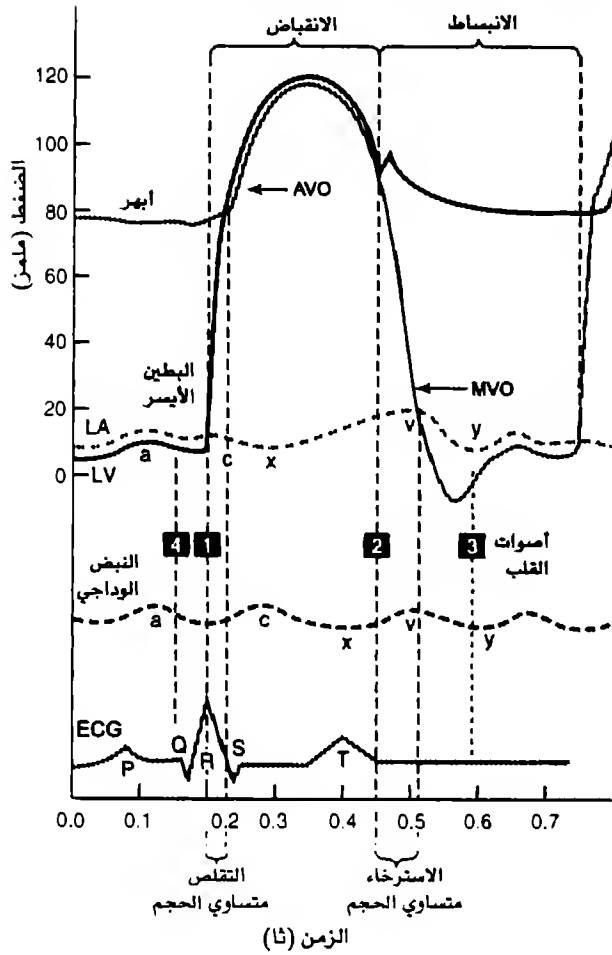
تؤمن العقدة الأذنية البطينية الناقلية الكهربائية بين الأذنين والبطيئات فقط. بعد أن تدخل النبضة الكهربائية إلى العقدة الأذنية البطينية، يتباطأ النقل بشكل مؤقت ومن ثم يتقدم إلى البطيئات عبر ما يسمى جهاز هيس-بوركنج. تمتد حزمة هيس من العقدة الأذنية البطينية إلى الأسفل على الحاجز الفشائي بين البطيئين نحو الحاجز العضلي. حيث تنقسم إلى فرع حزمة أيمن وأيسر. يشكل فرع الحزمة الأيمن بنية متميزة ويمتد على طول الحاجز بين البطيئين ويدخل الحزمة الوسيطة أثناء سيره نحو العضلة الحليمية الأمامية الجانبية للبطين الأيمن. في حين أن الفرع الأيسر يكون أقل تميزاً ويتألف من مجموعة مرتبة من الألياف التي تنظم ضمن حزمة أمامية (تتقدم للأمام نحو العضلة الحليمية الأمامية الجانبية للبطين الأيسر) وحزمة خلفية (تمتد للخلف ضمن الحاجز نحو العضلة الحليمية الخلفية الأنسية). تنتهي جميع فروع الحزمة اليمنى و اليسرى ضمن خلايا بوركنج، والتي هي خلايا كبيرة ذات اتصالات داخل خلوية متطورة تسمح بالتوزيع السريع للنبضات الكهربائية. تقوم هذه الخلايا مباشرة بتحريض الخلايا العضلية.

### التعصيب:

تعتبر العضلة القلبية الطبيعية غنية بالتعصيب عبر الجهاز العصبي الذاتي. وتتوضع النهايات العصبية الودية sympathetic عبر كامل الأذنين و البطيئات، حيث تؤدي زيادة الفعالية الودية إلى زيادة قوة



الشكل 3-5: الاعتماد على الكالسيوم في تقلص العضلة القلبية. يؤدي نزاع استقطاب الخلية العضلية إلى تدفق الكالسيوم إلى داخل الخلية عبر أقتية في الأنابيب T. وهذا الطور البدئي من دخول الكالسيوم يحرض تحرير مقادير عالية من الكالسيوم من الشبكة الهيولية الغمدية (SR). بعد ذلك يرتبط الكالسيوم مع معقد التروبونين-تروبوميوزين على شرائط الأكتين. مؤدياً إلى تبدل تكتيفي يسهل التفاعل الترابطي بين الأكتين والميوزين. وبوجود الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP يزول ارتباط الأكتين ميوزين بشكل دوري مع انزلاق للألياف السمكة والرقبة فوق بعضها البعض. الأمر الذي يؤدي إلى حدوث التقلص. خلال إعادة الاستقطاب. يتم ضخ الكالسيوم بشكل فعال خارج العصارة الخلوية وتنعزل ضمن الـ SR. M = المتقدرات.



الشكل 3-6: توقيت لتخطيط القلب الكهربائي ECG وتتبع الضغط ضمن الأذينة اليسرى (LA) والبطين الأيسر (LV) والأبهر والضغط الوريدي الوداجي خلال الدورة القلبية. وللتبسيط، تم إغفال الضغوط في القلب الأيمن. إن الضغط الأذيني الأيمن الطبيعي يوازي تقريباً الضغط في الأذينة اليسرى. والضغط في البطين الأيمن والشريان الرئوي يقترب من مثيلاته في الجانب الأيسر. مع تناقص السعة فقط إن انغلاق الدسام التاجي والأبهر في الحالة الطبيعية يسبق انغلاق الدسام مثلث الشرف والرئوي. في حين أن الانفتاح الدسامي يعكس هذا الترتيب. ويتخلف النبض الوريدي الوداجي خلف النبض الأذيني الأيمن.

خلال سير دورة قلبية. لاحظ أن الحوادث الكهربائية ECG تبدأ وبالتالي تسبق الحوادث الميكانيكية (الضغوط) وأن هذه الأخيرة تسبق الحوادث الإصغائية (أصوات القلب) التي تنتجها هي نفسها. بعد وقت قصير من الموجة P، تنقلص الأذينة لتنتج الموجة A، وقد يتبع صوت قلبي رابع هذه الأخيرة. يؤدي التركيب QRS إلى بدء الانقباض البطيني. يتبعه بوقت قصير تقلص البطين الأيسر وارتفاع سريع لضغط LV. وفوراً تقريباً يتجاوز ضغط LV الضغط في LA. وينغلق الدسام التاجي ويحدث الصوت القلبي الأول. بعد فترة قصيرة من تقلص متساوي الحجم. يتجاوز ضغط LV الضغط في الأبهر وينفتح الدسام الأبهر (AVO). وعندما ينخفض الضغط داخل البطيني ثانية تحت مستوى الضغط الأبهر. ينغلق الدسام الأبهر لينتج الصوت القلبي الثاني وينتهي القذف البطيني. ينخفض ضغط الـ LV خلال فترة من الاسترخاء متساوي الحجم حتى يصبح أقل من ضغط LA وينفتح الدسام التاجي (MVO). تبدأ فترة من الامتلاء البطيني السريع. وقد نسمع خلالها الصوت القلبي الثالث. راجع النص من أجل مناقشة النبض الوريدي الوداجي.

(مثل calsequestrin) بانتظار حدوث الموجة التالية من نزح الاستقطاب. يتم إقصاء الكالسيوم أيضاً من العصارة الخلوية عبر مضخات الكالسيوم المتعددة في الغمد الليفي العضلي. ويمكن أن يتم تنظيم قوة تقلص الخلية العضلية حسب مقدار الكالسيوم الحر المتحرر إلى داخل الخلية من الشبكة الهيولية الغمدية، حيث أن تحرير المزيد من الكالسيوم يسمح بتراكب أكبر بين الأكتين والميوزين، مما يؤدي إلى تقلص أقوى. تشتق الطاقة الضرورية لتقلص الخلية العضلية من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)، والذي ينجم عن عملية الفسفرة التأكسدية للأدينوزين ثنائي الفوسفات ADP ضمن المتقدرات الفيزية في الخلية. ويعتبر الـ ATP ضرورياً من أجل تدفق الكالسيوم للداخل ومن أجل إنتاج القوة عبر تراكب الأكتين-الميوزين. وخلال التقلص يسمح ATP بإزالة ارتباط الميوزين عن الأكتين، وبالتالي يسمح بانزلاق الألياف السميكة بعيداً عن الألياف الرقيقة مع تقاصر القسم. وفي الحالات الطبيعية، تعتبر الحموض الدسمة هي المصدر المفضل للطاقة، إلا أن الغلوكوز قد يستخدم أيضاً كركيزة substrate. ويجب أن يتم تسليم هذه الركائز إلى القلب عبر التيار الدموي لأن هنالك القليل من مخازن الطاقة ضمن القلب نفسه. إن الاستقلاب في العضلة القلبية هو استقلاب هوائي، وبالتالي يحتاج إلى مصدر مستمر للأكسجين. وضمن الظروف اللاهوائية، يمكن اللجوء إلى انحلال الغلوكوز واللاكتات كمصدر للـ ATP. حتى لو كانت بمقادير غير كافية للمحافظة على القلب العامل.

### فيزيولوجية الدوران والدورة القلبية:

تتألف الدورة القلبية من سلسلة متعاقبة من الحوادث التقلصية والصمامية والتي تفتح وتنغلق فيها الدسامات استجابة لممالات الضغط بين الحجرات القلبية المختلفة (الشكل 3-6). ويمكن تقسيم هذه الدورة إلى الانقباض (فترة التقلص البطيني) والانبساط (فترة الاسترخاء البطيني). مع بدء التقلص البطيني، يزداد الضغط في البطينات ويتجاوز الضغط في الأذينات، في الوقت التي تنغلق فيه الدسامات الأذينية البطينية. يستمر الضغط داخل البطينات بالارتفاع. ولا يترافق كمرحلة أولى مع تبدل في الحجم البطيني (تقلص متساوي الحجم isovolumic contraction)، حتى المرحلة التي يتجاوز فيها هذا الضغط داخل البطينات الضغط ضمن الأبهر والشريان الرئوي، حيث تفتح عندها الدسامات نصف الهلالية ويحدث القذف البطيني للدم. مع بدء الاسترخاء البطيني، ينخفض الضغط داخل البطينات حتى يصبح الضغط داخل الشرايين أعلى من الضغط داخل البطينات، وتنغلق الدسامات نصف الهلالية. يستمر الاسترخاء البطيني، ولا يترافق كمرحلة أولى مع تبدل في الحجم البطيني (استرخاء متساوي الحجم isovolumic relaxation). وعندما يصبح الضغط داخل البطينات أقل من الضغط داخل الأذينات، تفتح الدسامات الأذينية البطينية ويحدث طور سريع من الامتلاء البطيني حيث تقوم الأذينات بإفراغ محتواها من الدم ضمن البطينات. مع نهاية الانبساط، يؤدي التقلص الأذيني الفعال إلى تسارع امتلاء البطينات. ويعتبر هذا التسارع هاماً بشكل خاص لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية ويكون غالباً لدى مرضى الرجفان الأذيني atrial fibrillation.

بغياض الأفة الدسامية، لا يكون هنالك إعاقه لجريان الدم من البطينات إلى الشريان الرئوي ويرتفع الضغط الشرياني

$$CO = SV \times HR$$

و يتم الحصول على المشعر القلبي عبر تقسيم CO على مساحة سطح الجسم. ويقاس بوحدة ل/د/سم<sup>3</sup> وهو طريقة لتعديل الـ CO إلى حجم الجسم. يبلغ الـ CO الطبيعي أثناء الراحة 4-6 ل/د. إلا أن هذه القيمة قد تزداد 4-6 أضعاف في حالات الجهد العنيف وكنتيجة للزيادة في HR (زمنية الانحياز chronotropic) وSV (عضلية الانحياز inotropic).

يعتبر الـ SV قياساً للوظيفة الميكانيكية للقلب، ويتأثر بالحمل القبلي preload والحمل البعدي afterload والتقلصية contractility (الجدول 3-2). يشير الحمل القبلي إلى حجم الدم في البطين في نهاية الانقباض ويكون انعكاساً للعود الوريدي بشكل أساسي. وضمن حدود، يؤدي تزايد الحمل القبلي إلى تمطط البطين وجعل تقلصه أكثر قوة وسرعة. وتعرف هذه الظاهرة باسم علاقة فرانك-ستارلينغ. وبما أنه ليس من السهل قياس الحجم البطيني، غالباً ما يتم استخدام ضغط الامتلاء البطيني (الضغط البطيني بنهاية الانقباض، أو الضغط الأذيني، أو الضغط الإسفيني الشعري الرئوي) كقياس بديل للحمل القبلي.

يعرف الحمل البعدي بأنه القوة التي يحدث التقلص البطيني ضدها من أجل قذف الدم، وغالباً ما يتم استخدام الضغط الشرياني كقياس عملي للحمل البعدي. رغم أنه في الواقع يتم تحديد الحمل البعدي بالضغط داخل البطين وحجم جوف البطين وسماكة جدران البطين (قانون لابلاس). وبالتالي، يزداد الحمل البعدي في سياق ارتفاع الضغط الشرياني أو تضيق الدسام الأبهري لكنه قد يزداد بنفس النسبة في سياق التوسع البطيني أو فرط ضخامة البطين.

من الصعب تعريف التقلصية، أو الانحياز العضلي. لكنها تعكس قوة التقلص البطيني المستقلة عن حالات التحميل. على سبيل المثال، يؤدي ازدياد التقلصية إلى تقلص بطيني أقوى حتى عند بقاء الحمل القبلي والبعدي ثابتين. قد تتبدل التقلصية في بعض الحالات الطبيعية بتأثير التحريض المباشر من الأعصاب الأدرينرجية في العضلة القلبية وكذلك بتأثير الكاتيكولامينات الجائلة في الدوران التي تتحرر من الغدد الكظرية. هنالك العديد من الأدوية التي تملك تأثيرات عضلية الانحياز إيجابية هامة يمكن استخدامها سريرياً بما فيها الديجوكسين والأمينات المقلدة للودي (الأدرينالين والنور أدرينالين والدوبامين). توجد أدوية أخرى (مثل حاصرات بيتا وحاصرات أقتية الكالسيوم) ذات تأثيرات عضلية الانحياز سلبية يمكن أن تؤدي إلى تناقص قوة التقلص البطيني.

غالباً ما يتم التحديد الكمي للوظيفة الانقباضية البطينية الكلية عبر ما يسمى الجزء المقذوف ejection fraction، وهو نسبة SV إلى الحجم بنهاية الانقباض، والذي هو الجزء من الدم التي تقذفه البطينات في كل تقلص بطيني. يقارب المقدار الطبيعي للجزء المقذوف من 60%، ويمكن حسابه بطرق جارية (تصوير البطينات الظليل) أو طرق غير جارية (تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية أو تصوير البطينات بالنظائر المشعة).

من الواضح أن التقلص الانقباضي يشكل جزءاً هاماً من الوظيفة البطينية، إلا أن الاسترخاء البطيني (lusitropy) يلعب أيضاً دوراً هاماً في الأداء القلبي الكامل. إن ضعف الاسترخاء (سوء الوظيفة الانبساطية)، الذي يحدث في فرط نمو البطين أو نقص التروية،

### الجدول 3-1: القيم الطبيعية للمخمرات الحركية الدموية الشائعة

| معدل ضربات القلب        | معدل ضربات القلب                  |
|-------------------------|-----------------------------------|
| الوريدي المركزي         | 60-100 ضربة /د                    |
| الأذينة اليمنى          | أقل أو يساوي 9 ملمز               |
| البطين الأيمن           | أقل أو يساوي 9 ملمز               |
| انقباضى                 | 15-30 ملمز                        |
| نهاية الانقباض          | أقل أو يساوي 9 ملمز               |
| الشريان الرئوي:         |                                   |
| انقباضى                 | 15-30 ملمز                        |
| انبساطى                 | 3-12 ملمز                         |
| الرئوي الشعري الاسفيني  | أقل أو يساوي 12 ملمز              |
| الأذينة اليسرى          | أقل أو يساوي 12 ملمز              |
| البطين الأيسر           |                                   |
| انقباضى                 | 100-140 ملمز                      |
| نهاية الانقباض          | 3-12 ملمز                         |
| الأبهر                  |                                   |
| انقباضى                 | 100-140 ملمز                      |
| انبساطى                 | 60-90 ملمز                        |
| المقاومة:               |                                   |
| الوعائية الجهازية (SVR) | 800-1500 دايين/ثا/سم <sup>5</sup> |
| الوعائية الرئوية (PVR)  | 30-120 دايين/ثا/سم <sup>5</sup>   |
| التناج القلبي           | 4-6 ل/د                           |
| المشعر القلبي           | 2.5-4 ل/د                         |

الانقباضى بشكل حاد ليصل إلى قمة. وخلال الانقباض، يتناقص الضغط الشرياني تدريجياً مع جريان الدم بعيداً وحدوث التراجع المرن للشرايين. تتقابل هذه الاستجابة مع الاستجابة الضغطية في البطينات خلال الانقباض، والتي يزداد فيها الضغط تدريجياً مع دخول الدم من الأذينات إلى البطينات. يمكن قياس الضغط الأذيني مباشرة في الأذينة اليمنى. في حين أن الضغط الأذيني الأيسر غالباً ما يتم الحصول عليه بشكل غير مباشر عبر إغلاق فرع صغير للشريان الرئوي وقياس الضغط بعده (ما يسمى الضغط الإسفيني wedge الشعري الرئوي). يظهر تتبع للضغط الأذيني في الشكل 3-6 وهو يتألف من عدة موجات. تعكس الموجة a التقلص الأذيني، ومع استرخاء الأذينة بعد ذلك، ينخفض الضغط الأذيني وتلاحظ الموجة x النازلة على تتبع الضغط. يتم مقاطعة الموجة x النازلة بموجة c صغيرة، والتي تشأ مع بروز الدسامات الأذينية البطينية نحو الأذينة خلال الانقباض البطيني. و مع امتلاء الأذينة من العود الوريدي. تشاهد الموجة v، و تظهر بعدها الموجة y النازلة عندما تفتح الدسامات الأذينية البطينية و ينفرغ الدم من الأذينات داخل البطينات. وتظهر المجالات الطبيعية للضغط في حجرات القلب المختلفة ضمن الجدول 3-1.

### الأداء القلبي:

يشار إلى مقدار الدم الذي يقذفه القلب كل دقيقة بالتناج القلبي cardiac output (CO) وهو نتاج ضرب حجم الضربة stroke volume (SV = مقدار الدم المقذوف في كل انقباض بطيني) مع معدل القلب heart rate (HR):

الجدول 3-2: العوامل المؤثرة على الأداء القلبي

|  |  |
|--|--|
| الحمل القلبي ( الحجم الانبساطي البطيني الأيسر )                        | حجم الدم الكلي<br>المقوية الوريدية (المقوية الودية)<br>وضعية الجسم<br>الضغط داخل الصدر وداخل التامور<br>التقلص الأذيني<br>الوظيفة الضاخة للمضلات الهيكلية  |
| الحمل البعدي (الممانعة التي يجب أن يقوم البطين الأيسر بضخ الدم أمامها) | المقاومة الوعائية المحيطية<br>الحجم البطيني الأيسر (الحمل القلبي، التوتر الجداري)<br>الصفات الفيزيائية للشجرة الشريانية (مرونة الأوعية أو وجود انسداد أمام الجريان)  |
| التقلصية (الأداء القلبي المستقل عن الحمل القلبي أو البعدي)             | النضبات العصبية الودية<br>الكاتيكول أمينات الجائنة في الدوران<br>الديجتالات، الكالسيوم، العوامل عضلية الانحياز الأخرى<br>زيادة معدل القلب أو التراكم بعد التقلص الزائد<br>القمة، الحماض<br>الضعف الدوائي<br>فقدان العضلية القلبية<br>الضعف الداخلي |
| معدل القلب   | الجهاز العصبي الذاتي<br>الحرارة، معدل الاستقلاب  |

الزيادة في الـ  $MvO_2$  المرافقة لزيادة معدل القلب، ويملك الضغط الانقباضي تأثيراً منخفضاً على جريان الدم الإكليلي ما عدا في الحالات التي تؤدي فيها التبدلات الشديدة في الضغط الشرياني إلى تبدلات في الـ  $MvO_2$ .

يحدث تنظيم الجريان الدموي الإكليلي بشكل رئيسي عبر تبدلات في المقاومة الوعائية الإكليلية، حيث أنه استجابة لتبدل في الـ  $MvO_2$ . يمكن للشرايين الإكليلية أن تتمدد أو تنقلص لتسمح بحدوث التبدلات المناسبة في الجريان الإكليلي. بالإضافة إلى ذلك، وضمن مجال ضغوط الإرواء الإكليلي بين 60-130 ملمز، يبقى الجريان الدموي الإكليلي ثابتاً بواسطة عملية التنظيم الذاتي للشرايين الإكليلية. يحدث هذا التنظيم للمقاومة الشريانية عند مستوى الشريانات وتتوسطه عدة عوامل. وحيث أن الـ ATP يستقلب خلال تزايد الفعالية العضلية القلبية، يتحرر الأدينوزين ويقوم بدور موسع وعائي فعال. كما يحدث نقص في توتر الأكسجين وزيادة ثاني أكسيد الكربون (بالإضافة إلى الحمض وفقر بوتاسيوم الدم) خلال زيادة الاستقلاب العضلي القلبي وقد تتوسط حدوث توسع وعائي إكليلي.

تتعب الشرايين الإكليلية بالجهاز العصبي الذاتي، ويؤدي تفعيل العصبونات الودية أو نظيرة الودية إلى تبديل جريان الدم الإكليلي عبر تبدلات مؤثرة في المقوية الوعائية. يمر التعصيب نظير الودي عبر العصب المبهم ويؤدي إلى توسع وعائي عبر الناقل العصبي الأستيل كولين. في حين تستخدم العصبونات نظيرة الودية النور أدرينالين كناقل عصبي وتبدي تأثيرات معاكسة على الجهاز الوعائي الإكليلي. يؤدي تحريض مستقبلات ألفا إلى تقبض وعائي في حين أن تحريض مستقبلات بيتا يسبب توسعاً وعائياً.

يؤدي إلى بطين قاسي غير مطاوع، مما يؤدي إلى ضعف الامتلاء البطيني وزيادة الضغط البطيني لأي حجم انبساطي معطى.

### فيزيولوجية الدوران الإكليلي:

يعتبر القلب عضواً هوائياً يحتاج إلى تزويد دائم وثابت بالأكسجين للحفاظ على وظيفة طبيعية. وفي الحالات الطبيعية، يكون مقدار الأكسجين الذين يتم تزويدهم للقلب مطابقاً بشكل كبير لمقدار الأكسجين الذي يحتاجه القلب (استهلاك العضلة القلبية للأكسجين  $MvO_2$ ). وتتألف المحددات الرئيسية لـ  $MvO_2$  من معدل القلب والتقلصية وشدة الجدار. وتكون شدة الجدار (التي تتحدد بقانون لابلاس) مرتبطة مباشرة بالضغط الانقباضي وحجم القلب:

$$\text{شدة الجدار} = (\text{الضغط} \times \text{نصف القطر}) / (2 \times \text{سمكة الجدار})$$

وبالتالي، يتماشى  $MvO_2$  مع التبدلات في معدل القلب والضغط الشرياني والتقلصية وحجم القلب. وبشكل عام، يزداد تسليم الأكسجين لأي عضو إما بزيادة جريان الدم إليه أو بزيادة استخراج الأكسجين من الدم. ومن الناحية العملية، يكون استخلاص الأكسجين في القلب في حده الأقصى أثناء الراحة. وبالتالي فإن الزيادة في  $MvO_2$  يجب أن تقابل بزيادة في الجريان الدموي الإكليلي.

وبسبب انضغاط الأوعية الدموية داخل العضلة القلبية أثناء الانقباض. تحدث الغالبية العظمى من الدوران الإكليلي خلال الانبساط. لذلك، يعتبر الضغط الانبساطي هو الضغط الأساسي الذي يدير الدوران الإكليلي. وهناك تطبيق هام لهذه الحقيقة وهي أن تسرع القلب tachycardia (الذي يؤدي بشكل أساسي إلى تقاصر مدة الانبساط) يؤدي إلى تناقص وقت الدوران الإكليلي، الذي يحدث رغم

الكربون والفضلات الاستقلابية. ثم يتم نزح الدم غير المؤكسج نحو الأوردة المحيطية، التي تمتلك دسامات لمنع عودة الجريان بالاتجاه المعاكس. تمتلك هذه الأوردة جدران أكثر رقة من الشرايين وتقوم بدور أوعية ذات سعة قادرة على استيعاب حجم كبير واضح من الدم أكثر من الجهاز الشرياني. وبمساعدة التأثير الضاخ للعضلات الهيكلية والحركة التنفسية لجدار الصدر، يعود الدم إلى الأذينة اليمنى. قد يتبدل هذا العود الوريدي حسب تقبض أو توسع الأوردة المحيطية. وبالإضافة إلى النزح الوريدي، يوجد جهاز غني بالأوعية للمفاوية يساعد في نزح الزائد من السائل الخلالي من المحيط. وتنزح الأوعية للمفاوية المختلفة ضمن القناة الصدرية ومن ثم ضمن الوريد العضدي الرأسي الأسفل.

### فيزيولوجية الدوران الرئوي:

بشكل مشابه للدوران الجهازى، يتألف الدوران الرئوي من تفرع شبكة من الشرايين الأصفر والشريينات والشعريات والأوردة. تكون الشعريات الرئوية منفصلة عن الأسناخ عبر غشاء شعري سنخي *alveolar-capillary* رقيق يحدث عبره المبادلات الغازية. وبالتالي ينتشر غاز ثاني أكسيد الكربون من الدم الشعري إلى الأسناخ، في حين ينتشر الأكسجين من الأسناخ إلى الدم. يتم تنظيم جريان الدم إلى الشدقات المختلفة من الرئتين عبر عدة عوامل. ويعتبر الضغط الجزئي للأكسجين ضمن الأسناخ أكثرها أهمية. وبهذا الأسلوب، يتحول الدم نحو الشدقات الرئوية جيدة التهوية ويعتمد عن الشدقات سيئة التهوية. وكنيجة للطبيعة الخاصة للجهاز الشعري الرئوي وضعف قابلية توتر الجهاز الوعائى الرئوي، تكون المقاومة عبر الجهاز الرئوي (المقاومة الوعائية الرئوية *pulmonary vascular resistance*) حوالي عشر المقاومة في الدوران الجهازى. وبسبب هذه الميزات، يكون الجهاز الرئوي قادراً على تحمل الزيادة الهامة في جريان الدم مع القليل من الارتفاع في الضغط الرئوي أو عدم حدوث ارتفاع على الإطلاق. وبالتالي، يمكن للتحويلات داخل القلبية (مثل الفتحة بين الأذنتين *atrial septal defect*) أن تترافق مع ضغط رئوي طبيعي.

تتلقى الرئتين تروية دموية ثنائية المصدر. ويكون الشريان الرئوي مسئولاً عن الغالبية العظمى من الجريان الدموي الرئوي، إلا أن الرئتين تتلقيان أيضاً دماً مؤكسجاً عبر الشرايين القصصية. تؤمن هذه الشرايين الأكسجين للرئة بعد ذاتها وتنزح إلى الأوردة القصصية. وتنزح هذه الأوردة القصصية بشكل جزئي إلى الأوردة الرئوية. وبالتالي يكون هنالك مقدار صغير من الدم غير المؤكسج يدخل الدوران الجهازى في الحالة العادية ويكون مسئولاً عن تحويلة أيمن-أيسر فيزيولوجية. وفي الحالة العادية، تكون هذه التحويلة غير هامة. وتشكل حوالي 1٪ فقط من الجريان الدموي الجهازى.

### الاستجابة القلبية الوعائية للجهد:

تعتبر استجابة القلب للجهد عديدة الوجوه وتتضمن العديد من الآليات المناقشة سابقاً لتنظيم الدوراني (الجدول 3-3) وعند توقع حدوث الجهد، تقوم المراكز العصبية في الدماغ بتحريض السحب المبهمي وزيادة المقاومة الودية، الأمر الذي يؤدي إلى زيادة في معدل

إن قدرة الجهاز الوعائى الإكليلي على توسط تبدلات في الجريان الدموي عبر تبدلات في المقاومة الوعائية تعتمد بشكل رئيسي على بطانة سليمة طبيعية وظيفياً. تؤدي البطانة إلى إنتاج العديد من العوامل الفعالة الموسعة وعائياً، بما فيها عامل الاسترخاء المشتق بطنياً (EDRF) والبروستاسيكلين. وعادة ما يكون الـ EDRF هو أكسيد النتريك أو مركباً حاوياً على أكسيد النتريك ويتحرر من البطانة استجابة لتأثير الأستيل كولين والسترومين والـ ADP والسيروتونين والبراديكنين وترافق الصفيحات وزيادة الشدة. وهذا المحرض الأخير يكون مسئولاً عن توسع الشرايين الإكليلية استجابة لزيادة جريان الدم في سياق زيادة الـ  $MvO_2$  (أو ما يسمى التوسع الوعائى المعتمد على الجريان).

يتم أيضاً إفراز عوامل مقبضة وعائياً من البطانة ويعتبر الإندوتيلين أكثرها وضوحاً. وقد تلعب دوراً في تنظيم المقاومة الوعائية. وقد يكون التوازن بين هذه العوامل المقبضة وعائياً والموسعة وعائياً هاماً في حالات مثل التشنج الوعائى الإكليلي. ويعيداً عن التأثير على المقاومة الوعائية، تملك البطانة العديد من الوظائف الأخرى التي تملك تطبيقات هامة على جريان الدم والإرواء النسيجي. وتتضمن هذه الوظائف الحفاظ على سطح غير خثاري عبر تثبيط فعالية الصفيحات والسيطرة على الخثار وانحلال الفبرين وتعديل الاستجابة الالتهابية للجهاز الوعائى. إن التبدلات في هذه الخواص الطبيعية للبطانة (سوء الوظيفة البطانية) يغلب أن يكون له دور هام في الفيزيولوجية الأمراضية للختار والتصلب العصيدي الإكليلي.

### فيزيولوجية الدوران الجهازى:

تعتبر جدران الأبهـر والشرايين الكبيرة غنية باللياف مرنة. ومع انقذاف الدم خلال الانقباض البطيني، تسمح هذه الألياف للشرايين بأن تتمطط ومن ثم ترتد، مما يؤدي إلى تقدم تدريجي للدم نحو المحيط. وتتفرع الشرايين الكبيرة بشكل تدريجي إلى شرايين أصغر. ومن ثم شريينات، وهي الفروع المنظمة النهائية للشجرة الشريانية. تملك الشريينات وظيفة أوعية مقاومة، بسبب وجود معصرات عضلية، وتسيطر على جريان الدم إلى الأجهزة الشعرية *capillary*. وتكون هذه الشريينات نفسها خاضعة لسيطرة تنظيمية ثنائية: مركزياً عبر الجهاز العصبي الذاتي هوضمياً عبر حالات موجودة في الجوار القريب للأوعية الدموية. يتلقى الجهاز الوعائى تعصباً ثنائياً ودي ونظير ودي. يؤدي تحريض الجهاز الأدرينرجي-ألفا إلى تقبض وعائى، في حين أن تحريض الجهاز الأدرينرجي بيتا أو التحريض المبهمي يؤديان إلى حدوث توسع وعائى. موضعياً، يؤدي نقص  $Po_2$  وارتفاع  $Pco_2$  والحماض إلى حدوث توسع وعائى وذلك بتأثير مباشر يؤدي إلى استرخاء المعصرات الشرينية. تعتبر المقاومة الوعائية الجهازية *systemic vascular resistance (SVR)* قياساً للمقاومة الوعائية الكلية وتعرف بأنها انخفاض الضغط عبر الأسرة الشعرية المحيطية مقسوماً على جريان الدم عبر الأسرة. وفي الممارسة، يتم حسابها عبر طرح الضغط الشرياني الوسطي من الضغط في الأذينة اليمنى مقسوماً على الناتج القلبي، وتكون عادة ضمن مجال 800-1500 داين. ثانية/سم<sup>5</sup>.

يفادر الدم الشريينات ويسير ضمن الأجهزة الشعرية، حيث يتم تسليم الأكسجين والعناصر الغذائية إلى الخلايا وتم إزالة ثاني أكسيد



### الفصل 3- بنية ووظيفة القلب والأوعية الدموية الطبيعية 31

مرات الطبيعي) تكون نتيجة لزيادة معدل القلب. وتعتمد القمة في معدل القلب التي يمكن الوصول إليها على العمر ويمكن حسابها من المعادلة التالية: المعدل القلبي الأقصى = (220-العمر) + (10-12) ضربية/د.

هنالك عوامل موضعية في العضلات القائمة بالجهد تؤدي إلى حدوث توسع شرياني، مما يسبب زيادة في الجريان إلى الأسرة الشعرية. يؤدي هذا التوسع الوعائي إلى تناقص المقاومة للجريان، وبالتالي تنخفض SVR مع الجهد. وبالرغم من هذا التبدل في المقاومة، يرتفع الضغط الشرياني الانقباضي، بسبب تزايد CO بالإضافة إلى التقبض الوعائي الودي، مما يؤدي إلى تحويلة مفضلة للدم بعيداً عن الأسرة الوعائية غير القائمة بالجهد. بالمقابل، يبقى الضغط الشرياني الانبساطي بشكل عام ثابتاً خلال الجهد. ويكون الجهاز الرئوي قابلاً لتحمل زيادة الجريان مسبباً زيادة بسيطة جداً في الضغط الرئوي. يؤدي تزايد معدل القلب والتقلصية إلى زيادة واضحة في  $Mvo_2$  (حتى 300٪)، وبالتالي يزداد الجريان الدموي الإكليلي. تملك الأنماط المختلفة من الجهد تأثيرات مختلفة على الجهاز الدوراني. وتحدث الاستجابة الموصوفة هنا في حالة الجهد متساوي القياسات، مثل الركض أو ركوب الدراجة. أما في الجهد متساوي التوتر (مثل رفع الأثقال) تكون الاستجابة المسيطرة هي زيادة الضغط الدموي، بسبب زيادة التقبض الوعائي المحيطي.

#### الجدول 3-3: الاستجابات الفيزيولوجية للجهد

|                         |  |
|-------------------------|--|
| زيادة معدل القلب        | زيادة التحريض الودي  |
| زيادة حجم الضربة:       | تناقص التحريض نظير الودي   |
| 1. زيادة التقلصية       | زيادة التحريض الودي  |
| 2. زيادة العود الوريدي  | التقبض الوعائي المتوسط ودياً   |
|                         | التأثير الضاخ للعضلات الهيكلية   |
|                         | تناقص الضغط داخل الصدر مع الشهيق العميق  |
|                         | التوسع الوعائي الشرياني في العضلات القائمة بالجهد  |
| 3. تناقص الحمل البعدي   | التوسع الوعائي الشرياني في العضلات القائمة بالجهد (يتواسط بشكل رئيسي بالمستقبلات الموضعية) |
| زيادة الضغط الدموي      | زيادة النتاج القلبي  |
|                         | التقبض الوعائي (التحريض الودي) أو الأسرة الوعائية غير القائمة بالجهد                       |
| زيادة استخلاص الأكسجين. | انحراف في منحني انفصال أوكسي هيموغلوبين نتيجة للحمض الموضعي.                               |

التقلصية (وبالتالي زيادة CO) حتى قبل بدء الجهد. ومع الجهد، يؤدي كل من التقبض الوعائي الودي وتعزيز عمل المضخة للعضلات الهيكلية وزيادة حركات التنفس في جدار الصدر إلى زيادة في العود الوريدي للقلب، وحسب آلية فرانك-ستارلينغ، يؤدي ذلك إلى زيادة في التقلصية وبالتالي زيادة CO. يمكن للتعبيب الودي أن يؤدي أيضاً إلى زيادة التقلصية، إلا أن غالبية الزيادة في الـ CO خلال الجهد (أكثر من 4-6

## الفصل 4

# تقييم مريض مصاب بآفة قلبية وعائية



### القصة المرضية:

كما هو الأمر في آفات معظم الأجهزة والأعضاء، تعتمد قدرة الطبيب على تشخيص الأمراض التي تصيب الجهاز القلبي الوعائي بشكل كبير على الحصول على قصة مرضية سريرية للمريض وتفسيرها. وقد تساعد القصة السريرية الشاملة الطبيب على تمييز أعراض المريض كميزات لداء قلبي وعائي معين أو على استبعاد وجود آفة قلبية وعائية على الإطلاق. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للقصة الكاملة أن تشير إلى وجود آفات جهازية أخرى قد تملك بعض التظاهرات القلبية الوعائية. وأن تميز وجود عوامل خطورة هامة يمكن تعديلها بحيث نمنع تطور آفة قلبية وعائية مستقبلاً (راجع الفصل 9). وأن تساعد في انتقاء الاختبارات التشخيصية المناسبة (راجع الفصل 5). وأن تسمح بتقييم السعة الوظيفية وشدة الاضطراب القلبي الوعائي. يجب سؤال المريض حول وجود حالات مرضية سابقة، بما فيها آفات الطفولة (مثلاً الحمى الروثية (rheumatic fever)، بالإضافة إلى التعاطي الوريدي للمخدرات، الذي قد يوجب إلى تطور آفة قلبية دسامية. هنالك العديد من الآفات القلبية الوعائية تكون وراثية (مثل اعتلال العضلة القلبية الضخامي hypertrophic cardiomyopathy، ومتلازمة مارفان. ومتلازمة تطاول QT)، وقد تؤدي القصة العائلية إلى تذكير الفاحص بهذه الاحتمالات.

تتضمن الأعراض الكلاسيكية للداء القلبي كلاً من عدم الارتياح أو الألم الصدري، الزلة التنفسية، الخفقان، الغشي أو ما قبل الغشي، الوذمة. ورغم أن هذه الأعراض تعتبر مميزة في الداء القلبي، لكنها غير نوعية قد تحدث أيضاً كنتيجة لآفات في أعضاء وأجهزة أخرى (مثلاً العضلية الهيكلية، الرئوية، الكلوية، الهضمية). بالإضافة إلى ذلك، قد يكون بعض المرضى المصابين بآفة قلبية وعائية واضحة غير عرضيين أو يتظاهرون بأعراض لا نموذجية.

يعتبر الألم الصدري chest pain عرضاً متكرراً وقد يكون تظاهرة لآفة قلبية وعائية أو غير قلبية وعائية (الجدول 4-1 و 4-2). إن الوصف الكامل للألم مع تحديد النوعية والكمية والتكرار والموضع والمدة والانتشار وعوامل تحريضه أو تخفيفه والأعراض المرافقة الأخرى يمكن أن تفيد في التمييز بين الأسباب المختلفة. حيث أن نقص التروية القلبية المعكوس الناجم عن آفة شريانية إكليلية سادة غالباً ما يؤدي إلى ألم صدري نوبي أو شعور بعدم الارتياح (الخناق الصدري angina pectoris). وغالباً ما ينكر المرضى إصابتهم بألم بل عوضاً عن ذلك يصفون شعوراً بعدم الراحة في الصدر. ويصفونه بأنه إحساس عاصر squeezing أو شاد tightening أو ضاغط pressing

أو حارق burning، أو بأنه وزن ثقيل على الصدر. وغالباً ما يضعون قبضتهم بقوة على الصدر خلال وصف عدم الارتياح هذا (علامة ليفين Levine). عادة ما يكون عدم الارتياح الخناقي متوضعاً خلف القص أو على الجانب الأيسر من الصدر. وكثيراً ما ينتشر إلى الشرسوف أو الرقبة أو الفك السفلي أو الظهر وللأسفل على الجانب الزندي من الساعد الأيسر. ويكون الانتشار إلى الصدر أو الساعد الأيمن أقل شيوعاً، في حين أن الانتشار أعلى الفك السفلي أو تحت الشرسوف يكون غير نموذجي للآفة القلبية. غالباً ما يحدث الخناق بعد شدة جسدية أو عاطفية، ويكون خفيفاً أو معتدل الشدة، ويستمر لفترة 2-10 دقائق، ويزول بالراحة أو إعطاء النيتروغليسرين تحت اللسان. ويكثر حدوثه في الصباح، وفي الجو البارد وبعد تناول وجبة كبيرة وبعد التعرض لمعامل بيئية (بما فيها تدخين السجائر)، وكثيراً ما يترافق مع أعراض أخرى، مثل الزلة التنفسية والتعرق والغثيان والخفقان والدوار. وكثيراً ما يشير المرضى إلى نمط ثابت من الخناق والذي يمكن توقع عودته حدوثه بعد درجة معينة من الجهد. يحدث الخناق غير المستقر unstable angina عندما يشير المريض إلى زيادة هامة في تواتر أو شدة الخناق، أو عندما يحدث الخناق خلال درجة أخف من الجهد أو أثناء الراحة. عندما يحدث الألم ذو النمط الخناقي بشكل أساسي على الراحة، قد يكون من مصدر غير قلبي أو قد يعكس نقص تروية قلبية حقيقي ينجم عن تشنج إكليلي (النمط المتغير أو خناق برينز ميتال). إن ألم احتشاء العضلة القلبية الحاد acute myocardial infarction قد يكون مشابهاً للخناق، رغم أنه يكون عادة أكثر شدة وأطول مدة (>30د).

عادة ما يكون ألم التهاب التامور الحاد acute pericarditis أكثر حدة من الألم الخناقي. ويكون متوضعاً أيسر القص. وقد ينتشر إلى العنق أو الكتف الأيسر. وبالمقارنة مع الألم الخناقي، يستمر ألم التهاب التامور الحاد لعدة ساعات، ويزداد سوءاً بشكل نموذجي أثناء الشهيق، ويتحسن عندما يجلس المريض وينحني للأمام. كما أنه قد يترافق مع احتكاكات تامورية. يتظاهر تسليخ الأبرح الحاد بشكل ألم ممزق شديد حاد ينتشر إلى الظهر وقد يكون مترافقاً مع عدم تناظر النبض ونفخة القصور الأبهري. وتتظاهر الصمة الرئوية ببدء مفاجئ للألم الصدري الحاد الذي يزداد سوءاً مع الشهيق، ويكون مترافقاً مع تقاصر النفس وقد يكون هنالك صوت احتكاكات جنبية، خاصة عند وجود احتشاء رئوي. هنالك العديد من الحالات الأخرى غير القلبية قد تتظاهر بألم صدري (الجدول 4-2). وبشكل عام يمكن لموجودات القصة المرضية والفحص السريري أن تساعد في تمييز هذه الأسباب عن الألم الصدري القلبي الحقيقي.

الجدول 4-1: الأسباب القلبية الوعائية للألم الصدري

| الحالة                | التوضيح   | النوعية                             | المدة                            | عوامل الزيادة<br>أو التخفيف   | العلامات<br>و الأعراض<br>المراقبة                             |
|-----------------------|---|-------------------------------------|----------------------------------|---|---|
| الحناق                | المنطقة خلف القص، ينتشر إلى الرقبة أو الفك السفلي أو الكتف أو الذراعين (عادة الأيسر) أو الشرسوف (و قد ينشأ في هذه المواضع بشكل معزول) | ضاغط، عاصر. شاد، ثقل. حارق. سوء هضم | < 2-10 د                         | يتحفر بالجهد. الطقس البارد، الشدة العاطفية. يزول بالراحة أو النيتروغليسرين. الحناق المتفير (بريتز ميتال) قد لا يكون مرتبطاً بالجهد. عادة في الصباح الباكر | زلة تنفسية، S3، S4. أو نفخة سوء الوظيفة الحليمية خلال الألم   |
| احتشاء العضلة القلبية | مثل الحناق  | مثل الحناق. رغم أنه أكثر شدة        | متبدل. عادة أطول من 30 د         | لا يزول بالراحة أو النيتروغليسرين   | زلة تنفسية، غثيان. إقياء، ضعف، تعرق                           |
| التهاب التامور        | أيسر القص، قد ينتشر إلى الرقبة أو الكتف الأيسر، وعادة ما يكون أكثر توضعاً من ألم نقص التروية القلبية                                  | حاد، طاعن، مثل ضربة السكين          | يستمر عدة ساعات، قد يطول أو يقصر | يتزايد بالشهيق العميق. تدوير الصدر، وضعية الاستلقاء، يزول بالوقوف والتمدد للأمام  | احتكاكات تامورية  |
| تسلخ الأبهر           | الصدر الأمامي، قد ينتشر إلى الظهر والمنطقة بين لوجي الكتف   | موجع جداً، ممزق، مثل ضربة السكين    | بدء مفاجئ، لا يضعف               | يحدث عادة في سياق ارتفاع الضغط أو التأهب، كما في متلازمة مارفان   | نفخة القصور الأبهر. عدم تناظر النبض أو الضغط الدموي، ضعف عصبي |

يسبب زلة على الراحة أو الجهد، أو زلة اضطجاعية أو سعال. وعادة ما يكون الوزيز ونفث الدم نتيجة لداء رئوي. رغم أنهما قد يشاهدان بشكل متكرر لدى مرضى وذمة الرئة pulmonary edema التالية لسوء وظيفة البطين الأيسر أو التضيق الناجي. تعتبر الزلة الانتيابية الليلية الحقيقية أكثر نوعية للآفة القلبية. ولدى مرضى الداء الشرياني الإكليلي. قد تكون الزلة متكافئة خناقياً، أي أنه تكون نتيجة لنقص التروية وتحدث بنمط ثابت مع الحناق لكن بغياب شعور عدم الارتياح في الصدر.

يشير الخفقان palpitation إلى الإحساس المادي بضربة القلب. قد يشير المرضى إلى زرفة fluttering أو قرع عنيف pounding في الصدر أو إلى شعور بأن القلب يركض races أو يتخطى ضربة skips a beat. وتتضمن حالات اضطرابات النظم الشائعة التي تسبب الخفقان كلاً من التقلصات البكرة الأذينية أو البطينية، تسرع القلب فوق البطيني. تسرع القلب البطيني. تسرع القلب الجيبي. أحياناً قد يشير المرضى إلى حدوث الخفقان حتى عند عدم ملاحظة اضطراب نظم على جهاز المراقبة، كما يحدث بشكل شائع لدى مرضى اضطرابات القلق. إن نمط الخفقان (خاصة عندما يتم ربطه مع النبض) قد يساعد في تضيق مجال التشخيص التفريقي. حيث أن الخفقان السريع المنتظم يشاهد في تسرع القلب فوق البطيني أو تسرع القلب البطيني. في حين أن الخفقان السريع غير المنتظم يلاحظ في الرجفان الأذيني. وتلاحظ الضربات المتخطاة skipped beats في التقلصات البكرة الأذينية والبطينية.

الزلة التنفسية dyspnea هي إدراك غير مريح متزايد للتنفس، وكثيراً ما يكون عرضاً لداء قلبي. ولدى مرضى تناقص وظيفة البطين الأيسر أو الاضطرابات الواضحة في الدسامات الأبهرية أو التاجي أو مرضى تناقص مطاوعة العضلة القلبية (كما في ضخامة البطين الأيسر ونقص التروية الحاد)، يزداد الضغط في الجانب الأيسر من القلب وينتقل عبر الأوردة الرئوية إلى الجهاز الشعري الرئوي. مما يسبب احتقاناً وعائياً. يؤدي ذلك إلى نتح السائل إلى داخل المسافة السنخية ومعاكسة التبادل الغازي عبر الغشاء السنخي الشعري، مما يسبب حدوث إحساس واضح بالزلة التنفسية. كثيراً ما تحدث الزلة على الجهد، لكنها عند مرضى الآفة القلبية الشديدة يمكن أن تشاهد أثناء الراحة. عادة ما يميل مرضى القصور القلبي إلى النوم على وسادتين أو أكثر لأن تزايد العود الوريدي الذي يحدث عند اتخاذ وضعية الاستلقاء يؤدي إلى زيادة الزلة التنفسية (زلة اضطجاعية orthopnea). بالإضافة إلى ذلك، يستفيق هؤلاء المرضى بعد 2-4 ساعات من بدء النوم بسبب زلة تنفسية (زلة انتيابية ليلية paroxysmal nocturnal dyspnea)، والتي تتجم غالباً عن إعادة التوزيع المركزي للوذمة المحيطية في وضعية الاستلقاء.

قد تترافق الزلة التنفسية مع آفات تصيب الرئتين أو الصدر. كما تشاهد أيضاً في فقر الدم والبدانة وعدم التكيف واضطرابات القلق. بالإضافة إلى ذلك، قد نجد زلة تنفسية ذات بدء مفاجئ في الصمة الرئوية. مع أو بدون ألم صدري. ومن الصعب أحياناً تمييز الأسباب القلبية عن الأسباب الرئوية للزلة التنفسية، لأن كلاهما يمكن أن

| الحالة   | التوضيح                               | النوعية  | المدة                      | عوامل الزيادة<br>أو التخفيف                                     | العلامات والأعراض المرافقة  |
|--|---------------------------------------|--|----------------------------|---|---|
| الصمة الرئوية<br>(الألم الصدري غالباً غير موجود) | خلف القص أو فوق منطقة الاحتشاء الرئوي | ألم ذات الجنب (في احتشاء الرئة) أو ألم شبيه بالخنق | بدء مفاجئ، دقائق حتى ساعات | يتزايد بالتنفس العميق   | زلة تنفسية، تسرع نفس، تسرع قلب، هبوط ضغط، علامات القصور القلبي الأيمن الحاد، فرط التوتر الرئوي في الصمة الكبيرة، احتكاكات جنبية، نفث دم مع الاحتشاء الرئوي. |
| فرط التوتر الرئوي                                | خلف القص                              | ضاغط، شديد   |                            | يتزايد بالجهد   | يترافق الألم غالباً مع الزلة التنفسية، علامات فرط التوتر الرئوي.  |
| ذات الرئة مع ذات جنب                             | موضع فوق المنطقة المصابة              | ألم ذات الجنب                                      |                            | يتزايد بالتنفس  | الزلة التنفسية، السعال، الحمى، أصوات تنفس قصبي، خراخر، الثغائية، الأصمية بالقرع، احتكاكات تامةورية أحياناً  |
| ريح صدرية عفوية                                  | وحيد الجانب                           | حاد، جيد التوضع                                    | بدء مفاجئ، يستمر عدة ساعات | يتزايد بالتنفس  | الزلة التنفسية، فرط الرنين وتناقص الحركات التنفسية والأصوات فوق المنطقة المصابة.  |
| آفات عضلية هيكلية                                | متبدل                                 | مؤلم، جيد التوضع                                   | متبدل                      | يتزايد بالحركة، قصة جهد أو آذية                                 | المضض بالجس أو بالضغط الخفيف  |
| داء المنطقة الجلدية                              | توزع حسب المنطقة الجلدية              | حاد، حارق  | طويل الأمد                 | لا يوجد   | ظهور اندفاعات حويصلية فوق منطقة عدم الارتياح  |
| القلس المريئي                                    | خلف القص أو شرسوفي، قد ينتشر للرقبة   | حارق، عدم ارتياح حشوي                              | 10-60 د                    | يتزايد بوجبة كبيرة، الاستلقاء بعد الوجبات، يخفف بمضادات الحموضة | حرقة معدية على الماء  |
| القرح الهضمية                                    | شرسوفي، خلف القص                      | حشوي، حارق، مؤلم                                   | طويل الأمد                 | يزول بالطعام، مضادات الحموضة                                    |   |
| آفات مرارية                                      | الربع العلوي الأيمن، شرسوفي           | حشوي   | طويل الأمد                 | عفوي أو يتلو الوجبات  | قد يكون هنالك مضض بالربع العلوي الأيمن  |
| حالات القلق                                      | غالباً ما يكون متوضعاً فوق القلب      | متبدل، غالباً ما يتبدل موضع التوضع                 | متبدل، غالباً سريع الزوال  | ظرفي  | تنفس تهدي، وغالباً ما يكون هنالك مضض في جدار الصدر  |

أدامز). وقد يؤدي التوسع الوعائي الانعكاسي أو تباطؤ القلب أيضاً إلى حدوث الغشي (الغشي الوعائي المبهمي vasovagal، غشي الجيب السباتي carotid sinus، غشي التبول micturition، غشي السعال cough، الغشي ذو المنشأ العصبي القلبي neurocardiogenic). وكذلك الصمة الرئوية الحادة ونقص الحجم. وحيث أن نقص التروية القشرية الشامل (أو على الأقل ثنائي الجانب) يعتبر أمراً ضرورياً لحدوث الغشي. لذلك من النادر أن يحدث كنتيجة لأفة شريانية سباتية أحادية الجانب. أحياناً يمكن أن يحدث الغشي كنتيجة لأفة شريانية سباتية ثنائية الجانب، كما قد يحدث أيضاً عندما تؤدي آفة في الجهاز الفقري القاعدي vertebrasilar إلى حدوث نقص تروية في جذع الدماغ. وفي كثير من الحالات لا يكون بالإمكان تحديد سبب

يعتبر الغشي syncope فقداناً مؤقتاً للوعي ينجم عن عدم كفاية الجريان الدموي الدماغية، وقد يكون نتيجة للعديد من الآفات القلبية الوعائية (راجع الفصل 10). ويجب تمييز الغشي الحقيقي عن الأسباب العصبية البدئية لفقدان الوعي (مثلاً الاختلاجات) والأسباب الاستقلابية لفقدان الوعي (مثلاً نقص سكر الدم وفرط التهوية). يحدث الغشي القلبي بعد تناقص مفاجئ في النتاج القلبي. كما يحدث أحياناً في حالات نقص التروية القلبية الحاد والداء القلبي الدسامي (التضييق التاجي أو الأبهري) واعتلال العضلة القلبية الساد الضخامي وأورام الأذنية اليسرى واضطرابات تسارع النظم القلبي (تسرع القلب البطيئة، أو بشكل أقل شيوعاً فوق البطيئة) واضطرابات تباطؤ النظم القلبي (الحصار الجيبي، الحصار الأذيني البطيئ، نوب ستوكس

هنالك عدد ضخم من الأعراض الأخرى التي تحدث مع الداء القلبي، والعديد منها يكون غير نوعي. كثيراً ما يحدث التعب fatigue في سياق نقص النتاج القلبي أو تالياً للمعالجة الدوائية لآفة قلبية بسبب فرط الإدراج أو خفض الضغط الشرياني الهجومي أو استخدام حاصرات بيتا. كما أن الغثيان nausea والإقياء vomiting كثيراً ما يلاحظان خلال احتشاء العضلة القلبية الحاد. وكذلك يمكن أن يعكسا وذمة معوية في سياق قصور القلب الأيمن. يمكن لكل من القمه anorexia والدفن cachexia أن تحدث في قصور القلب الشديد. كما أن تحويلات مواضع السوائل يمكن أن تؤدي إلى تعدد البيلات والبيلة الليلية لدى مرضى الوذمة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لكل من الرعاف epistaxis والبحة hoarseness والفواق hiccups والحمى fever والقشعريرة chills أن يشير إلى آفة قلبية وعائية مستبطنة.

هنالك العديد من المرضى المصابين بآفة قلبية مميزة يكونون لا عرضيين. كثيراً ما يصاب مرضى الداء الشرياني الإكليلي بفترات من نقص التروية غير العرضي يمكن أن تحدد على مراقبة تخطيط القلب الكهربائي أثناء التجول. بالإضافة إلى ذلك، هنالك حوالي ثلث المرضى الذين يصابون باحتشاء عضلة قلبية حاد لا يعون حدوثه. ويبدو أن نقص التروية الصامت هذا يكون أكثر شيوعاً عند المسنين ومرضى الداء السكري. كذلك، قد يكون المرضى لا عرضيين رغم إصابتهم بضعف شديد في الوظيفة البطينية، وغالباً ما يتم ذلك على عملية مزمنة ذات تطور بطيء.

### تقييم السعة الوظيفية:

لدى مرضى الآفات القلبية، تلعب قدرتهم أو عدم قدرتهم على إجراء الفعاليات المختلفة ( الحالة الوظيفية functional status ) دوراً هاماً في تقرير شدة إعاقاتهم، وتحديد متى يجب البدء بالمعالجات أو التداخلات المختلفة، وتقييم استجابتهم للمعالجة. بالإضافة إلى تحديد إنذارهم بشكل عام. ويشكل التصنيف الوظيفي لجمعية القلب في نيويورك الطريقة القياسية في تقييم الحالة الوظيفية (الجدول 3-4) وتقوم بربط السعة الوظيفية functional capacity مع وجود أو غياب الأعراض القلبية أثناء إجراء الفعاليات المعتادة. كما تؤمن الجمعية الكندية القلبية الوعائية تصنيفاً مشابهاً للحالة الوظيفية يختص بمرضى الخناق الصدري. وتشكل هذه التصنيفات أدوات مفيدة من حيث أنها تسمح بتصنيف أعراض المريض ومن ثم مقارنتها مع الأعراض في مرحلة زمنية أخرى.

حدوث نوبة الغشي، وفي الحالات التي يتم تحديد السبب فيها يكون الركن الأساسي في الوصول إلى التشخيص هو الحصول على قصة دقيقة لوصف الحادث.

تتكاثر edema عرضاً غير نوعي كثيراً ما يرافق الآفة القلبية. بالإضافة إلى الآفة الكلوية (متلازمة نفروزي) والآفة الكبدية (التشمع) واضطرابات وريدية موضعية (التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis، والركودة الوريدية المزمنة). وعندما تحدث الوذمة نتيجة لآفة قلبية، تعكس زيادة في الضغط الوريدي. ويؤدي ذلك إلى تبادل التوازن بين القوة السكونية الوريدية والقوة الجرمية، مما يؤدي إلى نزح السائل خارجاً إلى المسافة خارج الوعائية. عندما تحدث هذه الحالة نتيجة لارتفاع الضغط في القلب الأيمن، تنتج وذمة الرئة. في حين أن ارتفاع الضغط في القلب الأيسر يؤدي إلى حدوث وذمة محيطية. وتكون الوذمة المحيطية الناجمة عن القصور القلبي انطباعية pitting بشكل مميز، ويعني ذلك بقاء فجوة على الجلد بعد تطبيق ضغط على المنطقة المتوذمة. تتسارع الوذمة بفترات الوقوف الطويلة، بالتالي تكون أكثر سوءاً في المساء، وتتحسن بعد الاستلقاء، ويمكن ملاحظتها لأول مرة عندما يلاقي المرض صعوبة في ارتداء الحذاء. وقد تنحرف الوذمة إلى المنطقة المصعصية بعد الاستلقاء لعدة ساعات. وعندما تصبح الوذمة واضحة عيانياً، تكون مسبقة عادة بزيادة معتدلة في الوزن (عادة 5-10 باوند)، مشيرة إلى احتباس الحجم. ومع تطور القصور القلبي، قد تمتد الوذمة إلى الفخذين وتصيب الأعضاء التناسلية وجدار البطن. وقد يجتمع السائل في جوف البطن (ascites) أو جوف الصدر (انصباب جنب pleuraleffusion).

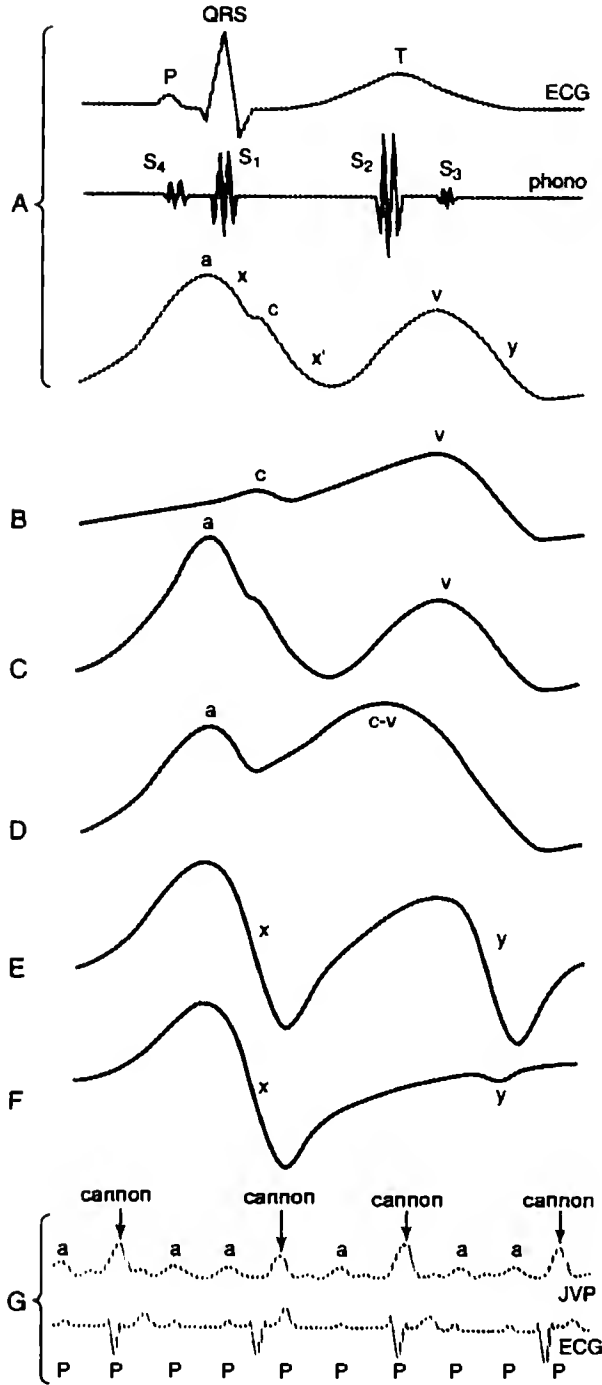
تشير الزرقة cyanosis إلى تبدل لون الجلد نحو الأزرق بشكل غير طبيعي وتنتج عن زيادة في مستوى الخضاب المرجع في الدم. وتعكس في الواقع مستوى 85% أو أقل لإشباع الأكسجين الشرياني (الإشباع الطبيعي 95% أو أكثر). وتشير الزرقة المركزية central إلى حدوث الزرقة في الشفتين أو الجذع وتعكس تحويلة أيمن-أيسر للدم بسبب شدوذات قلبية بنوية (فتحة بين الأذنتين أو فتحة بين البطينين) أو آفات رئوية برانشيمية أو وعائية (داء رئوي انسدادى مزمن، صمة رئوية، ناسور شرياني وريدي رئوي). في حين أن الزرقة المحيطية peripheral قد تحدث بسبب تقبض وعائي جهازى في سياق ضعف النتاج القلبي أو قد تكون تظاهرة موضعية ناجمة عن آفة سادة شريانية أو وريدية أو آفة وعائية مشنجة (خثار وريدي أو شرياني، داء صمة شريانية، داء رينو). وعندما تظهر الزرقة في الطفولة، تعكس عادة آفة قلبية ولادية مع تحويلة أيمن-أيسر للدم.

### الجدول 3-4: تصنيف الحالة الوظيفية

|          |                   |   |
|----------|-------------------|---|
| الصف I   | غير منضغطة        | الفعالية العادية لا تحدث أعراضاً (I)، وتحدث الأعراض فقط مع الفعالية القوية أو طويلة الأمد |
| الصف II  | منضغطة بشكل خفيف  | تؤدي الفعالية الفيزيائية المعتادة إلى حدوث الأعراض، لا أعراض على الراحة                   |
| الصف III | منضغطة بشكل معتدل | تؤدي فعالية أقل من المعتادة إلى حدوث الأعراض، لا أعراض على الراحة                         |
| الصف IV  | منضغطة بشكل شديد  | تؤدي أية فعالية إلى حدوث الأعراض قد تكون الأعراض موجودة على الراحة                        |

\* تشير الأعراض إلى التعب المفرط، الرلة التنفسية، الخفقان، الخناق القلبي في تصنيف جمعية القلب في نيويورك. وتشير بشكل خاص إلى الخناق في تصنيف الجمعية القلبية الوعائية الكندية.

## فحص النبض الوريدي الوداجي:



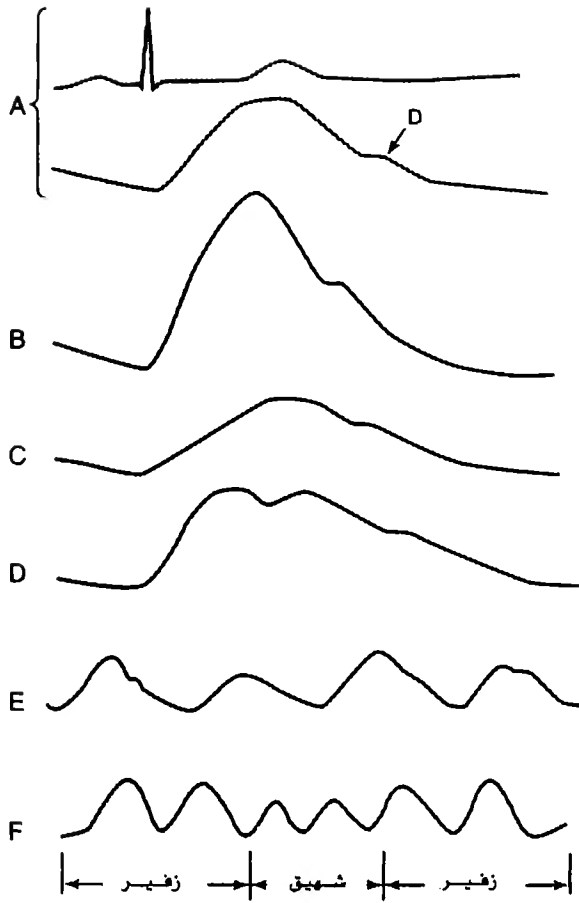
الشكل 1-4 مخططات النبض الوريدي الوداجي الطبيعي وغير الطبيعي.

A = مخطط النبض الوداجي الطبيعي متزامناً مع تخطيط قلب كهربائي ECG  
 B = غياب الموجة 'a' في الرجفان الأذيني.  
 C = موجة 'a' كبيرة في تضيق مثلث الشرف. D = موجة 'c-v' كبيرة في قلس مثلث الشرف. E = سيطرة الانحدارين 'x' و 'y' في التهاب التامور العاصر. F = سيطرة الانحدار 'x' وتناقص الانحدار 'y' في السطام التاموري. G = مخطط النبض الوريدي الوداجي المتزامن مع ECG خلال حصار قلبي تام يظهر موجات 'a' محكمة "cannon" تحدث عندما تنقلص الأذينة أمام دسام مثلث الشرف مفلق خلال الانقباض البطيني.

إن فحص أوردة العنق يسمح بقياس ضغط الأذينة اليمنى وكذلك تمييز شكل الموجة الوريدية. ويتم استخدام الوريد الوداجي الباطن الأيمن في هذا الفحص بسبب أنه يعكس بدقة أكبر الضغط في الأذينة اليمنى مقارنة مع الوداجي الظاهر أو الأوردة الوداجية اليسرى. يتخذ المريض وضعية الاستلقاء بزاوية 45 درجة (ويمكن أن تكون أعلى لدى مرضى ارتفاع الضغط الوريدي، أو أخفض لدى مرضى انخفاض الضغط الوريدي) مع تدوير الوجه للأيسر. ويتم قياس المسافة بين زاوية القص (زاوية لويس Louis) وقمة النبض الوريدي. وحيث أن الأذنين اليمنى تتوضع شاقولياً أخفض بحوالي 5 سم من زاوية القص. يشير ارتفاع الوريد الوداجي الباطن فوق زاوية القص بحوالي 4 سم إلى ضغط في الأذينة اليمنى يبلغ 9 ملم ماء. يبلغ الضغط الطبيعي في الأذينة اليمنى عادة حوالي 5-9 سم ماء، ويزداد في حالات قصور القلب الاحتقاني وقصور أو تضيق مثلث الشرف، والآفة القلبية العاصرة أو الحاصرة. أثناء الشهيق، يتطور ضغط سلبي داخل الصدر وينزح الدم الوريدي إلى داخل الصدر وينخفض الضغط الوريدي الطبيعي. ويحدث العكس تماماً أثناء الزفير. ينعكس هذا النمط (علامة كوسماول) في سياق قصور القلب الأيمن، أو التهاب التامور العاصر، أو الداء العضلي القلبي الحاصر. وفي قصور القلب الأيمن، يؤدي تزايد الضغط الوريدي إلى احتقان فعال في الكبد. ويؤدي الضغط المطبق فوق الكبد لفترة 1-3 دقائق ضمن هذا السياق إلى زيادة في الضغط الوريدي الوداجي (المنعكس الكبدي الوداجي hepatojugular reflux).

تتألف الموجة الطبيعية للنبض الوريدي من الموجات 'a' و 'c' و 'v' والانحدارات 'x' و 'y'. وتظهر كلها في الشكل 1-4 A. وتعكس الحوادث في الجانب الأيمن من القلب. تتجم الموجة 'a' عن تقلص الأذينة. ويؤدي استرخاء الأذينة التالي إلى تناقص الضغط في الأذينة اليمنى، والذي يتظاهر بالانحدار 'x'. يقطع هذا الانحدار بالموجة 'c' التي تتجم عن اندفاع شرف الدسام مثلث الشرف نحو الأذينة أثناء التقلص البطيني. ومع تزايد الضغط بسبب العود الوريدي، تنشأ الموجة 'v'. وتكون هذه الموجة عادة أصغر من الموجة 'a' ويتلوها الانحدار 'y' مع انفتاح الدسام مثلث الشرف وجريان الدم من الأذينة اليمنى إلى البطين الأيمن أثناء الانبساط.

إن الشذوذات في شكل الموجة الوريدية تعكس الاضطرابات المستبطنة البنيوية أو الوظيفية أو الكهربائية في القلب (الشكل 1-4 B وحتى G). تزداد الموجة 'a' في جميع الحالات التي تتميز بمقاومة أعلى لانفراغ الأذينة اليمنى (مثل تضيق الدسام مثلث الشرف، فرط ضخامة البطين الأيمن، فرط التوتر الرثوي). وتشاهد الموجات 'a' المحكمة 'cannon' عندما تنقلص الأذينة أمام دسام مثلث الشرف مفلق (كما يشاهد في الحصار القلبي التام، ومع النظم البطيني أو الوصلي، وأحياناً مع نواظم الخطى البطينية). وتكون الموجة 'a' غائبة في الرجفان الأذيني. وفي حالات قلس الدسام مثلث الشرف، تكون الموجة 'v' هي المسيطرة وقد تندمج مع الموجة 'c' (الموجة 'cv')، وبالتالي تنقص أو تنهي الانحدار 'x' كلياً. يضعف الانحدار 'y' في تضيق مثلث الشرف، وذلك بسبب ضعف الإفراغ الأذيني. ويصبح الانحدار 'y' أسرع وأعمق



الشكل 4-2: مخططات النبض الشرياني السباتي الطبيعية والشاذة. A= النبض الشرياني الطبيعي متزامناً مع ECG. وتحدث الموجة ذات الشقين (D) مباشرة بعد انغلاق الدسام الأبهري. B= ضغط نبضي واسع في القصور الأبهري. C=pulsus parvus et tardus (سعة صغيرة مع تباطؤ الموجة الصاعدة) ترافق التضيق الأبهري. D= النبض ثنائي الضربة مع قمتين للانقباض. وهو نموذجي لاعتلال العضلة القلبية الساد الضخامي أو القصور الأبهري. خاصة إذا كان هناك تضيق أبهري متزامن. E=pulsus alternans مميزة لقصور البطين الأيسر الشديد. F= النبض الانتيابي (انخفاض الضغط الانقباضي بأكثر من 10 ملمز أثناء الشهيق) ويكون مميزاً بشكل كبير للسطام التاموري.

الدم باكراً خلال الانقباض. أما القمة الثانية فهي الموجة الجزرية tidal وهي موجة انعكاسية من المحيط. وقد تشاهد هذه النبضة ثنائية الضربة أيضاً في اعتلال العضلة القلبية الضخامي والتي يتم فيها قطع باكراً للموجة الصاعدة السريعة البدئية للنبض بسبب تطور انسداد الطريق أمام الجريان الخارجي للبطين الأيسر مما يؤدي إلى تناقص النبض. وتقوم الموجة المنعكسة ثانية بإنتاج النبضة الثانية. في حالات سوء الوظيفة البطينية اليسرى الشديدة. قد تتبدل قوة النبضة بين ضربة وأخرى (pulsus alternans). وفي الرجفان الأذيني تكون قوة النبضة متغيرة. أثناء الشهيق. ينتقل الضغط السلبي داخل الصدر إلى الأبهري وينخفض الضغط الانقباضي بشكل طبيعي بحوالي 10 ملمز. تعتبر النبضات الانتيابية (paradoxus pulsus) مبالغة لهذا التناقص الشهيق الطبيعي في الضغط الانقباضي

في حالة العسر التاموري pericardial constriction واعتلال العضلة القلبية الحاصر. وكذلك في احتشاء البطين الأيمن. كما أن الانحدار x يمكن أن يصبح هو الآخر مسيطراً (شكل الموجة W). وفي السطام التاموري pericardial tamponade، يصبح الانحدار x مسيطراً لكن الانحدار y يتناقص أو يغيب.

### فحص النبض الشرياني:

يمكن قياس الضغط الدموي الشرياني باستخدام مقياس ضغط الدم sphygmomanometer. يتم تطبيق الكم على الذراع العلوي. ويتم النفخ بسرعة لحوالي 30 ملمز أعلى من الضغط الانقباضي المتوقع. ومن ثم تتم إزالة النفخ ببطء (أقل من 3 ملمز/ثا) أثناء الاستماع إلى الأصوات الناجمة عن دخول الدم إلى الشريان العضدي الذي كان مغلقاً (أصوات كوروتكوف). ويشير الضغط الذي يسمع فيه الصوت لأول مرة (عادة صوت قرع واضح) إلى الضغط الانقباضي. ويحدث الضغط الانبساطي عند النقطة التي تغيب فيها أصوات كوروتكوف. في الحالة الطبيعية يكون الضغط في الذراعين هو نفسه ويبلغ حوالي 70/120 ملمز. ويكون الضغط الانقباضي في الساقين أعلى بحوالي 10-20 ملمز. وقد تكون حالة عدم التناظر بين الطرفين ناجمة عن داء تصلبي عصيدي أبهري أو عن تسلخ الأبهر aortic dissection أو عن تضيق الشريان اللا اسم له innominate (الجذع العضدي الرأسي) أو الشرايين تحت الترقوة. يمكن لتضيق الأبهر coarctation والداء التصلبي العصيدي الشديد في الأبهر أو الشرايين الفخذية أو الحرقفية أن يؤدي إلى تناقص الضغط الدموي في الساقين مقارنة مع الذراعين. وكثيراً ما يترافق القصور الأبهري مع ضغط في الساق أعلى بكثير من 20 ملمز مما هو عليه في الذراع (علامة هيل hill). و يؤدي استخدام الكم الصغير جداً بالنسبة لذراع المريض إلى قياسات عالية غير صحيحة للضغط. كما أن الكم الذي يكون كبيراً جداً يؤدي إلى قياسات منخفضة غير صحيحة.

يجب على الفحص الشرياني أن يشتمل على تقييم النبض السباتي carotid والكبري radial والعضدي brachial والفخذي femoral والشطوي popliteal والطنبوبي الخلفي posterior tibial وشريان ظهر القدم dorsalis pedis. رغم أن النبض الشرياني السباتي يعكس النبض الأبهري المركزي بشكل أكثر دقة. يجب تحديد نظم وقوة وشكل وتناظر النبض. يرتفع النبض الشرياني الطبيعي (الشكل 4-2 A) بشكل سريع إلى القمة في أوائل الانقباض. ويستوي ومن ثم ينخفض. وتقطع هذه الموجة النازلة بثلم ذي شقين، ويرتبط بانغلاق الدسام الأبهري. يتبدل هذا النمط الطبيعي في العديد من الحالات القلبية الوعائية (الشكل 4-2 B حتى F). تزداد سعة النبض في القصور الأبهري وفقر الدم والحمل والانسداد الدرقي وتنخفض في حالات مثل نقص الحجم وتسرع القلب وقصور البطين الأيسر والتضيق التاجي الشديد. يؤدي القصور الأبهري إلى نبض قافز bounding (نبض كوريفان أو نبض المطرقة المائية water-hammer). وذلك بسبب زيادة الضغط النبضي (الفرق بين الضغط الانقباضي والانبساطي). ويترافق مع العديد من الاضطرابات في نبض الشرايين المحيطية والتي تعكس زيادة الضغط النبضي. يؤدي التضيق الأبهري بشكل نموذجي إلى ضعف النبض السباتي مع تأخر الموجة الصاعدة (pulsus parvus et tardus) وقد يترافق مع ارتعاش قابل للجس فوق المنطقة الأبهريّة (الرعدة الأبهريّة carotid shudder). يشاهد نبض ثنائي الضربة bisferious بشكل شائع عند وجود قلس أبهري ويتميز بقمطين للانقباض. القمة الأولى هي موجة النقر percussion وتتجم عن القذف السريع لحجم كبير من

(أو ضربة القمة). في حين أن الداء الرئوي الانسدادي المزمن قد يؤدي إلى توضع سفلي لل PMI. وتؤدي حالات فرط الحمل الحجمي (كما في القصور الأبهرى والقلس التاجي) إلى حدوث ضخامة بطينية ناجمة بشكل أساسي عن التوسع وتسبب حدوث نبضة قمية مفرطة الحركية. أي أن هذه النبضة تكون حادة وزائدة السعة. في حين تؤدي حالات فرط الحمل الضفطي (مثل التضيق الأبهرى وفرط التوتر الشرياني طويل الأمد) إلى حدوث ضخامة بطينية ناجمة بشكل أساسي عن فرط النمو. وفي هذه الحالة، تكون ضربة القمة شديدة وكثيراً ما يكون بالإمكان كشف التقلص الأذيني (صوت رابع مجسوس). يؤدي اعتلال العضلة القلبية الضخامي بشكل مميز إلى إنتاج ضربة قمية مضاعفة أو ثلاثية. كما تؤدي أمهات دم البطين الأيسر إلى حدوث ضربة قمية أكبر من الطبيعي وذات حركية شاذة.

لا تكون نبضة البطين الأيمن مجسوسة عادة. وعند الشعور بنبضة فوق المنطقة جانب القصية اليسرى، تكون غالباً دليلاً على توسع أو فرط نمو بطيني أيمن. يمكن جس (أو رؤية) أمهات الدم الأبهرية في الثلمة فوق القص أو المسافة الوريبة اليمنى الثانية. كما أن فرط التوتر الرئوي قد ينتج نبضة انقباضية مجسوسة في المسافة الوريبة الثالثة وقد يترافق مع مكون رئوي مجسوس للصوت القلبي الثاني (P2). تنشأ نفخات ذات صوت أجش harsh murmurs من آفات قلبية خلقية أو دسامية وقد تكون مترافقة مع إحساس بالاهتزاز مجسوس (ارتعاشات thrills)، كما يحدث في التضيق الأبهرى واعتلال العضلة القلبية الضخامي والفتحة بين البطينين.

## الإصغاء:

### التقنية:

يجب في الحالة المثالية أن يتم إصغاء القلب في غرفة هادئة مع كون المريض في وضعية مريحة مع كشف كامل الصدر. هنالك أصوات محددة في القلب يمكن سماعها بشكل أفضل عند استخدام إما قمع السماع أو غشائها. حيث تسمع الأصوات منخفضة التواتر بشكل أفضل عند وضع القمع على جدار الصدر مع ضغط كافي فقط لمنع تسريب الصوت. وعند تطبيق مزيد من الضغط على القمع، ترشح الأصوات منخفضة التواتر خارجاً. في حين أن الأصوات عالية التواتر تسمع بشكل أفضل مع تطبيق الغشاء بشكل قاسي على جدار الصدر. وعند المريض ذو التوضع الطبيعي للقلب، توجد أربع مناطق رتيسية لإصغاء القلب. ويتم سماع نتائج عمل الدسام الأبهرى أفضل ما يمكن في المسافة الوريبة الثانية اليمنى. في حين تعتبر المسافة الوريبة الثانية اليسرى هي الموضع المفصل لسماع نتائج عمل الدسام الرئوي. كما أن المسافة الوريبة الرابعة اليسرى تعتبر مثالية لسماع الدسام مثلث الشرف، ويتم سماع الدسام التاجي أفضل ما يمكن في قمة القلب أو PMI. وحيث أن الشذوذات التشريحية (الخلقية والمكتسبة) يمكن أن تبدل موضع القلب في الصدر، تكون مناطق الإصغاء مختلفة بين المرضى بشكل كبير. على سبيل المثال، لدى مرضى انتفاخ الرئة emphysema، ينحرف القلب للأسفل وقد يكون الشرسوف هو أفضل منطقة لسماع أصوات القلب. أما في تشوه موضع القلب نحو الأيمن dextrocardia، فيكون القلب متوضعاً في نصف الصدر الأيمن وتكون مناطق الإصغاء معكوسة. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون الإصغاء في مناطق الإبط أو فوق الترقوة أو فوق الشوك الصدري مفيداً في بعض الحالات.

و تشاهد بشكل مميز مع السطام التاموري. رغم أنها قد تشاهد كنتيجة لأفة رئوية سادة شديدة أو التهاب تامور عاصر أو صدمة نقص حجم أو أثناء الحمل.

كثيراً ما يترافق الداء التصلبي العصيدي في الجهاز الوعائي المحيطي مع تصلب عصيدي إكليلي. وبالتالي فإن وجود آفة وعائية محيطية يستدعي البحث عن أعراض أو علامات الداء الشرياني الإكليلي، والعكس بالعكس. وعندما يحدث التصلب العصيدي في شريان محيطي في الطرف السفلي ويضعف جريان الدم بالاتجاه القاصي، قد يشكو المريض من تشنجات متقطعة في الإليتين أو الفخذ أو ريلة الساق أو القدم (المرج claudication). وقد يؤدي الداء الوعائي المحيطي الشديد إلى نقص تروية أو تنخر في الأصابع، مع أو بدون سوء الوظيفة الانتصابية (تناذر ليريش Lerich). يجب جس النبضان المحيطي وتقييم الأهر البطني بحثاً عن الضخامة لدى جميع المرضى القلبيين. ويشير وجود كتلة نابضة متوسعة حوالي السرة أحياناً إلى أم دم aneurysm أبهرية بطنية. إن التضيق المميز في الجهاز الوعائي المحيطي يمكن أن يؤدي إلى تناقص أو غياب النبضان القاصي وقد يكون جريان الدم عبر الشريان المنضيق مسموعاً (خفيف bruit). ومع التقدم بالعمر تفقد الشرايين المرنة مطاوعتها. وقد يؤدي هذا التبدل في الخاصية الفيزيائية إلى إخفاء موجودات شاذة.

## فحص التامور:

يمكن أن يؤدي تأمل وجس التامور precordium إلى إعطاء مشعرات قيمة على وجود آفة قلبية. يجب ملاحظة شذوذات جدار الصدر. مثل الصدر الزورقي pectus excavatum (الذي قد يكون مترافقاً مع متلازمة مارفان أو انسداد الدسام التاجي) أو صدر الحمامة pectus carinatum (الذي قد يكون مترافقاً مع متلازمة مارفان) والحذب الجنفي kyphoscoliosis (أحياناً يكون سبباً لفرط التوتر الرئوي الثانوي وقصور القلب الأيمن). كما يجب ملاحظة وجود نبضات مرئية في المنطقة الأبهرية (المسافة الوريبة الثانية اليمنى والثلمة فوق القص) والرئوية (المسافة الوريبة الثالثة اليسرى) والبطينية اليمنى (المنطقة جانب القصية اليسرى) والبطينية اليسرى (المسافة الوريبة الرابعة حتى الخامسة والخط منتصف الترقوة الأيسر) واستخدامها في توجيه جس القلب. يمكن ملاحظة تراجع المسافة جانب القصية اليسرى في حالة فرط ضخامة البطين الأيسر الشديدة، كما أن تراجع جدار الصدر في منطقة قمة القلب أو الإبط الأيسر أثناء الانقباض (علامة برودبنت) يعتبر مميزاً لالتهاب التامور العاصر.

يفضل عادة إجراء جس التامور مع كون المريض مستلقياً أو يتخذ الوضعية الجانبية اليسرى، مع وقوف الفاحص أيمن المريض. وبهذه الوضعية، يؤدي وضع اليد اليمنى للفاحص بشكل لطيف على جدار الصدر الأيسر السفلي إلى جعل رؤوس أصابع يد الفاحص فوق منطقة قمة القلب والراحة فوق منطقة البطين الأيمن. وتكون النبضة القمية للقلب عادة نبضة واضحة منتشرة (تقريباً 1 سم) متوضعة في المسافة الوريبة الرابعة-الخامسة على خط منتصف الترقوة الأيسر. وتنشأ عندما يقوم البطين الأيسر بضرب جدار الصدر خلال بداية الانقباض. وعند المريض ذو القلب الطبيعي بنيوياً، تكون القمة هي نقطة النبضان الأعظمي point of maximal impulse (PMI) للقلب مقابل جدار الصدر. وتؤدي ضخامة البطين الأيسر إلى توضع وحشي للنبضة القمية



كما أن جعل المريض يميل للأمام أو يزفر أو يجري مناورات متعددة يمكن أن يفيد في إظهار أصوات قلبية خاصة (انظر الجدول 4-6 فيما بعد).

### أصوات القلب الطبيعية:

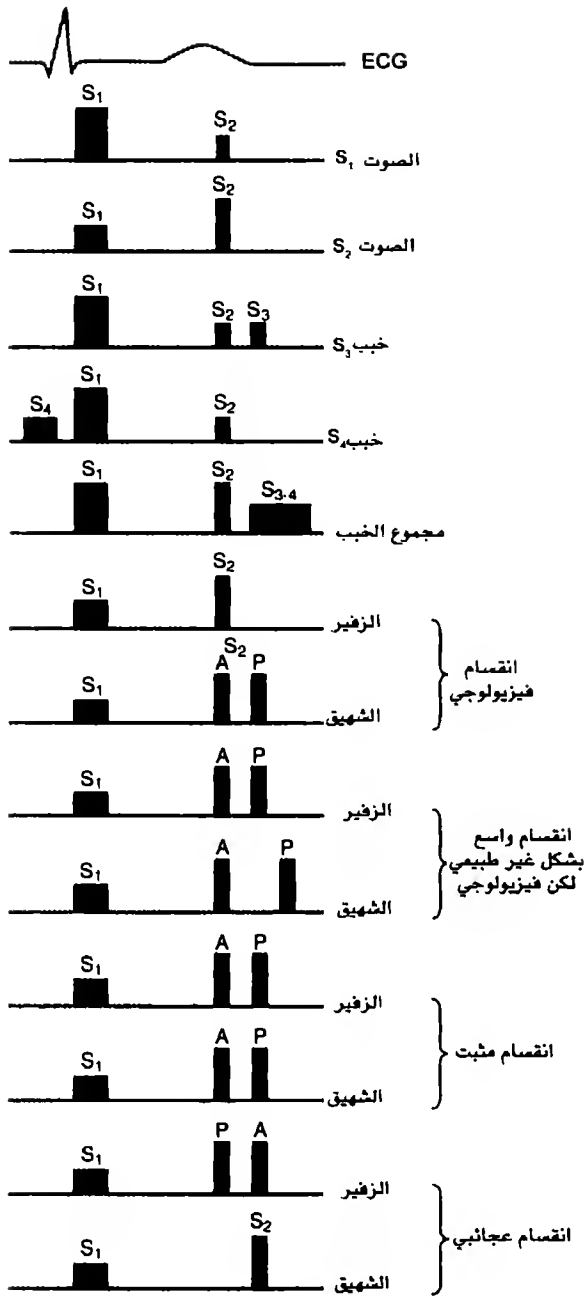
يسمى الصوتان القليبان الرئيسيان اللذان يسمعان خلال الإصغاء القلبي بال S1 و S2. وهي أصوات عالية اللحن تنشأ من انفلاق الدسامات. يحدث ال S1 عند بداية الانقباض البطيني ويتوافق مع انفلاق الدسامات الأذينية البطينية. ويظهر عادة بشكل صوت وحيد رغم أنه في بعض الأحيان يمكن سماع المكونين الرئيسيين له وهما M1 و T1 (اللذان يتوافقان مع انفلاق الدسام التاجي ومثلث الشرف، بالترتيب). يحدث ال M1 بشكل أبكر. ويعتبر الأعلى ضمن المكونين الاثنين. وتعتبر صدمة القمة هي الموضع المفضل لسماعه. ويكون S1 بطريقة ما أنعم ويسمع على الحافة اليسرى للقسم السفلي للقص. ينشأ الصوت القلبي الثاني عن انفلاق الدسامات نصف الهلالية. وينشأ المكونين الأساسيين له، A2 و P2. عن انفلاق الدسام الأبهري والرثوي. بالترتيب. ويمكن التمييز بينهم بسهولة. يكون ال A2 عادة أعلى من P2 ويسمع أفضل ما يمكن على الحافة اليمنى للقسم العلوي للقص. في حين يكون P2 أعلى ما يمكن فوق المسافة الوريدية الثانية اليسرى. وخلال الزفير، يتم سماع الصوت الثاني عادة بشكل صوت وحيد. أما خلال الشهيق، يؤدي تزايد العود الوريدي نحو الجانب الأيمن من القلب وزيادة سعة السرير الوعائي الرثوي إلى تأخر في انفلاق الدسام الرثوي. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي التناقص الخفيف في العود الوريدي نحو البطين الأيسر إلى انفلاق باكر قليلاً للدسام الأبهري. وبالتالي، يكون الانقسام الفيزيولوجي physiologic splitting للصوت القلبي الثاني مع كون A2 يسبق P2 خلال الشهيق. ظاهرة تنفسية طبيعية.

أحياناً، قد تسمع أصوات قلبية إضافية لدى أشخاص طبيعيين. يمكن سماع الصوت القلبي الثالث (راجع المناقشة فيما بعد) لدى أطفال وبالغين شباب طبيعيين، والذي يسمى لديهم بال S3 الفيزيولوجي. لكن نادراً ما يتم سماعه فوق عمر الأربعين سنة. ينشأ الصوت القلبي الرابع S4 عن الانقباض الأذيني العنيف ونادراً ما يكون مسموعاً لدى الأشخاص الطبيعيين.

تعتبر النفخة murmur اهتزازاً صوتياً ينشأ عادة عن زيادة غير طبيعية في المرور عبر دسام طبيعي أو عن مرور طبيعي عبر بنية أو دسام غير طبيعي. تكون النفخات البريئة نفخات انقباضية دائماً. وتكون عادة ناعمة وموجزة، ولا تترافق بالتعريف مع شذوذات في الجهاز القلبي الوعائي. وتنشأ عادة عن المرور عبر مساري مرور أبهرية أو رئوية طبيعية وتكون موجودة بنسبة كبيرة لدى الأطفال والبالغين الشباب. ولا تعتبر النفخات المترافقة لحالات عالية الجريان (الحمل، فقر الدم، الحمى. الانسمام الدريقي، الجهد) نفخات بريئة. بل تسمى نفخات فيزيولوجية بسبب ترافقها مع حالات فيزيولوجية متبدلة. ولا تعتبر النفخات الانبساطية نفخات بريئة أو فيزيولوجية على الإطلاق.

### أصوات القلب الشاذة: (الأنكال 4 و 3 و 4)

ترتبط الشذوذات في S1 و S2 مع شذوذات في شدتها (الجدول 4-4) أو شذوذات في انقسامها التنفسي (الجدول 4-5). وكما لاحظنا سابقاً يعتبر الانقسام في ال S1 طبيعياً لكنه لا يلاحظ غالباً. ويصبح هذا الانقسام أكثر وضوحاً في حالات حصار فرع الحزمة الأيمن أو تشوه إيبستاتين في الدسام مثلث الشرف، وذلك بسبب التأخر في انفلاق

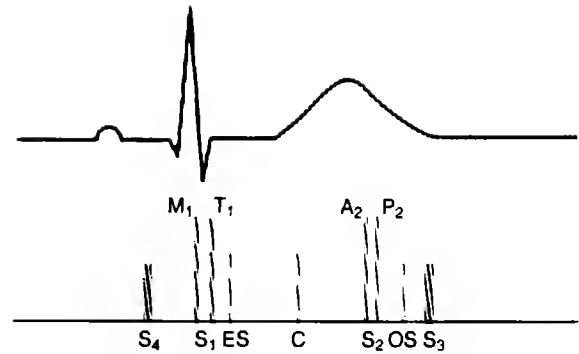


الشكل 4-3: أصوات القلب الشاذة قد تكون متعلقة بشذوذ في الشدة أو بظهور شاذ لنظم الخيب gallop أو شذوذ في انقسام الصوت الثاني مع التنفس.

الدسام مثلث الشرف في هذه الحالات. يتم تحديد شدة S1 بشكل جزئي عبر حالة الانفتاح للدسامات الأذينية البطينية عند بدء الانقباض البطيني. فإذا بقيت هذه الدسامات مفتوحة بشكل واسع (كما يحدث في تسرع القلب أو قصر الفاصلة PR)، يكون الصوت الأول بارزاً. وبالعكس، عند وجود تطاول بالفاصلة PR، ينحرف الدسام التاجي نحو وضعية الانفلاق قبل بدء الانقباض البطيني وبالتالي يكون S1 الناتج ناعماً. وقد تختلف شدة ال S1 بوجود حصار قلبي من

#### الفصل 4- تقييم المريض المصاب بأفة قلبية وعائية 41

نمط موبيتز I. الافتراق الأذيني البطيني. الرجفان الأذيني عندما تختلف العلاقة بين الانقباض الأذيني والبطيني. وفي التضيق التاجي مع دسام متكيف، يؤدي استمرار المال الضغطي في نهاية الانقباض إلى المحافظة على وريقات الدسام التاجي مفتوحة نسبياً ويؤدي إلى صوت S1 عالي في بداية الانقباض. لكن في حالة التضيق التاجي الشديد. عندما يصبح الدسام التاجي متكلساً بشدة ويتناقص انحراف الوريقات. يصبح S1 ضعيفاً أو غائباً.



قد يكون S2 صاخباً في ارتفاع الضغط الشرياني الجهازى. وذلك بسبب إغلاق الدسام الأبهرى البارز (A2 صاخباً). أو في ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي. بسبب إغلاق الدسام الرئوي البارز (P2). وعندما يكون الدسام الأبهرى أو الرئوي متضيقاً، تنقص القوة اللازمة لإغلاق الدسام. وبالتالي، يصبح A2 و P2 منخفضاً أو غير مسموع. وفي هذه الحالة، قد يبدو S2 مفرداً. حيث أنه في سياق التضيق الأبهرى يؤدي تطاول مدة القذف في البطين الأيسر إلى تضيق مجال الانقسام الطبيعي لـ S2. وفي حالة التضيق الأبهرى الشديد. قد يغيب الـ S2 بشكل كامل حيث أن القذف الطويل الأمد والنفخة المرافقة له يمكن أن تغطيان على S2. يحدث الانقسام الواسع لـ S2 مع التبدل التنفسي الطبيعي عندما يتأخر انغلاق الدسام الرئوي (بسبب حصار فرع الحزمة الأيمن، التضيق الرئوي) أو عندما يحدث انغلاق الدسام الأبهرى بشكل باكراً بسبب زيادة القذف السريع للحجم في البطين الأيسر (كما في القلس التاجي، الفتحة بين

الشكل 4-4: العلاقة بين الأصوات القلبية الزائدة والصوت القلبي الأول S1 والثاني S2 الطبيعيين. يتألف S1 من صوت إغلاق الدسام التاجي M1 ومثلث الشرف T1. رغم أنه غالباً ما يظهر بشكل صوت مفرد. يتألف S2 من صوت إغلاق الدسام الأبهرى A2 والرئوي P2. ويمكن أن يتم التمييز بينهم بسهولة. يكون الصوت القلبي الرابع S4 عادة ناعماً ومنخفض اللحن ويسبق S1. يحدث صوت القذف الرئوي أو الأبهرى ES بعد S1 بفترة قصيرة. قد تسمع قصبة click الانقباض (C) في انسداد الدسام التاجي في منتصف الانقباض أو نهاية الانقباض. وتسمع طقطقة snap الانفتاح (OS) في التضيق التاجي بعد الـ S2 بفترة قصيرة وتكون عالية اللحن. يحدث صوت غطسة plopp الورم أو القرع knock التاموري بنفس الوقت وقد تختلط مع OS أو مع S3. والذي يكون ذو لحن أخفض ويحدث بوقت متأخر قليلاً.

الجدول 4-4: شذوذات شدة أصوات القلب

| S <sub>1</sub>              | A <sub>2</sub>        | P <sub>2</sub>               |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------------|
| منخفض؛                      | فرط توتر شرياني جهازى | فرط توتر رئوي                |
| تقاصر الفاصلة PR            |                       | رقعة جدار الصدر              |
| التضيق التاجي مع دسام متكيف | توسع أبهرى            | تضيق رئوي دسامي أو تحت دسامي |
| تطاول الفاصلة PR            | تضيق مخرج الأبهر      |                              |
| قلس تاجي                    |                       |                              |
| سوء وظيفة البطين الأيسر     |                       |                              |
| تضيق تاجي مع دسام صلب       |                       |                              |
| سماعة جدار الصدر            |                       |                              |
| رجفان أذيني                 | تضيق أبهرى متكلس      |                              |
| حصار قلبي                   | قلس أبهرى             |                              |

الجدول 4-5: شذوذات انقسام S2

| S2 مضرد                          | انقسام S2 واسع مع           | تبدل تنفسي طبيعي            | انقسام S2 ثابت            | انقسام S2 انتيابي       |
|----------------------------------|-----------------------------|-----------------------------|---------------------------|-------------------------|
| تضيق أبهرى                       | حصار فرع حزمة أيمن          | توسع مجهول السبب في الشريان | فتحة بين الأذنتين         | حصار فرع حزمة أيسر      |
| تضيق رئوي                        | سرعة بطينية يسرى            | الرنوي                      | سوء وظيفة بطين أيمن شديدة | سرعة بطينية يمنى        |
| فرط توتر شرياني جهازى            | تضيق رئوي                   | قلس تاجي                    |                           | خناق، احتشاء عضلة قلبية |
| داء شرياني إكليلي                | صمة رئوية                   | فتحة بين البطينين           |                           | تضيق أبهرى              |
| أية حالة يمكن أن تؤدي إلى انقسام | توسع مجهول السبب في الشريان |                             |                           | اعتلال عضلة قلبية ضخامي |
| S2 انتيابي                       | الرنوي                      |                             |                           | قلس أبهرى               |

حالات فرط التوتر الشرياني الجهازى أو الرئوي، إلا أن الآلية الدقيقة لذلك ما تزال غير واضحة.

تسمى أصوات القذف التي تحدث في منتصف أو آخر الانقباض بقصفة click الانقباض، وكثيراً ما تكون مرافقة لانسداد الدسام التاجي. ومع انسداد الدسام التاجي الطويل الأمد ووصوله إلى الحد الأقصى من شذوذ التوضع نحو الأعلى، يؤدي إلى إنتاج قصفة عالية اللحن. قد نسمع عدة قصفات مع انسداد أقسام مختلفة من الدسام التاجي الوافر. وكثيراً ما يتلو هذه القصفة نفخة القلس التاجي. ويمكن للمناورات التي تنقص العود الوريدي أن تسبب حدوث القصفات في وقت أبكر خلال الانقباض وأن تجعل النفخة أطول (الجدول 4-6).

يمكن سماع صوت انفتاح الدسامات التاجي أو مثلث الشرف الشاذ بوجود تضيق دسامي رئوي، حيث يشار إلى الصوت بقطعة الانفتاح opening snap. تسمع هذه القطعة فقط إذا كانت الوريقات الدسامية لينة ومتكيفة وتتساقط عن تقبب الوريقات فجأة خلال أوائل الانبساط. وتكون الفاصلة بين S2 وطققة الانفتاح ذات قيمة تشخيصية هامة، حيث أنه مع تزايد سوء التضيق وزيادة الضغط الأذيني، ينفثح الدسام التاجي بشكل أبكر خلال الانبساط، وتقتصر الفاصلة بين S2 وطققة الانفتاح.

### النفخات:

كما ذكرنا سابقاً، تعتبر النفخات سلسلة من الاهتزازات الصوتية التي تنتج عندما يؤدي العبور الشاذ للدم عبر بنية قلبية طبيعية أو عبور الدم الطبيعي عبر بنية قلبية شاذة إلى جريان غني، وتكون هذه الأصوات أطول من أصوات القلب المعتادة ويمكن وصفها حسب شدتها، وتواترها (لحنها)، ونوعيتها ومدتها، ووقت حدوثها نسبة للانقباض والانبساط. يمكن تقسيم شدة نفخة حسب سلم من الدرجة 1 إلى الدرجة 6 (الجدول 4-7). وبشكل عام، تكون النفخات من الدرجة 4 أو أكثر مترافقة مع ارتعاش قابل للسمع. ولا يكون علو النفخة عادة مرتبطاً بالضرورة مع شدة الشذوذ المستبطن، على سبيل المثال، يكون المرور عبر فتحة بين الأذنتين كبيرة صامتاً عادة، في حين أن المرور عبر فتحة بين البطينين صغيرة يترافق غالباً مع نفخة عالية الصوت. وتعلق النفخات عالية التواتر بزيادة سرعة الجريان في موضع الجريان الغني، ومن المهم جداً ملاحظة نمط أو شكل النفخة (أي تصاعدية، تصاعدية تنازلية، تنازلية، مستوية). بالإضافة إلى موضع الشدة العظمى ونمط انتشار النفخة، وهناك العديد من المناورات الفيزيولوجية يمكن أن تقيد في تمييز طبيعة نفخة معينة (راجع الجدول 4-6).

يمكن تقسيم النفخات إلى ثلاث أصناف، انقباضية، انبساطية، مستمرة (الجدول 4-8)، كما يمكن أن تتجم عن شذوذات في الجانب الأيمن أو الأيسر من القلب. وتكون نفخات الجانب الأيمن أكثر علواً بعد الشهيق، وذلك بسبب التزايد الناجم في العود الوريدي، في حين أن نفخات الجانب الأيسر لا تتأثر نسبياً بالتنفس. ويمكن تقسيم النفخات الانقباضية إلى نفخات نمط القذف ejection-type ونفخات القلس regurgitant. تعكس نفخات القذف مروراً غنياً عبر الدسام الأبهرى أو الرئوي، وهي تبدأ بعد S1 بوقت قصير، وتزداد شدتها مع زيادة سرعة الجريان، ومن ثم تتخفف هذه الشدة مع تناقص السرعة (تصاعدية-تنازلية de crescendo- crescendo)، ومن الأمثلة على نفخات نمط القذف هنالك النفخات البريئة ونفخة التصلب الأبهرى ونفخة التضيق الأبهرى ونفخة التضيق الرئوي

البطيني). ويكون الانقسام الثابت للS2 الذي يحدث بشكل غير مرتبط مع التبدل التنفسي الطبيعي مميزاً للفتحة بين الأذنتين. كما يحدث أيضاً في قصور البطين الأيمن. يشير الانقسام الانتياحي (العجائبي) للS2 إلى انقلاب التسلسل الطبيعي للإغلاق بين الدسام الأبهرى والرئوي (أي أن P2 يسبق A2). وفي هذه الحالة، يكون هنالك S2 مفرد أثناء الشهيق وانقسام في الS2 أثناء الزفير. ويحدث ذلك بشكل أكثر شيوعاً عندما يكون هنالك تأخير في إغلاق الدسام الأبهرى سواء بسبب تأخر النقل الكهربائي إلى البطين الأيسر (كما في حصار فرع الحزمة الأيسر) أو بسبب تطاول أمد التقبض الميكانيكي للبطين الأيسر (كما في التضيق الأبهرى واعتلال العضلة القلبية الضخامي).

يشير الصوت القلبي الثالث S3 (ويسمى أيضاً الخبب gallop الانبساطي البطيني)، إلى صوت منخفض اللحن يحدث بعد A2 بفترة قصيرة في منتصف الانبساط. وأفضل موضع لسماعه هو عند قمة القلب مع اتخاذ المريض للوضعية الجانبية اليسرى. يتم تمييز S3 المرضي عن S3 الفيزيولوجي فقط بوجود آفة قلبية مستبطنة، وكثيراً ما يتم سماعه في حالة سوء الوظيفة الانقباضية البطينية لأي سبب كان وغالباً ما يكون ناجماً عن دخول الدم إلى البطين خلال طور الامتلاء السريع للانبساط، أو عن تأثير البطين على جدار الصدر. إن الوسائل التي تزيد العود الوريدي تؤدي إلى بروز S3 في حين أن الوسائل التي تنقص العود الوريدي تجعل S3 أنعم. يمكن سماع صوت ثالث أيضاً في حالات فرط الحركة، حيث غالباً ما يكون ناجماً عن الامتلاء الانبساطي الباكر الزائد. تعتبر قمة القلب هي الموضع المفضل لسماع S3 البطيني الأيسر، في حين أن أفضل موضع لسماع S3 البطيني الأيمن هو الحافة القصية السفلية اليسرى وتزداد شدته مع الشهيق. يكون توقيت S3 مشابهاً للصوت الناجم عن الأورام الأذينية (غطسة الورم tumor plop) والنهاب التامور العاصر (الفرع knock التاموري) كما يمكن أن يختلط مع طقطقة الانفتاح opening snap لدسام تاجي متضيق.

تعتبر قمة القلب هي الموضع المفضل لسماع الصوت القلبي الرابع S4 (ويسمى أيضاً الخبب gallop الانبساطي الأذيني) مع استخدام قمع السماع. وهو صوت منخفض اللحن ينجم عن القذف الفعال للدم من الأذنية إلى بطين غير مطاوع، ولذلك لا يكون موجوداً في سياق الرجفان الأذيني. يتم سماع هذا الصوت بشكل شائع لدى مرضى ضخامة البطين الأيسر لأي سبب كان (كما في ارتفاع التوتر الشرياني، التضيق الأبهرى، اعتلال العضلة القلبية الضخامي) أو لدى مرضى نقص التروية العضلية القلبية الحاد وفي حالات فرط الحركة. وفي كثير من الأحيان يكون S4 موجوداً أيضاً عند قمة القلب. أحياناً يكون S3 وS4 موجودين معاً لدى نفس المريض. وعند وجود تسرع قلبي أو تطاول الوصلة PR، يمكن أن يندمج S3 وS4 لإنتاج خبب مشترك.

لا يكون انفتاح الدسامات القلبية مسموعاً في الحالة الطبيعية. لكن، يمكن للدسامات الشاذة أن تنتج أصواتاً عند الانفتاح. عند وجود دسام أبهرى ثنائي الشرف أو تضيق أبهرى مع وريقات دسامية لينة متكيفة، يكون صوت القذف ejection sound مسموعاً عندما تفتح الوريقات الدسامية إلى حدها الأقصى. وقد ينشأ صوت قذف مشابه من الدسام الرئوي المتضيق. وفي هذه الحالة، تتخفف شدة صوت القذف أثناء الشهيق. تتميز أصوات القذف هذه بأنها عالية اللحن، وتحدث باكراً أثناء الانقباض، وكثيراً ما يتلوها نفخة قذف نموذجية للتضيق الأبهرى أو التاجي. يمكن سماع أصوات القذف هذه أيضاً في

الجدول 4-6: تأثيرات المناورات الفيزيولوجية على الحوادث الإصفائية

| المناورة  | التأثيرات الفيزيولوجية الرئيسية  | التبدلات الإصفائية المفيدة   |
|---|----------------------------------|--|
| التنفس  | زيادة العمود الوريدي مع الشهيق   | زيادة نفخات وخبب القلب الأيمن مع الشهيق.<br>انقسام الـ S2 (راجع الشكل 4-3) |
| مناورة فالسالفا (الطور I، ارتفاع BP، انخفاض BP، والعمود الوريدي وحجم LV (الطور II) بدئي يتلو انخفاض BP بالطور II) | انخفاض العمود الوريدي            | ارتفاع IICM<br>تأقص AS، MR<br>طققة MVP باكراً في الانقباض، تطاول النفخة    |
| الوقوف  | انخفاض حجم LV                    | زيادة HCM<br>تأقص AS، MR<br>طققة MVP باكراً في الانقباض، تطاول النفخة      |
| جلوس القرفصاء   | ازدياد العمود الوريدي            | زيادة AI، MR، AS<br>تأقص HCM<br>طققة MVP متأخرة، تقاصر النفخة              |
| الجهد متساوي الطول (الإمساك باليد)  | زيادة المقاومة الوعائية المحيطية | زيادة أصوات الخبب<br>زيادة AI، MR، MS<br>تأقص AS، HCM                      |
| بعد PVC أو الوصلة R-R المتطاولة   | زيادة الامتلاء البطيني           | زيادة AS<br>تبدل طفيف في MR<br>زيادة AS، HCM، MS                           |
| نترات النشاء  | تأقص الضغط الشرياني              | تأقص AI، MR، نفخة أوستن فلتت<br>طققة MVP باكراً في الانقباض، تطاول النفخة  |
| الفيلل إفرين  | زيادة حجم LV                     | زيادة AI، MR<br>تأقص AS، HCM<br>طققة MVP متأخرة، تقاصر النفخة              |

AI = القصور الأبهرى، AS، التضيق الأبهرى، BP - الضغط الشرياني، HCM = اعتلال العضلة القلبية الضخامي، LV = البطين الأيسر، MR - القلس التاجي، MS - التضيق التاجي، MVP - انسداد الدسام التاجي، PVC - التقلصات البطينية الباكراً، R-R = الفاصلة بين الموجات R على EKG.

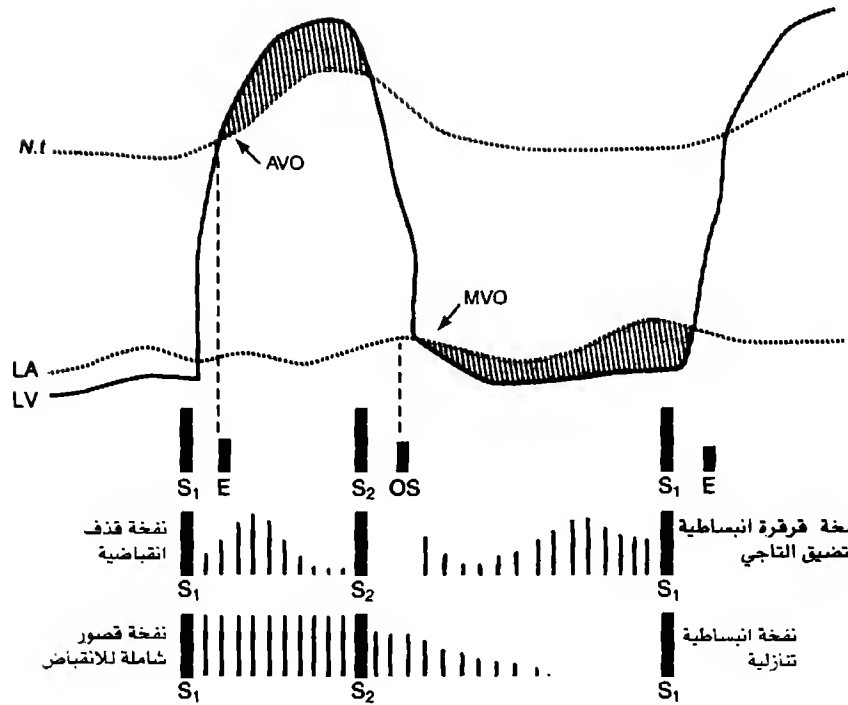
الجدول 4-7: جهاز تحديد درجة شدة النفخات

|          |  |
|----------|--|
| الدرجة 1 | نفخة بالكاد مسموعة   |
| الدرجة 2 | نفخة ذات شدة متوسطة  |
| الدرجة 3 | نفخة عالية، لا يوجد ارتعاش   |
| الدرجة 4 | نفخة عالية مع ارتعاش   |
| الدرجة 5 | نفخة عالية جداً، ويجب أن تكون السماعة على الصدر لسماعها، ويمكن سماعها من الخلف |
| الدرجة 6 | نفخة مسموعة دون وضع السماعة على الصدر  |

عادة ما تستمر نفخات القلس الانقباضية الكلاسيكية في القلس التاجي (MR) وقلس مثلث الشرف (TR) عبر كامل الانقباض (شاملة للانقباض holosystolic). وذات نمط مسطح، وتنتهي عند S2، لكن في MR الحاد، قد تكون النفخة محصورة في أوائل الانقباض، كما أنها قد تكون ذات نمط تنازلي نوعاً ما. وعندما يكون MR تالياً لانسداد الدسام التاجي، تبدأ في منتصف - أواخر الانقباض وقد تسبقها طققة الدسام التاجي. يمكن للفتحة بين البطينين أن تؤدي أيضاً إلى حدوث نفخات شاملة لزمان الانقباض، إلا أن الفتحة الصغيرة العضلية يمكن أن تحدث نفخة محدودة في أوائل الانقباض.

تتجم النفخات الانبساطية الباكراً عن القصور الأبهرى أو الرئوي، وتكون ذات نمط تنازلي. إن مدة استمرار النفخة تعكس الإزمان، حيث تسمع نفخة قصيرة في القصور الأبهرى الحاد، في حين أن القصور الأبهرى المزمن قد ينتج نفخة تشمل كامل الانبساط، وتشير نفخة غراهام ستيل إلى نفخة قصور رئوي في سياق ارتفاع توتر رئوي، وتتجم النفخات في منتصف الانبساط عادة عن تضيق التاجي أو مثلث الشرف، وتكون ذات لحن منخفض. وتدعى القرقرة rumble الانبساطية، وقد تسمع نفخات مشابهة في الأورام المخاطية myxomas الأذنية أو عند وجود جريان انبساطي متزايد عبر دسام غير مسدود تاجي أو مثلث الشرف، كما يلاحظ في الفتحة بين الأذنييتين أو البطينين أو مع MR أو TR الشديد. كما أن القصور الأبهرى المزمن

نفخة اعتلال العضلة القلبية الضخامي. وتكون النفخات البريئة ونفخات التصلب الأبهرى قصيرة المدة ولا تنتشر، في حين أن مدة نفخات التضيق الأبهرى أو الرئوي تختلف حسب شدة التضيق، وكلما كان التضيق أكثر شدة، كلما أصبحت النفخة أطول وأصبح الوقت اللازم للوصول إلى ذروة الشدة أطول (أي نفخة ذات ذروة باكراً، متوسطة، ومتأخرة). عادة ما تكون نفخة التضيق الأبهرى ذات صوت أجش، وتنتشر إلى الشرايين السباتية، وأحياناً قد تنتشر إلى قمة القلب (ظاهرة غالافاردين). قد تحتل نفخة اعتلال العضلة القلبية الضخامي مع نفخة التضيق الأبهرى، لكنها لا تنتشر إلى السباتيين. وهي النفخة الوحيدة التي تصبح أعلى مع تأقص العمود الوريدي.



الشكل 4-5: النفخات والأصوات غير الطبيعية المتعلقة بسوء وظيفة دسامة متزامنة مع مخطط ضغوط الأذينة اليسرى LA والبطين الأيسر LV والأبهر. AVO= انفتاح الدسام الأبهر. E= طقطقة الانفتاح للدسام الأبهر. MVO= انفتاح الدسام التاجي. OS. قمة الانفتاح للدسام التاجي تشير المناطق المظلة إلى مجالات الضغط عبر الدسام الأبهر خلال الانقباض أو الدسام التاجي خلال الانقباض. والتي تُنمِّز التضيق الأبهرى والتضيق التاجي بالترتيب.

تعتبر النفخات الوريدية (أو 'الههمة' الوريدية) موجودات ثابتة عالمياً لدى الأطفال. كما أنها تكون موجودة بشكل متكرر لدى البالغين، خاصة خلال الحمل، أو في سياق الانسداد الدرقي أو فقر الدم. وتعتبر قاعدة العنق أفضل موضع لسماعها مع تدوير رأس المريض إلى الاتجاه المعاكس، ويمكن إنهاؤها بالضغط اللطيف فوق الوريد.

### أصوات البدائل القلبية:

تؤدي الدسامات الصناعية البديلة إلى إحداث موجودات إصغائية مميزة. وتؤدي الدسامات الصناعية الحيوية البقرية أو الخزيرية إلى إنتاج أصوات قلبية مشابهة للأصوات القلبية الأصلية، لكن وبسبب كون هذه الدسامات أصغر من الدسامات الأصلية، غالباً ما تكون مترافقة مع نفخات (نفخة القذف البطينية عندما توضع في الموضع الأبهرى والقرقرة الانبساطية عندما توضع في الموضع التاجي). تؤدي الدسامات الميكانيكية إلى إحداث أصوات واضحة حادة عالية اللحن ترتبط بانفتاح وانغلاق الدسام. وفي دسامات الكرة والقفص ball-in-cage (مثل دسام Starr-Edwards) يكون صوت الانفتاح أعلى من صوت الانغلاق. في حين أن صوت الإغلاق يكون أعلى في جميع بقية الدسامات الصناعية الأخرى (مثل Bjork-shiley وSt.Jude). تؤدي هذه الدسامات أيضاً إلى إنتاج نفخات نمط القذف. ومن المهم الاستماع إلى كل الأصوات الصناعية المتوقعة لدى مريض الدسامات الصناعية لأن سوء وظيفة هذه الدسامات يمكن تحديدها

الشديد يمكن أيضاً أن يحدث قرقرة انبساطية. وذلك بسبب الإغلاق الباكر للدسام التاجي (نفخة أوستن فلنت). تعكس النفخات الانبساطية المتأخرة تزايداً قبل انقباضي لنفخات منتصف الانقباض. وذلك بسبب تزايد الجريان التاجي أو مثلث الشرف بعد التقلص الأذيني.

تشير النفخات المستمرة إلى نفخات تستمر عبر كامل فترة الانقباض وتمتد ضمن الفترة الباكورة من الانقباض على الأقل. ويطلق عليها تعبير نفخات آلية machinery وتنتج عن الجريان المستمر من وعاء أو حجرة ذات ضغط مرتفع إلى وعاء أو حجرة ذات ضغط منخفض. ويؤدي تشوه بقاء القناة الشريانية إلى حدوث هذه النفخة الكلاسيكية المستمرة.

### أصوات قلبية أخرى:

تحدث الاحتكاكات rubs التامورية في سياق التهاب التامور. وهي أصوات خربشة ذات لحن أجش تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى مع ميل المريض للأمام وجس نفسه في نهاية الزفير. ويملك صوت الاحتكاك التاموري في الحالة النموذجية ثلاث مكونات تتوافق مع الانقباض الأذيني والانقباض البطيني والانقباض البطيني، رغم أنه في كثير من الأحيان لا يسمع سوى مكون واحد أو اثنين منها. كما أن التخريش الموضعي للجنة المحيطة يمكن أن يؤدي إلى حدوث احتكاكات جانبية مرافقة (احتكاك جنبي تاموري)، والتي تتبدل مع التنفس.

الجدول 4-8: تصنيف النفخات القلبية

| الزمن    | الصف           | الوصف   | الآفات المميزة   |
|----------|----------------|---|--|
| انقباضية | قذف            | تبدأ في أوائل الانقباض. قد تستمر إلى منتصف أو أواخر الانقباض. نمط تصاعدي. تنازلي غالباً ما تكون ذات نمط أجش | تضيق أبهري دسامي وفوق دسامي وتحت دسامي<br>اعتلال العضلة القلبية الضخامي<br>التضيق الرئوي<br>التوسع الشرياني الأبهرى أو الرئوي<br>الدسام الأبهرى المشوه لكن غير المسدود.<br>زيادة الجريان عبر الدسامي (القلس الأبهرى، حالات فرط الحركة.<br>الفتحة بين الأذنتين. نفخة الجريان الفيزيولوجي) |
|          | شاملة للانقباض | تستمر عبر الانقباض ذات شدة واحدة نسبياً   | القلس التاجي<br>قلس مثلث الشرف<br>الفتحة بين البطينين  |
|          | متأخرة         | بدء ومدة متبدلة، وغالباً ما تسبق بقطعة عدم القذف  | انسداد الدسام التاجي   |
| انبساطية | باكورة         | تبدأ مع A2 أو P2 نمط تنازلي مع مدة متبدلة غالباً ما تكون عالية اللحن، هجومية                                | القلس الأبهرى<br>القلس الرئوي  |
|          | متوسطة         | تبدأ بعد S2، غالباً بعد ملقطقة انفتاح قرقرة منخفضة اللحن تسمع أفضل بواسطة قمع السماعة                       | التضيق التاجي<br>تضيق مثلث الشرف<br>زيادة الجريان عبر الدسامات الأذينية البطينية (قلس التاجي، قلس مثلث الشرف. الفتحة بين الأذنتين)   |
|          | متأخرة         | أعلى مع الجهد والوضعية الجانبية اليسرى أعلى في بداية الانبساط تزايد قبل انقباضي لنفخة أواسط الانبساط        | التضيق التاجي<br>تضيق مثلث الشرف<br>بقاء القناة الشريانية  |
| مستمرة   |                | مكونات انقباضية وانبساطية نفخات آلية  | الناصور الأذيني البطيني الإكليلي<br>تمزق أم دم جيب فالسالفا إلى داخل البطين أو الأذينة اليمنى<br>النفخة الشدية<br>الهمهمة الوريدية   |

في البدء بتبدل في شدة أو نوعية أصوات القلب أو في حدوث نفخات جديدة أو تبديل في النفخات الموجودة.

## الفصل 5

# الاختبارات والعمليات التشخيصية لدى المريض المصاب بآفة قلبية وعائية

### صورة الصدر الشعاعية:

السفليتين (خطوط كيرلي B). ومع استمرار زيادة الضغط الوريدي، يتجمع السائل في المسافة السنخية، والذي يفضل التجمع باكراً في الثلثين الداخليين للساحتين الرئويتين، مما يؤدي إلى منظر الفراشة butterfly المميز.

يمكن للتنظير الومضاني أو الأفلام البسيطة أن تميز تكلساً شاذاً يصيب التامور والشرابين الكلوية والأبهر والدسامات. كذلك، يمكن أن يكون التنظير الومضاني أداة في تقييم وظيفة الدسامات الصناعية الميكانيكية.

سوف تتم مناقشة العلامات الشعاعية النوعية للآفات الولادية والدسامية فيما بعد ضمن الأقسام المتخصصة.

### تخطيط القلب الكهربائي:

يعكس تخطيط القلب الكهربائي (ECG) electrocardiography الفعالية الكهربائية للقلب المسجلة عبر مساري جلدية. وتنعكس هذه الموجة من الفعالية الكهربائية بتسلسل من الانحرافات على ECG (الشكل 5-2). تعكس الوحدة الأفقية الزمن، حيث أنه. وعلى ورقة قياسية، تكون السرعة 25 مم/ثا (يشير كل صندوق صغير 1 ملم إلى 0.04 ثانية، في حين يشير كل صندوق كبير 5 ملم إلى 0.20 ثانية). في حين تعكس الوحدة الشاقولية السعة (10 ملم = 1 ميلي فولت). ويمكن حساب المعدل القلبي من تقسيم عدد الصناديق الكبيرة بين المعقدات (الفاصلة R-R) على 300.

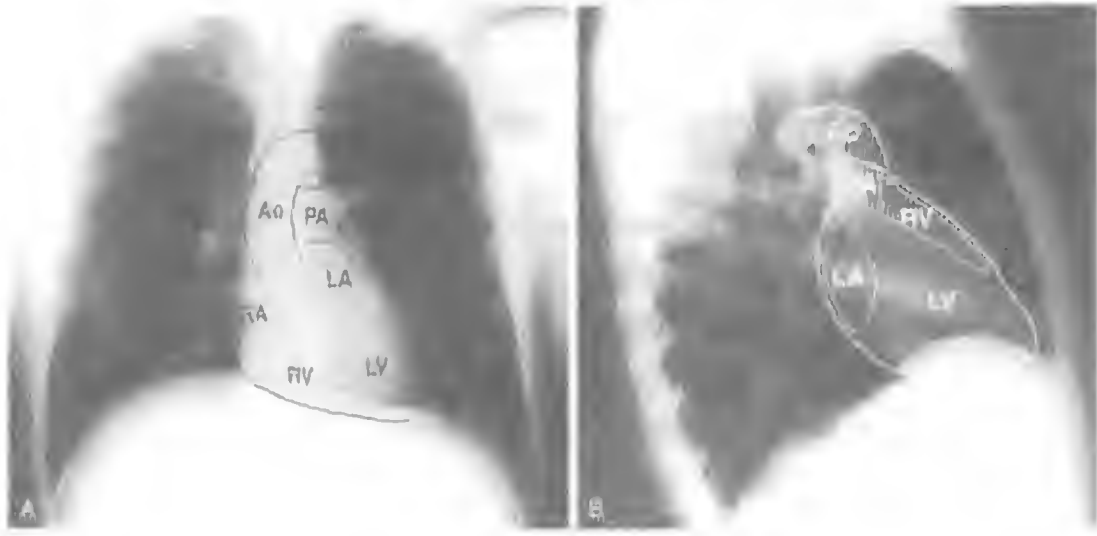
في القلب الطبيعي، تنشأ النبضة الكهربائية في العقدة الجيبية الأذنية (SA) وتنتقل عبر الأذنيات. وباعتبار أن نزع استقطاب العقدة الجيبية الأذنية يكون ضعيفاً جداً بحيث لا يكشف على سطح ECG، لذلك، يشير الانحراف الأول منخفض السعة على سطح ECG إلى التنفيل الأذني ويسمى الموجة P. وتعرف الفاصلة بين بداية الموجة P والانحراف السريع التالي (المركب QRS) بالفاصلة PR وتعكس بشكل رئيسي الزمن الذي تستغرقه النبضة في السفر عبر العقدة الأذنية البطينية (AV). وتتراوح الفاصلة PR الطبيعية عادة بين 0.12-0.20 ثانية.

تشكل صورة الصدر الشعاعية chest radiography جزءاً هاماً في التقييم القلبي وتؤمن معلومات قيمة فيما يختص ببنية ووظيفة القلب والرئتين والأوعية الكبيرة. ويتضمن الفحص الرئوي صورة بالوضعية الخلفية الأمامية وصورة بالوضعية الجانبية (الشكل 5-1).

في الصورة الخلفية الأمامية، يمكن أن تكون الضخامة القلبية موجودة عندما يكون القطر المعترض للظل القلبي أكبر من القطر المعترض للصدر. وقد يظهر القلب متضخماً بشكل زائف عندما يكون ذو توضع أفقي (كما في حالة سوء نفخ الرئتين، أو عندما يكون هنالك بروز أمامي خلفي للفلم مما يؤدي إلى تكبير ظل القلب). ويمكن توقع وجود ضخامة أذنية عندما تكون حافة القلب الأيسر مستقيمة أو تبرز نحو الأيسر. بالإضافة إلى ذلك، قد تتبسط القصبة الرئيسية بشكل واسع، وتظهر بقعة دائرية أو كثافة مضاعفة على ظل القلب. ويمكن أيضاً توقع ضخامة الأذنية اليمنى عندما تبرز حافة القلب الأيمن نحو الأيمن. وتؤدي ضخامة البطين الأيمن إلى تبدل موضع القمة نحو الأسفل والوحشي. وتشير القمة المدورة متغيرة الموضع إلى ضخامة بطينية. ويتم تقييم ضخامة البطين الأيمن بأفضل ما يمكن على الصورة الجانبية وقد تكون موجودة عندما تحتل حافة البطين الأيمن أكثر من ثلث المسافة خلف القص بين الحجاب وقمة الصدر.

قد يتوسع قوس الأبهر والأبهر الصدري ويصبح متعرجاً لدى مرضى تصلب العصيدى الشديد. وارتفاع الضغط طويل الأمد، وتسليخ الأبهر، كما يحدث توسع الشرايين الرئوية الدانية عندما يرتفع الضغط الرئوي وتزداد المقاومة الوعائية الرئوية. وقد تؤدي الحالات المرضية المترافقة مع زيادة جريان الدم الشرياني الرئوي مع وجود مقاومة وعائية طبيعية (كما في الفتحة بين البطينين) إلى توسع الشرايين الرئوية الدانية والقاصية.

يؤدي الاحتقان الوريدي الرئوي الناجم عن ارتفاع الضغط في القلب الأيسر إلى إعادة توزيع الجريان الدموي في الرئتين ونوء الأوعية القمية. ويمكن أن يؤدي نتح السائل إلى داخل المسافة الخلالية إلى وجود سائل في الشقوق وعلى طول المحيط الأفقي للساحتين الرئويتين



الشكل 1-5: مظهر ترسمي لأقسام القلب. ويمكن تمييز الخطوط على صورة صدر روتينية. A: صورة خلفية أمامية للصدر. B: صورة جانبية للصدر. Ao = الأبهر. LA = الأذينة اليسرى. LV = البطين الأيسر. PA = الشريان الرئوي. RA = الأذينة اليمنى. RV = البطين الأيمن.

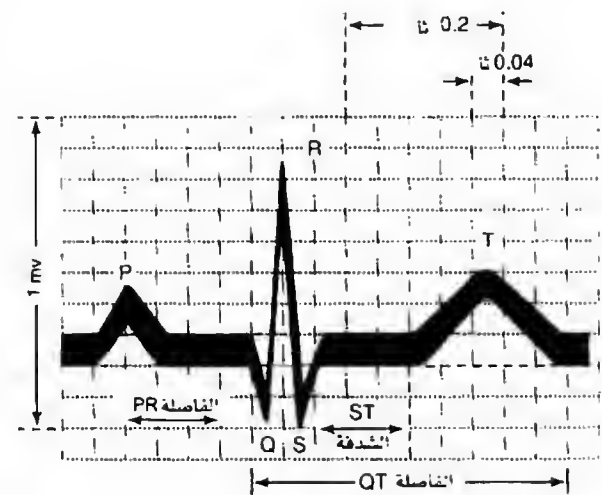
سطح ECG يسمى المركب QRS. يشير الانحراف للأسفل الأول من هذا المعقد إلى الموجة Q. في حين أن الانحراف للأعلى الثاني يشير إلى الموجة R. ويشير الانحراف للأسفل التالي إلى الموجة S. وقد نجد لدى بعض الأشخاص انحراف ثاني للأعلى بعد الموجة S يعرف باسم الموجة P الأولية (P'). وتبلغ المدة المعتادة للمركب QRS أقل من 0.10 ثانية. وعادة ما تكون المركبات التي تتجاوز مدتها 0.12 ثانية تالية لبعض أشكال تأخر النقل بين البطيني.

تشير الشدة متساوية الكهربائية بعد المركب QRS إلى الشدة ST وهي تعكس فترة قصيرة تكون فيها بعض الفعالية القلبية ضمن القلب. ويكون الاتصال بين نهاية المركب QRS وبداية الشدة ST هو المفصل J. ويبرز انحراف للأعلى بعد الشدة ST هو الموجة T التي تشير إلى عودة الاستقطاب البطيني. وتقاس الفاصلة QT من بداية المركب QRS وحتى نهاية الموجة T. وتشير إلى مدة زوال الاستقطاب البطيني وعودته. وتبديل الفاصلة QT مع تبدلات النظم القلبي. وتكون ضمن المجال الطبيعي 0.35-0.44 ثانية عند وجود نظم قلبي طبيعي يتراوح بين 60-100 ضربة/د. أما في حالات النظم القلبي الذي يكون خارج هذا المجال، يمكن حساب الفاصلة QT من المعادلة:  $QT = QTC$  (ثانية) / (الفاصلة R-R ( 2/1 (ثانية)). ولدى بعض الأشخاص. قد تلاحظ موجة U منخفضة السعة بعد الموجة T. وما تزال سببها غير معروفة.

يتألف تخطيط القلب الكهربائي القياسي من 12 اتجاه. وهي 6 اتجاهات للأطراف (I و II و III و aVR و aVL و aVF) و 6 اتجاهات صدرية أو حول قلبية (V1 حتى V6). وتشير الفعالية الكهربائية المسجلة على كل اتجاه إلى جهة وسعة القوة الكهربائية كما تشاهد من موضع هذا الاتجاه بشكل خاص. وتظهر الفعالية الكهربائية المتوجهة نحو اتجاه معين بانحراف للأعلى. في حين تظهر النبضة الكهربائية المبتعدة عن اتجاه ما بانحراف للأسفل. ورغم أن

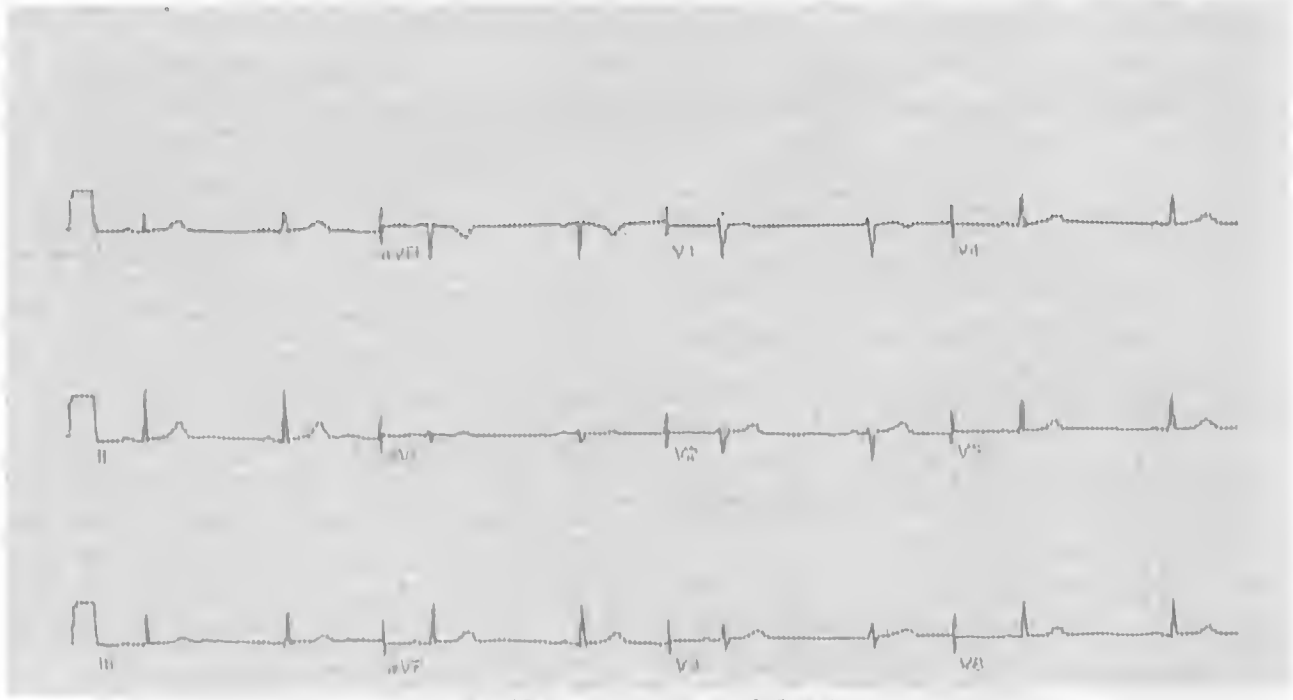
وتشير الفاصلة PR التي تتجاوز 0.20 ثانية إلى حصار العقدة الأذينية البطينية.

حالمًا تنتقل موجة نزع الاستقطاب عبر العقدة الأذينية البطينية، يتم نزع استقطاب النسيج العضلي القلبي البطيني وفق تسلسل أربع أطوار. في البدء. يتم نزع استقطاب الحاجز بين البطينين من الأيسر إلى الأيمن. يتلو ذلك نزع استقطاب البطين الأيمن والجدار السفلي من البطين الأيسر. ومن ثم قمة القلب والأقسام المركزية من البطين الأيسر. وأخيراً يتم نزع استقطاب قاعدة والجدار الخلفي للبطين الأيسر. يؤدي نزع الاستقطاب البطيني إلى مركب عالي السعة على



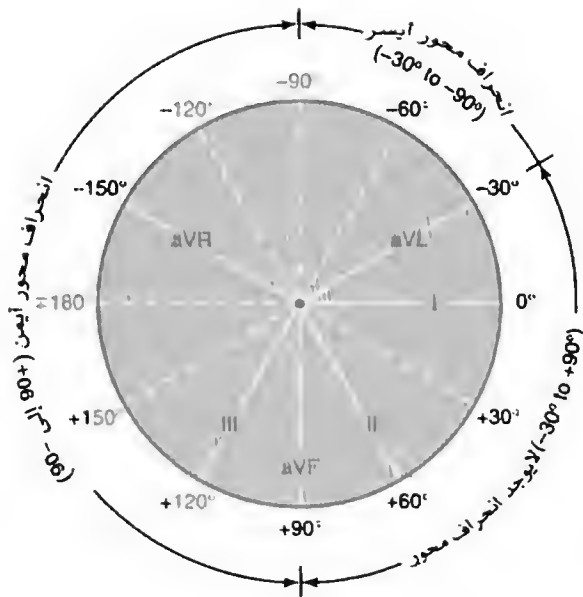
الشكل 2-5: مركب تخطيط القلب الطبيعي ECG مع تعليم الموجات والفواصل.





الشكل 3-5: تخطيط القلب الطبيعي ذو 12 اتجاه

الاتجاه العام للفعالية الكهربائية يمكن تحديده من قبل أي موجة موصوفة سابقاً. إلا أن محور QRS الوسطي يعتبر الأكثر فائدة سريرياً ويمكن تحديده بفحص الاتجاهات الستة للأطراف، ويشير الشكل 4-5 إلى مثلث اينتهوفن وقطبية كل من الاتجاهات الستة للأطراف بالنسبة لـ ECG القياسي. توضع المساري الجلدية على كلا الذراعين والساقين مع قيام الساق اليمنى بدور الأرض. وتكون الاتجاهات I و II و III اتجاهات ثنائية القطب وتعكس الفعالية الكهربائية بين اتجاهين. حيث يمسك الاتجاه I الفعالية بين الكهربائية بين الذراعين اليمنى واليسرى (الذراع اليسرى إيجابية)، والاتجاه II بين الذراع اليمنى والساق اليسرى (الساق اليسرى إيجابي)، والاتجاه III بين الذراع اليسرى والساق اليسرى (الساق اليسرى إيجابي). وتشير الاتجاهات aVR و aVL و aVF إلى الاتجاهات الإضافية. ومع هذه الاتجاهات، سوف يكون المركب QRS إيجابياً أو ذو انحراف مسيطر للأعلى عندما تكون القوة الكهربائية موجهة نحو الذراع اليمنى بالنسبة لـ aVR ونحو الذراع اليسرى بالنسبة لـ aVL ونحو القدم اليسرى بالنسبة لـ aVF، تقوم هذه الاتجاهات الستة بتشكيل مستوى جيهي سداسي المحاور مع فواصل قوسية بدرجة -30. يتراوح محور QRS الطبيعي من -30 حتى +90. ويشير المحور الذي يكون أكثر سلبية من -30 إلى انحراف محور أيسر في حين أن المحور الذي يكون أكثر إيجابية من +90 يشير إلى انحراف محور أيمن. وبشكل عام، يشير مركب QRS إيجابي في الاتجاهات I و aVF إلى محور QRS طبيعي بين الدرجة 0 و 90.



الشكل 4-5: مخطط مرجعي سداسي المحاور لتحديد محور المستوى الجيهي. وتظهر القيم الشاذة لانحراف المحور QRS الأيمن والأيسر.

يتم وضع الاتجاهات حول القلبية الستة (V1 حتى V6) على جدار الصدر الأمامي. وتؤدي الفعالية الكهربائية المتوجهة نحو هذه الاتجاهات إلى انحراف إيجابي على مخطط ECG. وتكون الاتجاهات V1 و V2 هي الأقرب إلى البطين الأيمن والحاجز بين البطينين. في حين أن الاتجاهات V5 و V6 تكون الأقرب عادة إلى الجدران الأمامية

محور أيمن. ولدى مرضى ارتفاع التوتر الرئوي المزمن (كما في الداء الرئوي المزمن) قد نجد تشاركاً بين شذوذات على ECG تعكس إمرضية في الجانب الأيمن وتتضمن شذوذات أذينة يمينى. فرط نمو بطيئى أيمن، انحراف محور أيمن. وقد تشير تبدلات ECG لدى مرضى الصمة الرئوية الحادة إلى إجهاد بطين أيمن وتتضمن انحراف محور أيمن وحصار جزئى أو تام لفرع الحزمة الأيمن وموجات S في I و II و III، وانقلاب الموجة T في VI حتى V3.

#### حالات تأخير النقل داخل البطينات:

يتألف جهاز النقل البطيني من فرعين أساسيين اثنين هما الحزمة اليمنى واليسرى. وتنقسم الحزمة اليسرى أيضاً إلى حزمتين فرعيتين أمامية وخلفية. ويمكن أن يحصل حصار النقل في أي من هاتين الحزمتين الرئيسيتين أو الفرعيتين (الجدول 2-5).

يؤدي حصار الحزمة الفرعية إلى تبدل في تسلسل التنفيع البطيني لكنه لا يزيد من زمن النقل الكلي (تبقى مدة QRS  $0.010 <$  ثانية). يعتبر حصار الحزمة الفرعية الأمامية اليسرى من الشذوذات الشائعة نسبياً على ECG وكثيراً ما يترافق مع حصار حزمة يمينى. يشاهد شذوذ النقل هذا عندما يكون هنالك انحراف محور أيسر شديد (أقل من -45 درجة). وتكون الموجة R أكبر من الموجة Q في الاتجاه I و aVL، وتكون الموجة S أكبر من الموجة R في الاتجاهات II و III و aVF. يعتبر حصار الحزمة الفرعية الخلفية حالة نادرة لكنه

#### الجدول 2-5: تظاهرات ECG لحالات حصار الحزمة والحزمة الفرعية

حصار الحزمة الفرعية الأمامية اليسرى:

مدة QRS أصغر أو تساوي 0.1 ثانية

انحراف محور أيسر (أكثر سلبية من -45 درجة).

نمط rS في الاتجاهات II و III و aVF.

نمط qR في الاتجاهات I و aVL.

حصار الحزمة الفرعية الخلفية اليسرى:

مدة QRS أصغر أو تساوي 0.1 ثانية

انحراف محور أيمن (+90 درجة أو أكثر)

نمط qR في الاتجاهات II و III و aVF.

نمط rS في الاتجاهات I و aVL.

استبعاد جميع الأسباب الأخرى لانحراف المحاور الأيمن (داء رئوي

انسدادى مزمن. فرط نمو بطيئى أيمن).

حصار فرع الحزمة الأيسر:

مدة QRS أكثر أو تساوي 0.12 ثانية

موجات P واسعة، متناقلة أو مثلمة في الاتجاهات الجانبية (I, aVL, V5, V6).

نمط QS أو rS في اتجاهات حوالي القلب الأمامية

موجة ST-T تتجه معاكسة لاتجاه QRS النهائي.

حصار فرع الحزمة الأيمن:

مدة QRS أكثر أو تساوي 0.12 ثانية

موجة R كبيرة في الاتجاه V1 (rsR')

موجة S انتهائية عميقة في V6.

موجات Q حاجزية طبيعية

موجات T منقلبة في V1 و V2.

والأمامية الجانبية للبطين الأيسر. في الحالة العادية، تكون هنالك موجة R صغيرة على الاتجاه VI تعكس نزع الاستقطاب الحاجزي وموجة S عميقة تعكس سيطرة تفعيل البطين الأيسر. ومن V1 إلى V6، تصبح الموجات R أكبر (والموجات S أصغر) بسبب أن القوى المسيطرة الموجهة في هذه الاتجاهات تنشأ من البطين الأيسر.

#### أنماط شاذة لـ ECG:

##### شذوذات الحجرات والضخامة البطينية:

تكون الموجة P نحو الأعلى عادة في الاتجاهات I و II و F، ومقلوبة في aVR، وشائبة الطور في VI. ويتميز الاضطراب في الأذينة اليسرى (يعرف بأنه ضخامة أو فرط نمو أو زيادة جهد الجدار) بموجة P عريضة في II (أكبر أو تساوي 0.12 ثانية) ومكون انتهائي مقلوب بشكل عميق في VI. ويظهر اضطراب الأذينة اليمنى عندما تكون الموجات في اتجاهات الأطراف مؤنفة وذات ارتفاع 2.5 مم أو أكثر.

قد يؤدي فرط نمو البطين الأيسر إلى زيادة فولتاج QRS، وتوسع بسيط في مركب QRS، وانحراف داخلي متأخر، وانحراف محور أيسر، وشذوذات في الشدقات ST-T. وهنالك العديد من المعايير المختلفة ذات حسلية ونوعية متبدلة لكشف فرط نمو البطين الأيسر. ويظهر أكثر هذه المعايير استخداماً في الجدول 1-5.

يتميز فرط نمو البطين الأيمن بموجات R طويلة في VI حتى V3، وموجات S عميقة في الاتجاهات I و aVL و V5 و V6، مع انحراف

#### الجدول 1-5: تظاهرات ECG للشذوذات الأذينية وفرط النمو البطيني

شذوذات الأذينة اليسرى:

مدة الموجة P أكثر أو تساوي 0.12 ثانية

موجة P مثلمة متناقلة في الاتجاه I و II.

موجة P شائبة الطور في VI مع مكون انتهائي سلبي واسع عميق.

شذوذات الأذينة اليمنى:

مدة الموجة P أقل أو تساوي 0.11 ثانية

موجات P طويلة مؤنفة أكثر أو تساوي 2.5 مم في الاتجاهات II و III و aVF

فرط نمو البطين الأيسر:

معايير الفولتاج:

موجة R في aVL أكبر أو تساوي 12 ملم

موجة R في I أكبر أو تساوي 15 ملم

موجة S في V1 أو V2 + موجة R في V5 أو V6 أكبر أو تساوي 35 ملم

هبوط الشدقات ST مع موجات T مقلوبة في الاتجاهات الجانبية

انحراف محور أيسر

مدة QRS أكبر أو تساوي 0.09 ثانية

ضخامة أذينة يسرى

فرط نمو البطين الأيمن:

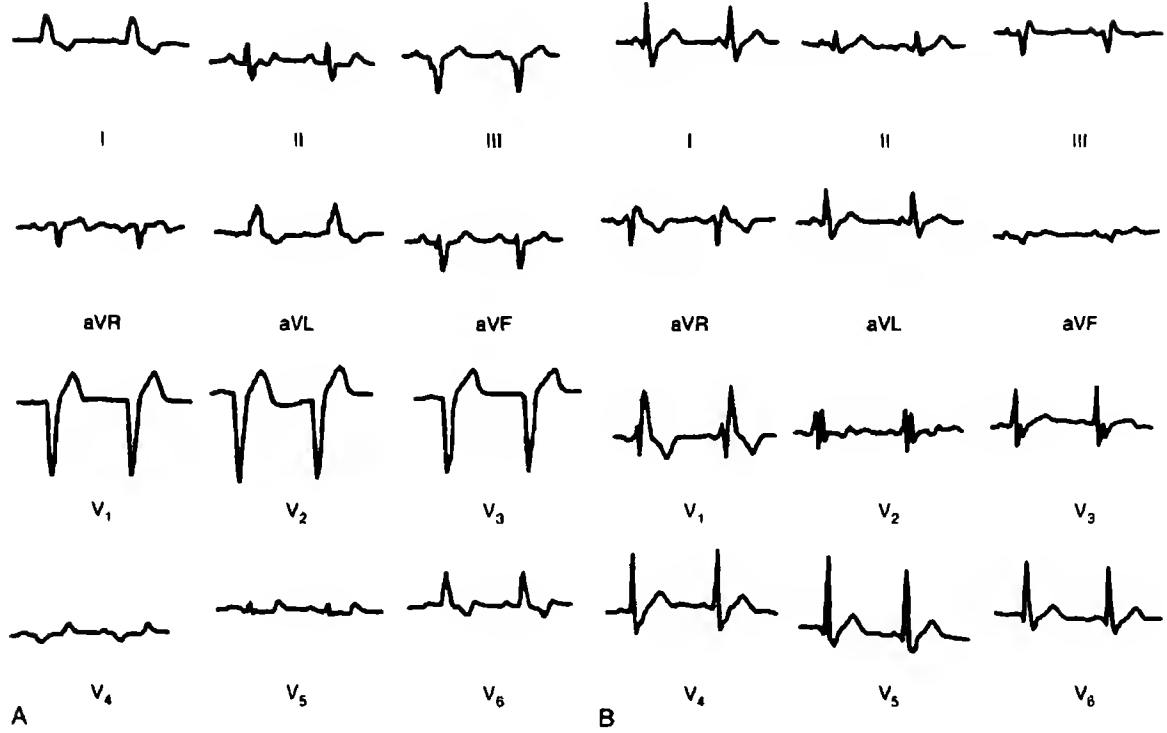
موجات R طويلة فوق حوالي القلب الأيمن (نسبة R/S في الاتجاه VI

$1.0 >$ )

انحراف محور أيمن

هبوط الشدقات ST مع موجات T مقلوبة في الاتجاهات V1-V3

مدة QRS طبيعية (إذا لم يكن هنالك حصار فرع حزمة أيمن)



الشكل 5-5: A: حصار فرع الحزمة الأيسر. B: حصار فرع الحزمة الأيمن. تظهر خلاصة المعايير لحصار فرع الحزمة في الجدول 5-2.

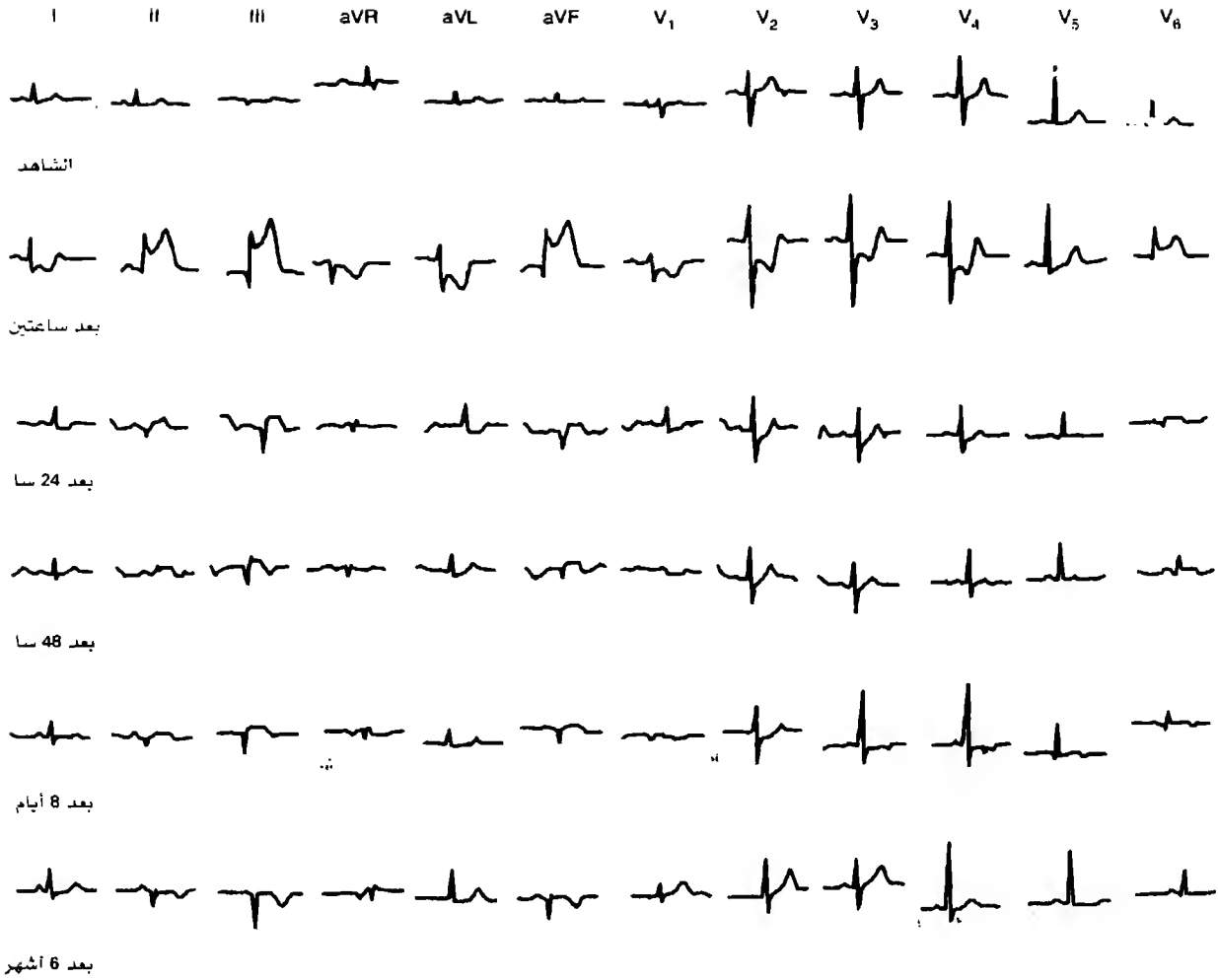
دائماً (تقريباً) إلى وجود داء مستبطن في العضلة القلبية. وفي حصار فرع الحزمة الأيمن، يتم نزع استقطاب الحاجز بين البطينين بشكل طبيعي من الأيسر إلى الأيمن، لذلك يبقى انحراف QRS الأصلي دون تغيير. وبالتالي، قد تكون هنالك العديد من شذوذات ECG غير مفسرة (مثل موجة Q الخاصة باحتشاء العضلة القلبية). بعد تفعيل الحاجز، يزال استقطاب البطين الأيسر. ومن ثم البطين الأيمن. يتميز ECG بوجود مركب QRS عريض، موجة R' كبيرة في الاتجاه V1 (rsR'). وموجات S عميقة في I و aVL و V6 مشيرة إلى تأخر تفعيل البطين الأيمن (الشكل 5-5). ورغم أن حصار فرع الحزمة الأيمن قد يكون مترافقاً مع داء قلبي مستبطن، لكنه قد يكون موجوداً أيضاً كمتغير طبيعي.

#### نقص تروية واحتشاء العضلة القلبية:

قد يترافق نقص تروية ischemia واحتشاء infarction العضلة القلبية myocardial مع اضطرابات في الشدفة ST والموجة T، والمركب QRS. يؤثر نقص التروية القلبية بشكل أساسي على عود استقطاب العضلة القلبية وغالباً ما يترافق مع تسطح أو انحراف للأسفل للشدفة ST وانقلاب الموجة T. قد تكون هذه التبدلات عابرة، تحدث خلال فترة الخناق أو اختبار الجهد القلبي. وقد تستمر لفترة طويلة في سياق الخناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية. يعتبر انقلاب الموجة T دون انخفاض الشدفة ST موجودات غير نموذجية ويجب ربطها مع السير السريري. ويشير ارتفاع الشدفة ST الموضع إلى أذية

يترافق مع انحراف محور أيمن ( $> 90$  درجة)، وموجة Q صغيرة في الاتجاهات II و III و aVF. وموجات R صغيرة في I و aVL، إن الموجودات التخطيطية المترافقة مع حصار الحزمة الفرعية يمكن أن تختلط مع احتشاء العضلة القلبية. على سبيل المثال، في حصار الحزمة الفرعية الأمامية اليسرى، يمكن للانحراف المسيطر في QS في الاتجاهات V1 و V2 أن يشابه احتشاء العضلة القلبية الأمامي الحاجزي. كما أن الانحراف rS في الاتجاهات II و III و aVF أن يختلط مع احتشاء العضلة القلبية السفلي. وبشكل مشابه، يمكن للانحراف rS في الاتجاهين I و aVL في حصار الحزمة الفرعية الخلفية اليسرى أن يختلط مع احتشاء جانبي عالي. ويعتبر وجود شذفات ST والموجات T الشاذة مع الموجات Q المرضية (انظر لاحقاً) مفيداً في تمييز احتشاء العضلة القلبية عن حصار الحزمة الفرعية.

في حصار فرع الحزمة الأيسر. يسير نزع الاستقطاب نحو الأسفل في الحزمة اليمنى. عبر الحاجز بين البطينين من الأيمن إلى الأيسر، ومن ثم نحو البطين الأيسر. وتتضمن الموجودات التخطيطية المميزة مركب QRS عريض (أكبر أو يساوي 0.12 ثانية)، وموجة P واسعة في الاتجاهات I، aVL، V5، V6. وموجة QS عميقة في الاتجاهات V1 و V2، وانخفاض ST مع انقلاب T معاكس لانحراف QRS (الشكل 5-5). ومع أخذ التسلسل غير الطبيعي للتفعيل البطيني في حصار فرع الحزمة الأيسر بعين الاعتبار، قد تكون هنالك العديد من شذوذات ECG غير مفسرة (مثل موجة Q الخاصة باحتشاء العضلة القلبية وفراط نمو البطين الأيسر). إلا أن حصار فرع الحزمة الأيسر يشير



الشكل 5-6: تبدلات تطورية في احتشاء عضلة قلبية سفلي خلفي. يظهر مخطط الشاهد طبيعياً. يشير المخطط بعد ساعتين من بدء الألم الصدري إلى تطور موجات Q باكرت وارتفاع واضح في الشدة ST. وموجات T حادة بشكل مفرط في الاتجاهات II و III و aVF. كذلك هناك موجة R كبيرة وانخفاض الشدة ST وموجات ST سلبية في الاتجاهات V1 و V2. وتعتبر هذه التبدلات تبدلات باكرة تشير إلى احتشاء عضلة قلبية سفلي خلفي حاد. يشير المخطط بعد 24 ساعة تبدلات متزايدة. في الاتجاهات II و III و aVF تكون الموجة Q كبيرة. وتعود الشدات ST تقريباً إلى الطبيعي. وتبدأ الموجة T بالانقلاب. وفي الاتجاهات V1 و V2 تتجاوز مدة الموجة R حوالي 0.04 ثانية. وتنخفض الشدة ST. وترتفع الموجة T. (في هذا المثال. تمتد التبدلات التخطيطية للإصابة الخلفية بعد V2. وفي العادة يصاب فقط V1 و V2). وتحدث تبدلات صغرى فقط في المخطط بعد 8 أيام. أخيراً. بعد 6 شهور يظهر التخطيط موجات Q كبيرة وشفة ST متساوية الكهربائية وموجات T منقلبة في الاتجاهات II و III و aVF وموجات R كبيرة وشفة ST متساوية الكهربائية وموجات T للأعلى في الاتجاهات V1 و V2. مشيرة إلى احتشاء عضلة قلبية سفلي خلفي "قديم".

يعتبر وجود الموجة Q أحد المعايير التشخيصية المستخدمة في تأكيد احتشاء عضلة قلبية. لا يكون النسيج العضلي القلبي المصاب بالاحتشاء قادراً على نقل الفعالية الكهربائية. ولذلك. تتوجه القوة الكهربائية مباشرة بعيداً عن المسرى السطحي المغطي للمنطقة المصابة. مما يؤدي إلى ظهور الموجة Q على سطح ECG. وبالتالي يمكن تحديد موضع منطقة الاحتشاء عبر معرفة أية منطقة من العضلة القلبية يعكسها كل اتجاه على التخطيط (الجدول 3-5). تتميز موجة Q مرضية بمدة زمنية أكبر أو تساوي 0.04 ثانية و/أو عمق يساوي ربع أو أكثر من ارتفاع الموجة R الموافقة.

عضلية قلبية أكثر شدة وغالباً ما يكون مرافقاً لاحتشاء العضلة القلبية الحاد (الشكل 5-6). قد يكون خناق تشنج الأوعية أو خناق برينزيميتال مترافقاً مع ارتفاع عكوس في الشدة ST دون احتشاء عضلة قلبية. وقد يحدث ارتفاع ST في حالات أخرى غير مرتبطة بنقص التروية الحاد أو الاحتشاء. إن وجود ارتفاع مستمر موضع في الشدة ST في نفس الاتجاهات مع موجات Q مرضية يتوافق مع أم دم بطينية. يترافق التهاب التامور الحاد مع ارتفاع منتشر في ST وإنخفاض PR. ويعتبر ارتفاع المفصل J المنتشر بشكل مرافق لتقرب الشدات ST للأعلى متغيراً طبيعياً شائع الحدوث عن الشباب الصغار.

الجدول 5-3: تحديد موضع احتشاء العضلة القلبية بال ECG

| موضع الاحتشاء             | الاتجاهات التي تظهر تغيرات ECG بدئية                    | الأوعية <sup>(1)</sup> التي يحتمل إصابتها |
|---------------------------|---|---|
| سفلي                      | II و III و aVF  | RCA                                       |
| حاجزي                     | V1 و V2   | LAD                                       |
| أمامي                     | V3 و V4   | LAD                                       |
| أمامي حاجزي               | V1 حتى V4   | LAD                                       |
| أمامي ممتد                | I و aVL و V1 حتى V6                                     | LAD                                       |
| جانبي                     | I و aVL و V5 حتى V6                                     | CIRC                                      |
| جانبي عالي                | I و aVL   | CIRC                                      |
| خلفي <sup>(2)</sup>       | R مسيطرة في V1  | RCA أو CIRC                               |
| بطيني أيمن <sup>(3)</sup> | ارتفاع ST، V1 و بشكل أكثر نوعية V4R في سياق احتشاء سفلي | RCA                                       |

(1) هذا تعميم، هنالك متغيرات تحدث

(2) عادة مترافقاً مع احتشاء سفلي أو جانبي

(3) عادة مترافقاً مع احتشاء سفلي

CIRC = الشريان المعطوف، LAD = الشريان الإكليلي الأمامي النازل الأيسر، RCA = الشريان الإكليلي الأيمن.

لدى مرضى ذوي أعراض متقطعة أو نادرة، يمكن لنتيجة التسجيل (الذي يتردى لعدة أسابيع) أن تفيد في تمييز اضطراب النظم، بتشكيل الجهاز الأبسط من مراقب صغير محمول باليد يتم تطبيقه على جدار الصدر عندما تحدث الأعراض. يتم تسجيل ECG ومن ثم يتم نقله تليفونياً إلى مركز مراقبة لتحليله، هنالك نظام أكثر حرفية يتم فيه استخدام مسجل على المعصم يسمح بخزن مستمر لـ 4-5 دقائق من معلومات ECG من اتجاه واحد. عندما يتم تفعيل الجهاز من قبل المريض، يتم تسجيل معلومات ECG التي تسبق الحدث والتي تتلوه بحوالي 1-2 دقيقة وخزنها لمزيد من الدراسة. وفي كلا النمطين من الأجهزة، يجب أن يكون المريض قادراً فيزيائياً على تفعيل المسجل خلال النوبة لتسجيل معلومات ECG.

### اختبار الجهد:

يعتبر اختبار الجهد stress testing وسيلة غير جراحة هامة في تقييم المرضى المصابين أو المشكوك بإصابتهم بأفة شريانية إكليلية CAD. يتشكل الأساس النظري لهذا النمط من الاختبار من أنه خلال الجهد يكون هنالك زيادة في الحاجة للأكسجين في العضلات العاملة يجب أن تتوافق مع زيادة في معدل القلب والنتاج القلبي. ولدى مرضى CAD، لا يتوافق ازدياد حاجة العضلة القلبية للأكسجين مع زيادة في جريان الدم الإكليلي. ونتيجة، قد يحدث نقص تروية عضلية قلبية، مؤدياً إلى ألم صدري وتبدلات تخطيطية مميزة. إن هذه التبدلات المشاركة مع الاستجابة الهيموديناميكية للجهد يمكن أن تعطي معلومات تشخيصية وإنذارية لدى المريض القلبي. وتتضمن الاستطابات الأكثر شيوعاً لاختبار الجهد كلاً من تأكيد تشخيص CAD لدى مرضى الألم الصدري، وتقييم الإنذار والسعة الوظيفية لدى مرضى الخناق المستقر المزمن أو بعد احتشاء عضلة قلبية، وفي تقييم اللانظميات المحدثة بالجهد، وتقييم نقص التروية بعد عمليات إعادة التوعية revascularization.

يتم إجراء الشكل الأكثر شيوعاً من اختبار الجهد عبر إجراء تخطيط مستمر للقلب أثناء مشي المريض على بساط متحرك، ومع كل زيادة مرحلة، تزداد سرعة وميلان البساط، وبالتالي يزداد مقدار

لا تؤدي جميع احتشاءات العضلة القلبية إلى تشكيل موجات Q. كما أن موجات R صغيرة يمكن أن تعود بعد عدة أسابيع أو أشهر من احتشاء عضلة قلبية.

هنالك موجات Q شاذة، أو احتشاء كاذب pseudo infarction قد تشاهد في أفة قلبية غير نقص التروية، مثل الإصابة الشوانية القلبية والساركويد، واعتلال العضلة القلبية مجهول السبب أو الضخامي، والتهاب العضلة القلبية، والداء الرئوي المزمن.

### شذوذات الشدة ST والموجة T:

هنالك عدد من الأدوية والشذوذات الاستقلابية يمكن أن تؤثر على الشدة ST والموجة T (الشكل 5-7). قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى موجات U مسيطرة في الاتجاهات أمام القلبية مع تطاول الفاصلة QT في حين أن فرط بوتاسيوم الدم يؤدي أحياناً إلى موجات T مؤنفة طويلة، إن نقص كالسيوم الدم يسبب بشكل نموذجي تطاولاً في الفاصلة QT، في حين أن فرط كالسيوم الدم يؤدي إلى تقاصر هذه الفاصلة. يؤدي دواء الديجوكسين شائع الاستعمال القلبي إلى انخفاض منتشر في الشدة ST، هنالك اضطرابات صفري أو غير نوعية في الشدة ST والموجة T يمكن أن تكون موجودة دون أي سبب واضح، وفي هذه الحالات، يجب على الطبيب أن يحدد قيمة وأهمية هذه الاضطرابات بناءً على السير السريري.

### تسجيل ECG المتقل طويل الأمد:

يعتبر تخطيط القلب الكهربائي المتقل ambulatory (مراقبة هولتر) طريقة غير جراحة تستعمل بشكل واسع في تقييم اللانظميات القلبية واضطرابات النقل خلال فترة ممتدة من الزمن. وكذلك لكشف اضطرابات كهربائية وجيزة أو عابرة، في هذه الطريقة يتم حفظ معلومات ECG من مسريين أو ثلاث مساري سطحية على شريط تسجيل يرتديه المريض لفترة لا تقل عن 24-48 ساعة. يحتوي التسجيل على علامات للزمن وعلامات للحدث المرتبط بالمريض بحيث يتم ربط أي شذوذات حاصلة في ECG مع أعراض المريض أو وقت الحدوث. بعد ذلك يتم طباعة هذه المعلومات على ورق ECG قياسي للزمن الحقيقي لكي تتم مراجعتها.

|  |   |                               |
|--|---|-------------------------------|
|  | خفيف إلى معتدل (K = 5-7 ميلي مكافئ/ل)   | طبيعي<br>فرط بوتاسيوم الدم    |
|  | موجة T عالية مؤنفة بشكل متناظر مع قاعدة ضيقة  |                               |
|  | أكثر شدة (K = 8-11 ميلي مكافئ):   |                               |
|  | توسع QRS، تطاول الشدة PR إصفاء الموجة P، يصبح ECG مشابهاً لموجة جيبيه في الحالات الشديدة                                |                               |
|  | تزل ST للأسفل   | نقص بوتاسيوم الدم             |
|  | تسطح T  |                               |
|  | موجة U إيجابية كبيرة  |                               |
|  | تقاصر الفاصلة QT ويسبب تقاصر الشدة ST.  | فرط كلس الدم                  |
|  | تطاول الفاصلة QT ويسبب تطاول الشدة ST، أمد الموجة T طبيعي.  | نقص كلس الدم                  |
|  | موجات J، ارتفاع النقطة J مع ارتفاع مميز في الشدة ST المبكرة، تباطؤ نظم، ارتفاعات على الخط القاعدي بسبب وجود رجفة غالباً | نقص الحرارة                   |
|  | هبوط الشدة ST، تسطح أو انقلاب الموجة T  | الديجيتال                     |
|  | تقاصر الفاصلة QT، زيادة سعة الموجة U.   |                               |
|  | تطاول الفاصلة QT.   | الفوانيدنيات                  |
|  | بشكل رتيبي ناجمة عن   | بروكاتين أميد                 |
|  | تطاول أمد الموجة T  | ديزوبيراميد                   |
|  | مع تسطحها أو انقلابها   | فينوتيازينات                  |
|  | تطاول QRS، زيادة السعة الموجة V   | مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة |
|  | موجة T منتشرة، واسعة.   | حدثية في الجملة العصبية       |
|  | مقلوبة بشكل عميق مع تطاول QT.   | المركزية (نزف داخل القحف)     |

الشكل 5-7: التأثيرات الاستقلابية والدوائية على تخطيط القلب الكهربائي.

ومعايير ECG المستخدمة لتعريف إيجابية الاختبار. وتكون الدقة التشخيصية للاختبار أفضل لدى مرضى الخطورة المعتدلة لـ CAD (30-70%) وعندما تكون التبدلات التخطيطية لنقص التروية مترافقة مع ألم صدري أثناء الاختبار. في حين يكون اختبار الجهد أقل فائدة في تشخيص CAD لدى مريض يتظاهر بأعراض كلاسيكية للحناء لأن إيجابية الاختبار لن تزيد بشكل واضح في احتمالية حدوث CAD بعد الاختبار. كما أن سلبية الاختبار سوف تعكس غالباً نتيجة سلبية كاذبة. وبالتالي، قد لا يكون اختبار الجهد مفيداً تشخيصياً لدى مرضى صغار السن مصابين بألم صدري غير نموذجي، أخذين بعين الاعتبار أن النتيجة الشاذة للاختبار غالباً ما تعكس إيجابية كاذبة ولن تزيد بشكل واضح من احتمالية حدوث CAD بعد الاختبار.

تتظاهر الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية للجهد بزيادة في معدل القلب والضغط الشرياني الانقباضي والانقباضي. ويحافظ ECG على قطبية طبيعية للموجة T، كما تبقى الشدة ST بدون تغيير أو تعود مباشرة إلى الخط القاعدي إذا انخفضت. في حين تعرف الاستجابة التخطيطية ناقصة التروية للجهد بـ (1) هبوط 1.5 ملم في ST مائل للأعلى يقاس بعد 0.08 ثانية من النقطة J، أو (2) هبوط أفقي ملم على الأقل في ST، أو (3) هبوط ملم في ST مائل للأسفل يقاس عند النقطة J. ومع أخذ المقدار الكبير من التشويش في الـ ECG

الجهد الذي يجريه المريض. يتم إجراء اختبار الجهد أيضاً باستخدام دراجة أو مقياس للجهد العضلي ergometer على الذراع. ويعتبر اختبار الجهد كافياً إذا وصل المريض إلى 85% من الحد الأعظمي لمعدل القلب، والذي يساوي 220 - عمر المريض. وتتضمن استجابات إيقاف الاختبار كلاً من الوصول إلى معدل قلبي كافي، وحدث خناق يزداد سوءاً خلال الجهد، وظهور تبدلات تخطيطية واضحة أو منتشرة لنقص التروية أو لانظمية مميزة أو هبوط الضغط الشرياني. يمكن أن تتحسن الدقة التشخيصية لاختبار الجهد عند تلازمه مع تصوير القلب بالإيكو أو النظائر المشعة. أما مضادات استطباب اختبار الجهد فهي الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية الحاد وارتفاع الضغط الشرياني غير المسيطر عليه بشكل جيد، والتضييق الأبهرى الشديد وقصور القلب الاحتقاني المميز.

تعتمد الدقة التشخيصية لاختبار الجهد على احتمالية CAD قبل الاختبار لدى مريض ما وعلى حساسية ونوعية نتائج الاختبار ضمن تعداد المرضى. وهناك مظاهر سريرية تكون أكثر فائدة في التنبؤ بداء إكليلي هام على التصوير الوعائي قبل اختبار الجهد وتتضمن العمر المتقدم والجنس الذكري ووجود ألم صدري خنقي نموذجي (مقابل اللا نموذجي). وتتحدد دقة اختبار الجهد بالحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية، والتي تعتمد جميعها على التعداد الذي تتم دراسته

الصوتية كريات الدم الحمراء المتحركة، تتبدل الطاقة المنعكسة إلى المجس. وتنعكس سعة هذا التبدل (انحراف دوبلر) السرعة على مظهر تصوير القلب بالإيكو ويمكن استخدامها في تحديد كون الجريان الدموي طبيعي أو شاذ (الشكل 5-9). كذلك، يمكن تحويل سرعة دفقة معينة من الدم إلى ضغط باستخدام معادلة بيرنولي المعدلة ( $\Delta P = 4V^2$ ). ويسمح ذلك بتقييم معاملات الضغط عبر الدسامات أو بين الحجرات. ويسمح التصوير بالدوبلر الملون برؤية جريان الدم عبر القلب وذلك بتعيين لون لكريات الدم الحمراء اعتماداً على السرعة والاتجاه (الشكل 5-10). وبالإجماع، تم الاتفاق على أن الدم الذي يتحرك مبتعداً عن المجس يظهر بشكل ظلال زرقاء في حين أن الدم الذي يتحرك نحو المجس يظهر بلون أحمر. يعتبر التصوير بالدوبلر الملون مفيداً بشكل خاص في تمييز القصور الدسامي والتحويلة الشاذة لجريان الدم بين الحجرات.

يسمح تصوير القلب بالإيكو عبر المري (transesophageal (TEE) بإجراء تصوير ثنائي البعد ودوبلر للقلب عن طريق المري. وذلك عبر ابتلاع المريض لمنظار معدة يملك بلورة فوق الصوت على قمته. ومع أخذ القرب الكبير للمري إلى القلب بعين الاعتبار، يمكن أن نحصل على صور عالية الوضوح، خاصة للأذينة اليسرى وجهاز الدسام التاجي والأبهر. يعتبر تصوير القلب بالإيكو عبر المري مفيداً بشكل خاص في تشخيص تسليخ الأبهر والتهاب شغاف القلب وسوء وظيفة دسام صناعي وكثل الأذينة اليسرى.

### تصوير القلب النووي:

يسمح تصوير القلب بالنظائر المشعة radionuclide بتحديد كمي لحجم البطين الأيسر والوظيفة الانقباضية. بالإضافة إلى تروية العضلة القلبية. باستخدام تصوير البطين بالنظائر المشعة. يتم رسم كريات الدم الحمراء للمريض بمقدار صغير من عنصر فعال شعاعياً (عادة التكنيسيوم 99m). ويمكن تقييم وظيفة البطين الأيسر عبر إحدى طريقتين. بتقنية المرور الأول first-pass، يتم جمع الإشعاعات الصادرة عن كريات الدم الحمراء الموسومة عندما تمر في البدء عبر القلب بواسطة كاميرا غاما توضع فوق صدر المريض. أما في طريقة توازن الخروج gated equilibrium، فيتم السماح للعنصر بالوصول إلى توازن في التوزع عبر الحوض الدموي قبل بدء العد. تؤدي هذه الطريقة الثانية إلى تحسين وضوحية تصوير البطين. وفي كلتا الطريقتين، يمكن أن تكون كاميرا غاما مدخلاً ECG. مما يسمح بتحديد التعداد المشع الكلي في نهاية الانبساط EDC ونهاية الانقباض ESC. ومن ثم يتم حساب الجزء المقذوف للبطين الأيسر LVEF من:

$$LVEF = (EDC - ESAC) / EDC$$

عند جمع معلومات سينمائية عبر الدورة القلبية، يمكن عرض صورة كمبيوترية للقلب بشكل سينمائي، مما يسمح بتقييم حركية الجدار.

يتم عادة إجراء تصوير الإرواء القلبي بالمشاركة مع اختبار الجهد بالرياضة أو اختبار الجهد الدوائي. ويعتبر التاليوم-201 والتكنيسيوم 99m sestamibi النظائر المشعة الأكثر استخداماً ويتم حقنها مباشرة قبل نهاية اختبار الجهد.

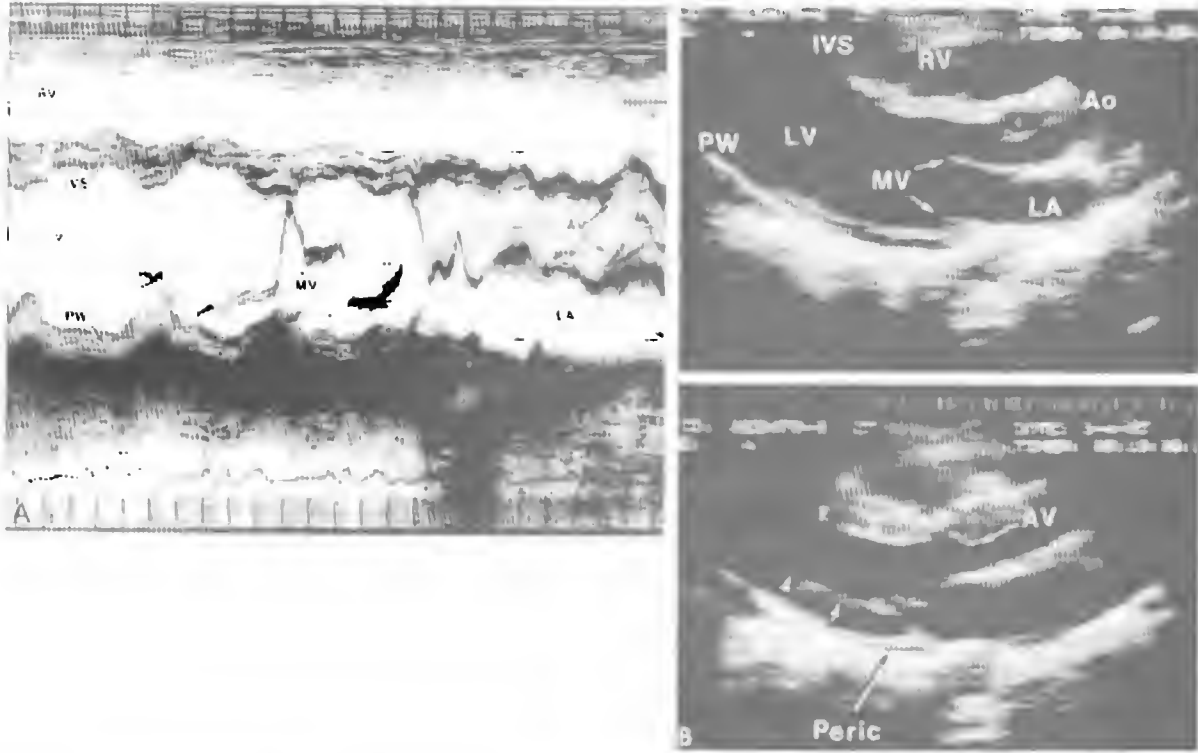
الذي قد يحدث مع الجهد بعين الاعتبار. يجب أن تكون هذه التبدلات موجودة في ثلاث مواضع من زوال الاستقطاب المتتابع على الأقل. هنالك موجودات أخرى تتوافق مع CAD أكثر شدة هي البدء الباكر لانخفاض ST (خلال 6 دقائق أو أقل) وهبوط واضح مائل للأسفل في ST (أقل أو يساوي 2مم) خاصة إذا كان موجوداً في أكثر من 5 اتجاهات، وتبدلات ST تدوم نحو الهجوع لأكثر من 5 دقائق، وفشل في زيادة الضغط الدموي الانقباضي إلى 120 ملم ز أو أكثر أو انخفاض مستمر بمقدار 0 ملم ز أو أقل تحت المستوى القاعدي.

لا يعتبر ECG مفيداً تشخيصياً عند وجود فرط نمو بطيني أيسر، أو حصار فرع حزمة أيسر، أو متلازمة وولف-باركنسون-وايت، أو معالجة مزمنة بالديجوكسين. وفي هذه الحالات، قد يكون تصوير القلب بالإيكو أو التصوير النووي ذي فائدة في إظهار علامات نقص التروية. وعند المرضى غير القادرين على إجراء الجهد، قد يظهر اختبار الجهد الدوائي مع تصوير العضلة القلبية حساسية ونوعية لكشف CAD تماثل التصوير باختبار الجهد. يؤدي الإعطاء الوريدي لمادة الديبيردامول والأدينوزين إلى تأثير موسع وعائي إكليلي يسبب زيادة في جريان الدم ضمن الشرايين الطبيعية دون تبدل مميز في الجريان ضمن الأوعية المريضة. ويمكن كشف عدم التجانس الناتج في الجريان الدموي بتقنيات التصوير النووي. ويتم تمييز المناطق من العضلة القلبية المرواة بأوعية مريضة. هنالك تقنية أخرى شائعة الاستعمال في تقييم نقص التروية هي تصوير القلب الجهد بالإيكو باستخدام الدوبوتامين. يعتبر الدوبوتامين عامل عضلي الانحياز يؤدي إلى زيادة حاجة العضلة القلبية للأوكسجين عبر زيادة معدل وتقلصية القلب. ويستخدم تصوير القلب بالإيكو في مراقبة نقص التروية. الذي يظهر بظهور اضطرابات جديدة في حركية الجدار أو زيادة سوء الاضطرابات الموجودة أثناء التسريب. كما يمكن تقييم حيوية العضلة القلبية في الشدافات الشاذة (الشدافات التي تكون ناقصة الحركية أو غير متحركة نسبة للخط القاعدي) عبر إظهار التحسن في سماكة الجدار مع الجرعة المنخفضة من الدوبوتامين.

### تصوير القلب بالإيكو:

يعتبر تصوير القلب بالإيكو echocardiography تقنية غير جراحة واسعة الاستخدام تستعمل فيها أمواج الصوت في تصوير البنى القلبية وتقييم جريان الدم. يتم إنتاج الأمواج فوق الصوتية عبر بلورات كهربيانية piezoelectric مجتمعة ضمن مجس transducer يوضع على جدار الصدر لدى المريض. ومع اختراق الأمواج الصوتية للبنى ذوات الخاصيات الصوتية المختلفة، تنعكس بعض الأمواج فوق الصوتية عائدة إلى المجس ويتم تسجيلها. تؤدي الأمواج فوق الصوتية التي يتم إرسالها من بلورة وحيدة إلى إعطاء صورة لمقطع رقيق في القلب (النمط M)، والذي يمكن متابعته خلال الزمن (الشكل 5-8). يتم إجراء التصوير ثنائي البعد عبر توجيه مدفع الأمواج فوق الصوتية عبر قوس 90 درجة عدة مرات في الثانية. ويستخدم هذا الشكل من تصوير القلب بالإيكو بشكل شائع في تقييم حجم القلب وبنيته ووظيفته.

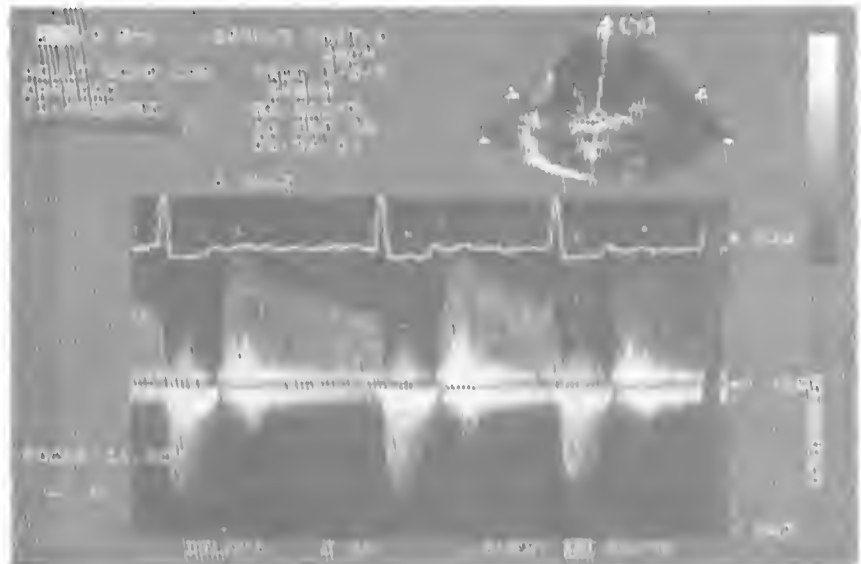
يسمح تصوير القلب بالإيكو دوبلر في تقييم كل من اتجاه وسرعة جريان الدم ضمن القلب والأوعية الكبيرة. عندما تخترق الأمواج فوق



الشكل 5-8: أقسام من تصوير القلب بالإيكو من النمط M (A) والنمط ثنائي البعد (B) الطبيعية. Ao = الأبهر. AV = الدسام الأبهري. IVS = الحاجز بين البطينين. LA = الأذينة اليسرى. LV = البطين الأيسر. MV = الدسام التاجي. Peric = التامور. PW = الجدار الخلفي للبطين الأيسر. RV = البطين الأيمن. تشير الأسهم البيضاء الأربع في الشكل B إلى شفاف البطين الأيسر.

(إعادة التوزيع). ويعتبر بقاء الضعف أثناء قمة الجهد والراحة (ضعف ثابت مستمر) دلالة على احتشاء عضلة قلبية أو ندبة. لكن، يمكن لدى المرضى الذين يظهر لديهم ضعف ثابت بعد 4 ساعات أن يظهر عند تكرار التصوير بالراحة بعد 24 ساعة أو بعد إعادة حقن مقدار صغير من العنصر المشع تحسناً في القنص. مما يشير إلى وجود عضلية قلبية حية لكنها مصابة بنقص تروية شديد.

يتم إجراء صورة بسيطة أو طبقية محوسبة (تصوير طبقي محوسب بالقذف أحادي الفوتون) للقلب من أجل إجراء دراسة كيفية بصرية بعد الجهد مباشرة وبعد 4 ساعات فيما بعد (صور متأخرة). في القلب الطبيعي، يتوزع النظير المشع بشكل متساوي عبر العضلة القلبية. أما لدى مرضى نقص التروية، تظهر منطقة موضوعة من نقص القنص بعد الجهد لكنها تمتلئ بشكل جزئي أو كامل على الراحة.



الشكل 5-9: مخطط دوبلر لمرضى مصاب بنضيق وقلس أبهري. تكون سرعة الجريان الانقباضي مرتبطة بشدة الانسداد.

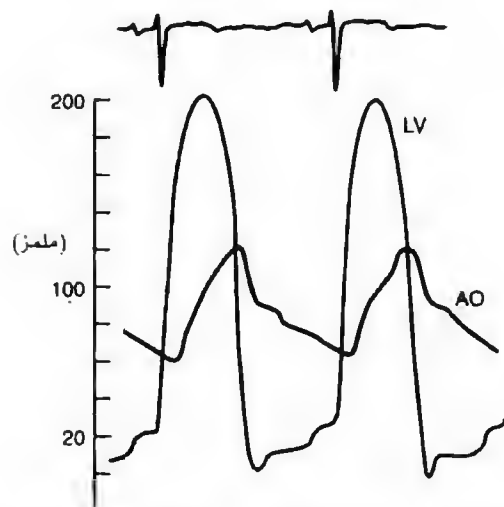




الشكل 5-10: تسجيل بالدوبلر الملون يظهر قلماً تاجياً لدى مريض مصاب بداء رئوي في الدسام التاجي. يظهر تدفق القلبي في الأذينة اليسرى (LA) باللون الأزرق لأن جريان الدم يتوجه مبتعداً عن المجس. LA=الأذينة اليسرى. LV=البطين الأيسر. RA=الأذينة اليمنى. RV=البطين الأيمن.

من الجهاز الوريدي الرئوي ويعرف باسم الضغط الإسفيني الشعري الرئوي pulmonary capillary wedge pressure. وبغياب أية أفة رئوية وريدية. يعكس الضغط الإسفيني الشعري الرئوي الضغط في الأذينة اليسرى. كما يعكس أيضاً الضغط في البطين الأيسر عند غياب أية أفة مميزة في الدسام التاجي. هنالك طريقة مباشرة في قياس ضغط امتلاء البطين الأيسر يتم فيها دفع قنطرة شريانية نحو داخل جوف البطين الأيسر. وباستخدام هاتين الطريقتين في الحصول على الضغوط داخل القلبية. يمكن تقييم أية حجرة في القلب مع تحديد الممالات عبر أي من الدسامات (الشكل 5-11).

يتم حساب النتاج القلبي بإحدى طريقتين شائعتي الاستعمال هما طريقة أكسجين Fick وتقنية المشعر الممدد indicator dilution. إن أساس طريقة Fick هي أن النسبة الكلية لفض أو تحرير مادة ما من



الشكل 5-11: منحنيات تخطيط القلب الكهربائي والضغط في البطين الأيسر LV والضغط الأبهرى AO لدى مريض مصاب بتضيق أبهرى. هنالك ممال للضغط عبر الدسام الأبهرى خلال الانقباض

يمكن مشاركة تصوير الإرواء القلبي أيضاً مع تحليل الصورة بالتوافق مع ECG من أجل السماح بالتقييم المرافق للإرواء والوظيفة البطينية. ولا يتم حساب الجزء المقذوف للبطين الأيسر فقط بهذه التقنية، بل يتم أيضاً مقارنة حركة الجدار الناحية مع الإرواء من أجل تحديد فيما إذا كان القسم سيئ التقلص من القلب هو قسم قابل للحياة.

### القنطرة القلبية:

تشكل القنطرة القلبية cardiac catheterization تقنية جراحة يتم فيها إدخال قناطر مملوءة بالسائل عبر الجلد إلى داخل الدوران الشرياني والوريدي. ويسمح ذلك بإجراء قياس مباشر للضغوط داخل القلبية وإشباع الأكسجين. ويمكن عند حقن مادة ظليلة رؤية الشرايين الإكليلية والحجرات القلبية والأوعية الكبيرة. تستطب القنطرة القلبية بشكل عام عندما يكون هنالك شك بوجود اضطراب قلبي يحتاج إلى التأكيد مع تحديد أهميته التشريحية والفيزيولوجية. وفي كثير من الأحيان يتم إجراء القنطرة بشكل سابق لبعض التداخلات المفيدة مثل تصنيع الشرايين الإكليلية (angioplasty) أو جراحة المجازات الإكليلية. أو جراحة الدسامات. وبالرغم من أن القنطرة القلبية تعتبر عادة إجراءً آمناً (نسبة الوفيات الكلية 0.1-0.2%). لكن هنالك بعض الاختلاطات المرافقة التي تحدث مثل الأذية الوعائية والقصور الكلوي والصدمة واحتشاء العضلة القلبية.

هنالك هدف هام يجب تحديده خلال إجراء القنطرة القلبية وهو ضغوط الإملاء ضمن القلب والأوعية الكبيرة. ويتم إجراء ذلك عبر استخدام قناطر مملوءة بالسائل تقوم بنقل الضغوط داخل القلبية إلى مجس يقوم بعرض موجة الضغط على مقياس للذبذبة oscilloscope. وخلال قنطرة الجانب الأيمن من القلب يتم قياس الضغوط ضمن الأذينة اليمنى والبطين الأيمن والشريان الرئوي بشكل روتيني بهذا الأسلوب. ويمكن دفع القنطرة بشكل إضافي حتى 'تنحسر' ضمن الشريان الرئوي القاصي. ينشأ الضغط المنقل المقاس في هذا الموضع

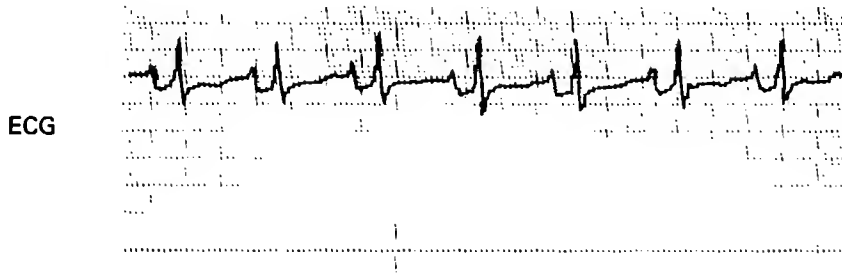
في عينة من الدم الشرياني والدم الوريدي المختلط (المحتوى الشرياني والوريدي للـ  $O_2$ ، بالترتيب، مقاسة بوحدة مل/ل). يتم التعبير عن النتاج القلبي بوحدة ل/د ومن ثم يتم تصحيحه على مساحة سطح الجسم (المشعر القلبي cardiac index). ويقع المقدار الطبيعي للمشعر القلبي ضمن مجال 2.6 - 4.12 ل/د/م<sup>2</sup>. يمكن قياس النتاج القلبي أيضاً بتقنية المشعر الممدد، والتي تستخدم المحلول الملحي النظامي البارد كمشعر في أغلب الأحيان. وعبر هذه الطريقة، يتم حقن المحلول الملحي النظامي البارد ضمن الدم ويتم مراقبة التبدل الناتج في الحرارة مع اتجاه الجريان للأسفل. يؤدي ذلك إلى إنشاء منحني يرتسم فيه التبدل في درجة الحرارة مع الزمن وتعكس المنطقة تحت المنحني النتاج القلبي.

قبل عضو ما تكون مساوية لنتاج الجريان الدموي إلى هذا العضو واختلاف التركيز لهذه المادة بين الدوران الشرياني والوريدي في هذا العضو. عند تطبيق هذه الطريقة على الرئتين، تكون المادة المتحررة ضمن الدم هي الأكسجين، وعند عدم وجود تحويلات داخل رئوية، يكون جريان الدم الرئوي مساوياً للجريان الدموي الجهازى أو النتاج القلبي. وبالتالي، يمكن تحديد النتاج القلبي من المعادلة التالية:

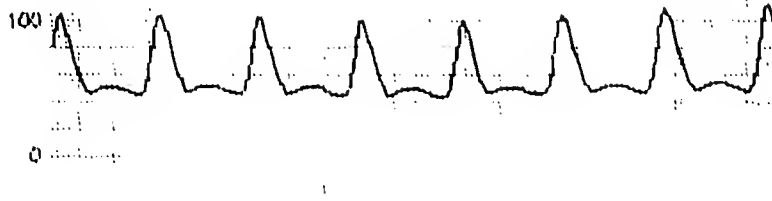
النتاج القلبي

$$= \text{استهلاك } O_2 / (\text{المحتوى الشرياني للـ } O_2 - \text{المحتوى الوريدي للـ } O_2)$$

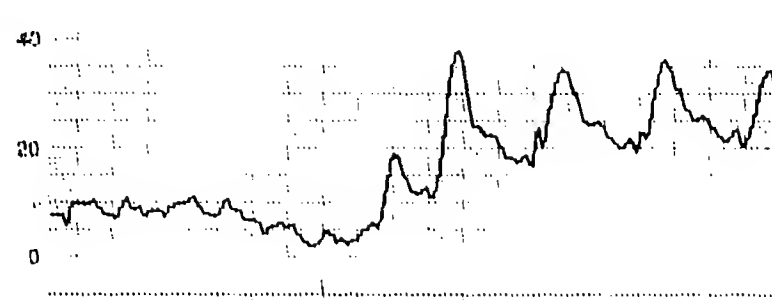
يقاس استهلاك الأكسجين بوحدة مل/د عبر جمع هواء الزفير خلال فترة من الزمن مع إجراء قياس متواقت لإشباع الأكسجين



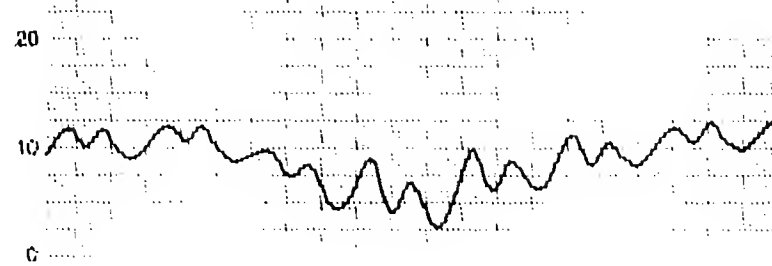
ضغط الشريان  
الكمبري  
(ملمزم)



الضغط الاسفيني  
الشعري الرئوي  
(ملمزم)



ضغط الأذنية  
اليمنى (ملمزم)



الشكل 5-12: تسجيل تخطيط القلب الكهربائي وقثطرة بالون سوان غانز. وقد تم الحصول على المنحني في القسم الأيسر من المخططات الثلاث مع كون البالون منفوخاً. بحيث يعكس الضغط الإسفيني الشعري الرئوي. لقد تم تسجيل المخطط في القسم الأيسر من المخططات الثلاث مع كون البالون غير منفوخ. مما يشير إلى الضغط الشرياني الرئوي. في هذا المريض، يبدو الضغط الإسفيني الشعري الرئوي (ضغط امتلاء البطين الأيسر) طبيعياً ويرتفع الضغط في الشريان الرئوي بسبب آفة رئوية.

### قثطرة القلب الأيمن:

يمكن إجراء قثطرة القلب الأيمن right-sided heart catheterization في سرير المريض باستخدام قثطرة الشريان الرئوي ذات البالون في قمته (سوان غانز Swan-Ganz). تسمح هذه التقنية بإجراء قياسات متسلسلة للضغط في الأذينة اليمنى والشريان الرئوي والضغط الإسفيني الشعري الرئوي. بالإضافة إلى تحديد النتاج القلبي باستخدام تقنية التمدد الحروري thermoludation (الشكل 5-12). وتعتبر هذه التقنية مفيدة بشكل خاص لدى مرضى الحالات الحرجة من أجل تقييم الحالة الحجمية وتمييز الوذمة الرئوية قلبية المنشأ عن غير قلبية المنشأ. كذلك، يمكن لقثطرة الشريان الرئوي أن تكون مفيدة في تشخيص حالات قلبية معينة مثل السطام التاموري pericardial tamponade والتهاب التامور العاصر واحتشاء البطين الأيمن والفتحة بين البطينين. وكذلك في مراقبة الاستجابة للعلاجات المختلفة مثل المعالجة بالمدرات والعوامل زمنية الانحياز والموسعات الوعائية (الجدول 5-4).

### عمليات تشخيصية أخرى:

يعتبر التصوير الطبقي المحوري المحوسب CT والتصوير بالرنين المغناطيسي MRI تقنيات حديثة أدت إلى تطور واسع في قدرتنا على تشخيص المرض القلبي الوعائي بطريقة غير جراحة. حيث يمكن تحديد المظهر الشكلي للأوعية الكبيرة وحجم الحجرات بشكل دقيق بكلتا هاتين الطريقتين، ولا تتحدد (مقارنة مع تصوير القلب بالإيكو) بوجود آفة رئوية أو تشوه في جدار الصدر. وكثيراً ما تستعمل هذه الفحوص في تشخيص أمهات الدم الأبهرية وحالات التسلسل الأبهرية الحاد، لكنها تعتبر أيضاً حساسة في تمييز الشذوذات الولادية وكشف تسمك التامور المرافق لالتهاب التامور العاصر. يؤدي الـ CT مفرد السرعة ultrafast (CT مدفع الالكترونات المعزز بالمادة الظليلة) إلى إعطاء تصوير قلبي كامل في الوقت الحقيقي ويعتبر الوسيلة غير الجراحة الأكثر دقة في تحديد كمي لحجم البطين الأيسر والجزء

يمكن كشف وتحديد موقع التحويلات داخل القلبية عبر إجراء قياسات متعاقبة لإشباع الأكسجين في الجهاز الوريدي والجانب الأيمن من القلب والشرياني الرئويين الأساسيين. حيث أنه عند مرضى التحويلة أيسر-أيمن، تحدث زيادة في إشباع الأكسجين (أو خطوة للأعلى step-up) عند أخذ عينات من الحجرة حيث يختلط الدم الشرياني مع الدم الوريدي. وباستخدام طريقة Fick في حساب الجريان الدموي في الجهاز الرئوي والجهاز، يمكن حساب نسبة التحويلة.

نستطيع تقييم حجم البطين الأيمن وحركية الجدار والجزء المقذوف بدقة عبر حقن مادة ظليلة ضمن البطين الأيسر (تصوير البطين الأيسر). كما يمكن أيضاً إجراء تقييم نوعي للقصور الدسامي الأبهرية والتاجي خلال تصوير الأوعية عبر ملاحظة قلنس المادة الظليلة إلى داخل البطين الأيسر والأذينة اليسرى، بالترتيب. ويتم تحديد درجة التضيق الدسامي عبر قياس الممالات الضغطية عبر الدسام وتحديد النتاج القلبي (معادلة غورلين Gorlin).

بالإمكان تمييز التشريح الإكليلي عبر حقن المادة الظليلة ضمن الشجرة الإكليلية. وتظهر الآفات التصلبية العصيدية بشكل تضيقات في القطر الداخلي (اللثة lumen) للوعاء. ويتم تعريف التضيق الهام هيموديناميكياً عادة بتضيق 70 % أو أكثر في قطر اللثة. لكن يمكن الاستغناء بالأهمية الهيموديناميكية لآفة ما عبر تصوير الأوعية الإكليلية، خاصة في الحالات التي تكون فيها الصفيحة التصلبية العصيدية خارج مركزية أو متطاولة.

يمكن إجراء خزعة من البطانة الشغافية البطينية خلال القثطرة القلبية. ويتم خلال هذه التقنية إدخال خازع ضمن الجهاز الوريدي عبر الوريد الوداجي الباطن الأيمن وتوجيهه نحو داخل البطين الأيمن عبر التطير الشعاعي. من ثم يتم أخذ عينات من الشغاف القلبي من أجل التقييم النسيجي. ويعتبر الاستطباب الرئيسي لخزعة الشغاف هو تشخيص حالة الرفض بعد زراعة القلب.

الجدول 5-4: التشخيص التفريقي باستخدام قثطرة سوان غانز الموجهة بالجريان ذات البالون

| الحالة المرضية             | النتاج القلبي الممدد حرارياً | ضغط PCW    | ضغط RA     | ملاحظات   |
|----------------------------|------------------------------|------------|------------|---|
| الصدمة قلبية المنشأ        | ↓                            | ↑          | طبيعي أو ↓ | ↑ المقاومة الوعائية المحيطية  |
| الصدمة الانتانية (باكرة)   | ↑                            | ↓          | ↓          | ↑ المقاومة الوعائية المحيطية  |
| فرط الحمل الحجمي           | طبيعي أو ↑                   | ↑          | ↑          | سوء وظيفة العضلة القلبية قد يحدث متأخراً  |
| الاستنزاف الحجمي           | ↓                            | ↓          | ↓          |   |
| الوذمة الرئوية غير القلبية | طبيعي                        | طبيعي      | طبيعي      |   |
| الداء القلبي الرئوي        | طبيعي أو ↑                   | طبيعي      | ↑          | ↑ الضغط في PA   |
| احتشاء RV                  | ↓                            | ↓          | ↑          |   |
| السطام التاموري            | ↓                            | طبيعي أو ↑ | ↑          | تساوي الضغط الانبساطي للـ RA و RV و PA و ضغط PCW  |
| تمزق العضلة الحليمية       | ↓                            | ↑          | طبيعي أو ↑ | موجات v كبيرة على مخطط PCW  |
| تمزق الحاجز بين البطينين   | ↑                            | ↑          | طبيعي أو ↑ | تشويش ناجم عن أخذ عينات PA ← RA في تقنية التمدد الحروري، يكون إشباع O2 في PA أعلى من RA. قد يكون هنالك موجات v كبيرة على مخطط PCW |

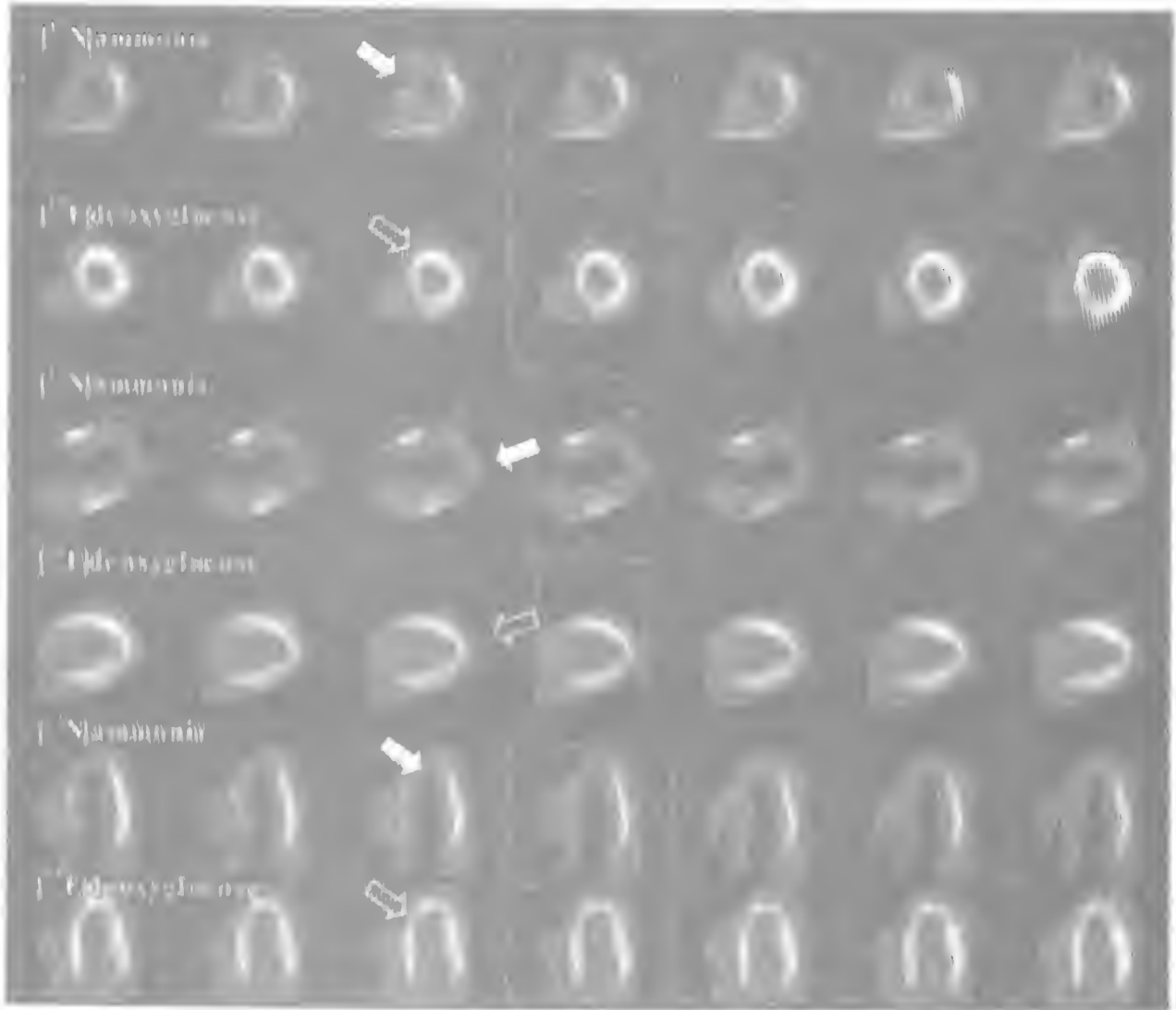
PA- الشريان الرئوي. PCW- الإسفيني الشعري الرئوي. RA= الأذينة اليمنى. RV= البطين الأيمن. ٢- متزايد. ١- متناقص.

يشكل التصوير الطبقي بقذف البوزيترون positron emission tomography (PET) طريقة غير جراحة في كشف الحيوية المضللة القلبية. عند مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر، يكون وجود فعالية استقلابية في منطقة من العضلة القلبية المرواة عبر شريان إكليلي متضيق بشدة دليلاً على حيوية النسيج، وبالتالي دليلاً على استعادته للوظيفة الطبيعية بعد إعادة التوعية له (الشكل 5-13).

### الفحوص الوعائية غير الجراحة:

يعتبر تقييم وجود وشدة آفة وعائية محيطية مكوناً هاماً في التقييم القلبي الوعائي. ويعتبر أحد أسهل الفحوص لكشف وجود آفة شريانية فعالة هيמודيناميكياً هو قياس و مقارنة الضغط الدموي الانقباضي في

المقذوف. لكن، مع أخذ كلاً من التعرض الشعاعي وعدم القدرة على نقل الجهاز والتكلفة بعين الاعتبار، لا يتم استخدامه بشكل روتيني في الممارسة السريرية لهذا الغرض. يستطيع كلاً من CT عالي السرعة وMRI أن يظهر ويحدد امتداد التكلس الشرياني الإكليلي، والذي يبدو أنه طريقة حساسة في كشف وجود CAD مميز. كما أنه في الدراسات الحديثة جداً، تبين أنه يمكن اعتبار CT عالي السرعة طريقة مفيدة في تقييم شدة وامتداد CAD. لكن في الوقت الراهن، يبقى تصوير الأوعية الإكليلية الوسيلة الرئيسية في تحديد موضع وشدة الـ CAD. يعتبر تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي طريقة غير جراحة في دراسة الجهاز الوعائي، خاصة لدى المرضى ذوي مضادات الاستطباب لتصوير الأوعية الظليل الكلاسيكي. وقد أصبحت هذه الطريقة شائعة بشكل خاص في تقييم الداء الكلوي الوعائي وآفات الطرف السفلي.



الشكل 5-13: صور PET لمرضى مصاب باعتلال عضلة قلبية بنقص التروية تظهر إرواء العضلة القلبية أثناء الراحة (تم الحصول عليها بواسطة  $[^{13}\text{N}]\text{-ammonia}$ ) والاستقلاب (تم الحصول عليها بواسطة  $[^{18}\text{F}]\text{-deoxyglucose}$ ). تظهر الدراسة سوء تزاوج استقلابي-إروائي (مما يعكس عضلية قلبية بحالة السبات) يظهر فيها مناطق كبيرة من العضلية القلبية مصابة بنقص الإرواء (أسهم مطموسة) لكنها حيوية استقلابياً (أسهم مفرغة) تصيب الجدار الأمامي والحاجزي والسفلي وقمة البطين الأيسر LV.

## الفصل 5- الاختبارات و العمليات التشخيصية لدى المريض المصاب بأفة قلبية وعائية 61

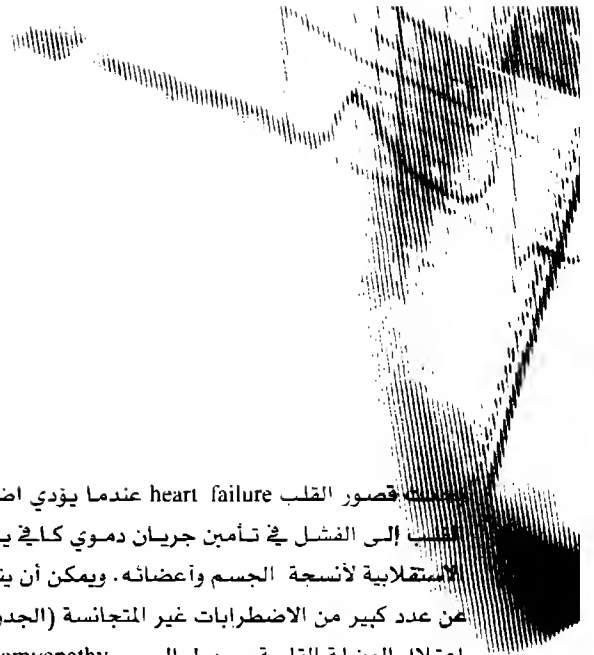
تتأقصر السعة في موجة الضغط متوافقة مع شدة الآفة الشريانية في ذلك المستوى.

يستخدم التصوير بالأصوات فوق الصوتية الدوبلر انعكاسات موجات الصوت في تمييز وتحديد موضع آفات متضيقة في الشرايين المحيطية. ويعتبر هذا الاختبار مفيداً بشكل خاص لدى مرضى الشرايين المتكلسة بشدة. والذين يكون الضغط بنفخ الهواء لديهم غير ممكن والمشعرات الكاحلية العضدية غير دقيقة. وعند مشاركتها مع التصوير بالوقت الحقيقي (تصوير دوبلكس duplex)، تصبح هذه التقنية مفيدة جداً في دراسة شذافات شريانية معينة وطعوم مجازات بحثاً عن آفات متضيقة أو سادة.

كلا الطرفين العلويين والسفليين. عادة ما يكون الضغط الانقباضي في الفخذ مشابهاً للضغط في الشريان العضدي. وتعتبر نسبة الضغط في الكاحل إلى الضغط العضدي (المشعر الكاحلي العضدي ankle brachial index) التي تكون أقل أو تساوي 0.9 غير طبيعية. وعادة ما يكون المرضى المصابين بالرجل claudication لديهم مشعر يتراوح بين 0.5-0.8 في حين أن المرضى الذين يتظاهرون بالألم عند الراحة يكون المشعر لديهم أقل من 0.5. وفي بعض المرضى. قد يكون قياس المشعر الكاحلي العضدي بعد اختبار البساط المتحرك مفيداً في تمييز أهمية آفات حدية. في الحالة الطبيعية يؤدي الجهد إلى زيادة الجريان الدموي إلى الطرفين العلويين والسفليين. بسبب تناقص المقاومة الوعائية المحيطية. ويبقى المشعر الكاحلي العضدي دون تغيير. أما في حالة وجود آفة هامة هيموديناميكياً، لا يترافق الازدياد في الضغط الانقباضي في الذراع مع زيادة في الضغط الدموي في الساق. وبالتالي، ينخفض المشعر الكاحلي العضدي، وتكون نسبة هذا الانخفاض متناسبة مع شدة التضيق.

حالما يتم تمييز آفة وعائية هامة في الأطراف، يمكن استخدام اختبار تخطيط الامتلاء الدموي plethysmography في تحديد موضع وشدة الآفة. وفي هذه الطريقة، يتم وضع كم هوائي على الساق أو الفخذ، وعندما يتم نفخه، يؤدي إلى انسداد مؤقت في العود الوريدي. يتم تحويل التبدلات الحجمية في الشذفة من الطرف تحت مستوى الكم إلى موجة ضغطية، ومن ثم يتم تحليلها. وتكون درجة

# قصور القلب واعتلال العضلة القلبية



مفرط النمو والداء النشواني القلبي والساركويد. ينجم القصور عالي النتاج (الذي يمكن أن يحدث في فقر الدم الشديد أو الانسمام الدريقي) عندما يكون القلب غير قادر على تأمين الاحتياجات الاستقلابية المرتفعة بشكل شاذ للنسج المحيطية. في حين يتميز القصور منخفض النتاج بنقص النتاج بشكل غير كافٍ سواء أثناء الراحة أو خلال أوقات تزايد الحاجة الاستقلابية. يمكن لسوء الوظيفة القلبية أن تؤثر بشكل مسيطر على البطين الأيسر (كما في احتشاء العضلة القلبية الأمامي الكبير)، أو على البطين الأيمن (كما في الصمة الرئوية الحادة). لكن يمكن في العديد من الآفات أن يضعف كلا البطينين (قصور القلب ثنائي البطين). يشير قصور القلب الحاد acute عادة إلى الحالة الذي يكون فيها الشخص غير عرضي بشكل كامل قبل بدء أعراض القصور القلبي ويفقد مطاوعته عندما حدوث أذية حادة للقلب، كما في احتشاء العضلة القلبية أو تمزق دسام قلبي. في حين يشير قصور القلب المزمن chronic إلى شخص تتطور أعراضه خلال فترة طويلة من الزمن خاصة عند وجود آفة قلبية سابقة. لكن، يمكن لمريض مصاب بسوء وظيفة عضلية قلبية لأي سبب كان أن يعاوض بشكل جيد لفترات طويلة من الزمن وتتطور أعراض القصور القلبي فقط بعد حدث حادة مثل اضطراب نظم أو انتان.

## آليات التكيف في القصور القلبي:

هنالك العديد من آليات المعاوضة تحدث في الجهاز القلبي الوعائي من أجل الحفاظ على جريان دموي كافٍ إلى الأعضاء الحيوية في الجسم. وتتضمن هذه الآليات التبدلات في حجم وضغط البطين الأيسر وفق آلية فرانك-ستارلينغ، وإعادة التشكيل البطيني، والتفعيل العصبي الهرموني.

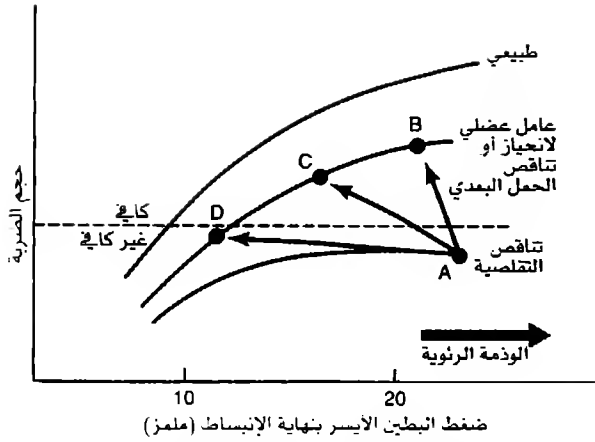
في القلب الطبيعي. يمكن للنتاج القلبي أن يزداد مع زيادة حجم الضربة أو معدل القلب. ويعتمد حجم الضربة على الحالة التقلصية للعضلة القلبية وامتلاء البطين الأيسر (الحمل القبلي) ومقاومة إفراغ البطين الأيسر (الحمل البعدي). وحسب قانون فرانك-ستارلينغ (الشكل 6-1)، يمكن زيادة حجم الضربة مع الحد الأدنى من الزيادة في ضغط البطين الأيسر طالما كانت التقلصية طبيعية ولا توجد مقاومة للجريان البعدي. في حالة القلب المصاب بالقصور مع ضعف التقلصية الداخلية، (الشكل 6-1، المنحني a)، تؤدي الزيادات الصغيرة في حجم الضربة إلى ارتفاع واضح في ضغط امتلاء البطين الأيسر. وعندما يقترب ضغط البطين الأيسر من 20 ملمز. تحدث وذمة الرئة. وتشاهد علاقة مشابهة مع الوظيفة الانبساطية. وفي هذه الحالة،

يحدث قصور القلب heart failure عندما يؤدي اضطراب في وظيفة القلب إلى الفشل في تأمين جريان دموي كافٍ يلائم الاحتياجات الاستقلابية لأنسجة الجسم وأعضائه. ويمكن أن ينجم قصور القلب عن عدد كبير من الاضطرابات غير المتجانسة (الجدول 6-1). ويشكل اعتلال العضلة القلبية مجهول السبب idiopathic cardiomyopathy أحد أكثر الأسباب شيوعاً. والذي هو بالتعريف الدقيق آفة بدئية في العضلة القلبية ذات سبب غير معروف. لكن في السياق السريري. يتم استخدام تعبير اعتلال العضلة القلبية للإشارة إلى سوء وظيفة العضلة القلبية التي تكون ناتجة عن آفة قلبية أو جهازية معروفة. ويمكن لهذه الحالات من اعتلال العضلة القلبية الثانوي أن تكون مرتبطة بعدد من الآفات، لكنها في الولايات المتحدة غالباً ما تكون نتيجة للآفة القلبية بنقص التروية. يمكن لسوء الوظيفة البطينية أن ينشأ أيضاً من فرط الحمل الضغطي الزائد (كما هو الحال في ارتفاع التوتر الشرياني طويل الأمد أو التضيق الأبهرى) أو من فرط الحمل الحجمي (كما هو الحال في القصور الأبهرى أو القلس التاجي). يمكن للآفات التي تؤدي إلى ارتشاح واستبدال النسيج العضلي القلبي الطبيعي (كما في الداء النشواني والهيموكروماتوز) أن تسبب اضطراباً في الامتلاء البطيني إضافة إلى الإفراغ البطيني. كذلك يمكن للآفات التي تصيب التامور (مثل التهاب التامور المزمن أو السطام التاموري) أن تضعف من الوظيفة القلبية دون تأثير مباشر على النسيج العضلي القلبي. تترافق حالات تسرع النظم طويلة الأمد مع سوء وظيفة العضلية القلبية، خاصة عند الأطفال. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لشخص مصاب بآفة مستبطنة عضلية قلبية أو دسامية أن يصاب بالقصور القلبي مع البدء الحاد لاضطراب نظم. أخيراً، هنالك العديد من الشذوذات الاستقلابية (مثل عوز التيامين والانسمام الدريقي) والأدوية (الكحول، الدوكسوروبيسين) والمواد الكيماوية السامة (مثل الرصاص والكوبالت) يمكن أن تضعف من الأداء القلبي.

## أشكال القصور القلبي:

يمكن تصنيف القصور القلبي إلى انقباضي أو انبساطي. عالي النتاج أو منخفض النتاج. أيمن أو أيسر. حاد أو مزمن. يشير القصور القلبي الانقباضي إلى عدم قدرة القلب على التقلص بقوة كافية لتأمين جريان دموي كافٍ إلى المحيط. ويعتبر الاضطراب الأساسي في اعتلال العضلة القلبية مجهول السبب. يحدث القصور القلبي الانبساطي عندما يكون هنالك شذوذ في استرخاء العضلة القلبية. مما يؤدي إلى تناقص امتلاء البطينات. ويتراعى مع آفات مثل اعتلال العضلة القلبية

## الجدول 6-1: أسباب قصور القلب الاحتقاني واعتلال العضلة القلبية



الشكل 6-1: منحنيات الوظيفة البطينية الطبيعية والشاذة. عندما يكون ضغط نهاية الانقباض في البطين الأيسر أعلى من 20 ملمز (A)، غالباً ما تحدث وذمة الرئة. ويكون تأثير المدرات أو التمدد الوريدي هو التحرك للأيسر على طول نفس المنحني. مما يؤدي إلى تحسن في الاحتقان الرئوي مع الحد الأدنى من الانخفاض في النتاج القلبي. ويكون حجم الضربة سلباً في أية نقطة على طول منحني التقلصية الضعيفة هذا. وبالتالي، تعتبر المناورات العلاجية التي يمكن أن ترفعه أكثر نحو المنحني الطبيعي ضرورية في تحسين النتاج القلبي بشكل واضح. ويعكس تأثير المدرات. يكون تأثير الديجوكسينات أو المعالجة الموسعة للشرايين لدى مريض قصور قلبي هو دفع المريض نحو منحني وظيفة بطينية آخر وسيطي بين المنحني الطبيعي والمنحني الضعيف. وعندما تتحرك وظيفة البطين الأيسر لدى مريض من A إلى B عبر إعطاء أحد هذه العناصر. يمكن أيضاً أن ينخفض ضغط نهاية الانقباض في البطين الأيسر بسبب ضعف الوظيفة القلبية. وقد يؤدي الإعطاء الزائد للمدرات أو المدرات الوريدية إلى نقل المريض أكثر نحو الأيسر على طول نفس المنحني من B إلى C وتقليل خطورة وذمة الرئة. ويمكن للعامل الموسع وعائياً الذي يملك تأثيراً موسعاً وريدياً وشرينياً معاً (مثل النتروبروسايد) أن يدفع هذا المريض مباشرة من A إلى C. وعندما يقوم هذا العنصر بدفع المريض من A إلى D بسبب زيادة التوسع الوريدي أو إعطاء المدرات. يمكن أن ينخفض النتاج القلبي بشكل شديد. حتى لو بقي ضغط نهاية الانقباض في البطين الأيسر طبيعياً (10 ملمز) بالنسبة لقلب طبيعي. وبالتالي يعتبر ضغط نهاية الانقباض في البطين الأيسر بين 15-18 ملمز مثالياً عادة في القلب المصاب بالقصور. من أجل تحقيق الحد الأقصى من النتاج القلبي مع تجنب وذمة الرئة.

الوعائي الشرياني من خلال إنتاج الأنجيوتانسين II وتمدد الحجم داخل الوعائي عبر احتباس الصوديوم والماء. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تحرير الفازوبريسين إلى السماح بامتصاص الماء الحر من الكلية. ويساعد الجهاز العصبي الودي في المحافظة على الإرواء النسيجي عبر زيادة المقوية الشريانية. بالإضافة إلى زيادة معدل القلب والتقلصية البطينية. في جميع الأحوال، يترافق تفعيل هذه الأجهزة مع تأثيرات ضارة متعددة. تتضمن ارتفاع ضغط الدم، وضمور القلب، والتي قد تؤدي إلى وذمة رئوية و/أو جهازية، وضعف الوظيفة القلبية بشكل تالي لزيادة المقاومة الوعائية المحيطية، وتحريض الضخامة العضلية القلبية وإعادة تشكيل البطين الأيسر. وتكون تبدلات سوء التكيف هذه هي المسئولة عن العديد من الأعراض والعلامات المرافقة لقصور القلب الاحتقاني وهي التي تشكل الأساس المنطقي للمعالجة.

عند أخذ هذه التأثيرات بعين الاعتبار، واستجابة للزيادة في ضغوط الامتلاء البطينية، تقوم الخلايا العضلية القلبية بإفراز الببتيد الأذيني المدر للصوديوم atrial natriuretic peptide والبيبتيد الدماغى المدر للصوديوم brain natriuretic peptide (BNP). ويبدو أن التركيز البلازمي لكلا الهرمونين يرتفع لدى مرضى القصور القلبي.

## مجهول السبب:

اعتلال العضلة القلبية التوسمي مجهول السبب  
اعتلال العضلة القلبية الحاصر مجهول السبب  
اعتلال العضلة القلبية الضخامي مجهول السبب

## أفة شريانية إكليلية:

نقص تروية حاد  
أم دم بطين أيسر  
اعتلال عضلة قلبية بنقص التروية

## فرط الحمل الضغطي:

ارتفاع الضغط  
التضيق الأبهرى

## فرط الحمل الحجمي:

القلس التاجي  
القصور الأبهرى

## السموم:

الإيتانول  
الكوكائين  
الدوكسوروبسين (أدرياميسين).

## استقلابية-صماوية:

عوز التيامين  
الداء السكري  
الانسمام الدرقي

## ارتشاحي:

الداء النشواني  
الهيموكروماتوز

## التهابي:

التهاب العضلة القلبية الحوي

قد تكون التقلصية العضلية القلبية طبيعية لكن قساوة البطين غير المطاوع تضعف الامتلاء الانبساطي. وبالتالي، تؤدي الزيادات الصغيرة في الحجم البطيني الأيسر إلى زيادة واضحة في ضغط امتلاء البطين الأيسر. مما قد يؤدي إلى احتقان رئوي.

قد يخضع القلب امصاب بالقصور أيضاً إلى تبدلات في حجم وشكل وكتلة البطين الأيسر من أجل الحفاظ على جريان كافٍ للدم نحو الأمام. وتعرف هذه العملية بإعادة التشكيل remodeling وتحدث استجابة لفقدان الخلايا العضلية القلبية. كما هو الوضع بعد احتشاء العضلة القلبية. أو استجابة لفرط حمل هيموديناميكي كما هو الوضع في القصور الدسامي الأبهرى أو التاجي. وتتجلى الاستجابة البدئية بفرط نمو الخلايا العضلية الحيوية (و يحدث ذلك بشكل أساسي عبر زيادة في طول الخلية). وتوسع بطيني (الذي يساعد في الحفاظ على النتاج القلبي ويقلل الشدة القلبية إلى الحد الأدنى). لكن إذا كان فرط النمو غير كافٍ لتعديل الشدة القلبية، تحدث حلقة مفرغة. حيث يؤدي فرط تمطط الخلايا العضلية إلى زيادة في موت الخلايا العضلية والتوسع البطيني وتطور جوف بطيني أيسر كروي. مما يؤدي إلى حدوث المزيد من الشدة القلبية.

يتعرض بدء التبدلات الميكانيكية بشكل جزئي عبر تفعيل العديد من الأجهزة العصبية الهرمونية. ويساعد جهاز الرينين-أنجيوتانسين في الحفاظ على النتاج القلبي والإرواء النسيجي عبر تحريض التقبض

لا يعتبر تخطيط القلب الكهربائي نوعياً لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني. لكنه قد يؤمن نظرة لسببية سوء الوظيفة القلبية. مثل احتشاء العضلة القلبية السابق. أو فرط نمو البطين الأيسر أو اضطراب نظم مميز. ويمكن لصورة الصدر الشعاعية البسيطة أن تظهر ضخامة حجرات وعلامات الاحتقان الرئوي (الشكل 6-2). وتؤدي معالجة القصور القلبي إلى تحسين الاحتقان الوعائي على صورة الصدر. لكن هذه التبدلات يمكن أن تتأخر خلف التحسن السريري بحوالي 24-48 ساعة. وهناك بعض الاختبارات الكيميائية الدموية المعينة يمكن أن تتبدل لدى مريض القصور القلبي. قد ينخفض تركيز صوديوم المصل. وذلك بسبب زيادة احتباس الماء مع تضيق جهاز الرنين-أنجيوتانسين. وقد تكون الوظيفة الكلوية مصابة بسبب آفة كلوية داخلية و/أو تناقص الإرواء الناجم عن التقبض الوعائي الشرياني الكلوي وانخفاض النتاج القلبي. يعتبر الاحتقان الكبدي شائعاً في قصور القلب الأيمن وقد يؤدي إلى ارتفاع مستويات أنزيمات الكبد.

حيث أن العديد من علامات وأعراض القصور القلبي تحدث أيضاً في الآفات التنفسية. قد يكون من الصعب التمييز بين هاتين الحديتين المرضيتين. ويتم توجيه المعالجة البدئية نحو الأسباب الرئوية والقلبية الفعالة بانتظار إمكانية إجراء المزيد من الفحوص. هنالك معايير متوفرة حديثاً تقوم بقياس سريع لتركيز الـ BNP في البلازما وتعتبر واعدة كمساعد في تشخيص القصور القلبي لدى مريض يتظاهر بزلة تنفسية. وقد أظهرت الدراسات السريرية أن مستويات BNP ترتفع لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر العرضية في حين أنها تبقى طبيعية لدى مرضى الزلة التنفسية التالية لأسباب غير قلبية. بالإضافة إلى ذلك. ترتبط مستويات BNP بشكل مباشر مع شدة القصور القلبي ويمكن استخدامها لدى مريض ما كوسيلة قياس فعالة للاستجابة للمعالجة مع الزمن.

من الهام جداً ملاحظة أن الوذمة الرئوية يمكن أن تكون أيضاً ثانوية لأسباب غير قلبية. مثل الانتان الشديد. والانسمام الدوائي والأذية العصبية. ويمكن تمييز هذه المتلازمة (التي تسمى متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين adult respiratory distress syndrome) عن الوذمة الرئوية ذات المنشأ القلبي بوجود ضغط إسفيني شعري رئوي منخفض أو طبيعي. قد تشاهد الوذمة المحيطية في حالات مرضية أخرى غير قصور القلب الاحتقاني. حيث أن الآفات الكلوية (خاصة المتلازمة النفروزيّة) والتشمع وداء الركودة الوريدية الشديدة يمكن أن ترافق مع وذمة محيطية.

### المعالجة:

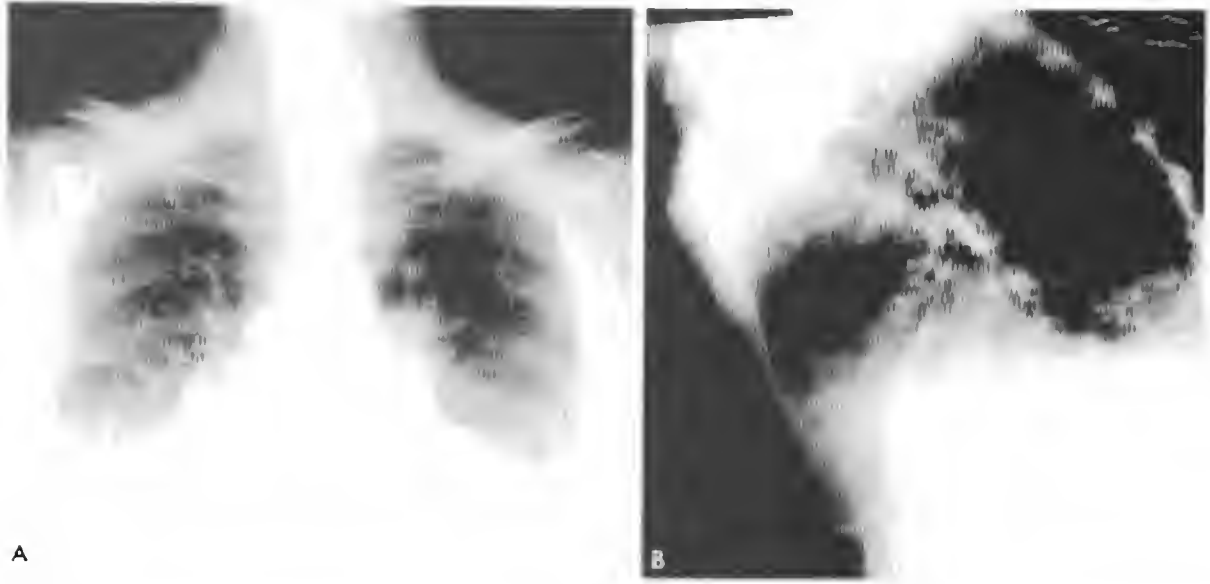
لا يجب توجيه معالجة قصور القلب الاحتقاني نحو تخفيف أعراض المريض فقط. بل أيضاً معالجة الأسباب المستبطنة أو المؤهبة (الجدول 6-2). يجب تثقيف المرضى حول أهمية الإذعان للمعالجة الدوائية. بالإضافة إلى تقييد الوارد الغذائي من الملح والسوائل. هنالك اضطرابات نظم (مثل الرجفان البطيني) يمكن أن تؤهب لقصور القلب الاحتقاني وقد تحتاج إلى معالجة نوعية. كما أن معالجة الداء الدسامي أو الداء الشرياني الإكليلي الحاد يمكن أن يؤدي إلى تحسين أعراض القصور لدى المرضى.

لكن يبدو بأن BNP يعتبر أكثر فائدة سريرياً من حيث أنه لا يتم التعبير بمقادير عالية من قبل العضلة القلبية الطبيعية. ورغم أن الببتيدات المدرة للصوديوم داخلية المنشأ تميز إطراح الملح والماء كلاً وتؤدي إلى توسع وعائي. إلا أنها غير مؤثرة نسبياً في عكس تبدلات سوء التكيف المرافقة لجهاز الرنين-أنجيوتانسين والجهاز العصبي الودي.

### تقييم مرضى القصور القلبي:

تعتبر القصة والفحص السريري جزءاً أساسياً في تشخيص القصور القلبي وتحديد السبب المستبطن أو المؤهب له. وتعتبر الزلة التنفسية أحد التظاهرات الأساسية للقصور القلبي البطيني الأيسر. وتكون مرتبطة بارتفاع الضغط الوريدي الرئوي. ولدى مرضى القصور القلبي المزمن. يحدث تقاصر التنفس بشكل بدئي أثناء الجهد لكنه يمكن أن يتطور إلى حدوثه أثناء الراحة. غالباً ما تزداد الزلة التنفسية ذات المنشأ القلبي سوءاً في وضعية الاستلقاء (زلة اضطجاعية orthopnea) عندما يؤدي ازدياد العود الوريدي إلى المزيد من الارتفاع في الضغط الوريدي الرئوي تحدث الزلة الانتبايية الليلية paroxysmal nocturnal dyspnea بعد عدة ساعات من النوم ويحتمل أن تكون ناجمة عن إعادة توزيع مركزي للوذمة. عندما يكون القصور القلبي ذو سيطرة انقباضية مع نتائج قلبي منخفض. قد يشتكي المريض في البدء من التعب الناجم عن تناقص الجريان الدموي إلى العضلات الجهدية. وفي بعض الحالات يتأخر تطور القصور القلبي وقد يقوم المريض دون دراية بتقييد فعالياته. لذلك. يجب أن تتضمن القصة تقييماً ليس فقط لأعراض المريض بل لمستوى فعاليته أيضاً (السعة الوظيفية). وسوف يشتكي العديد من المرضى من وذمة محيطية تصيب عادة الطرفين السفليين والتي تسوء غالباً خلال النهار وتراجع أثناء الليل مع رفع الساقين. ولدى مرضى القصور القلبي الشديد طويل الأمد. يمكن للوذمة أن تصيب الفخذين والبطن ويتطور الحين ascites لدى المريض. يرتبط العديد من موجودات الفحص السريري في قصور القلب بالتبدلات العصبية الهرمونية التي تساعد على معاوضة تناقص النتاج القلبي. حيث يحدث أحياناً ازدياد في معدل القلب نتيجة لازدياد المقوية الودية. كما أن الضغط النبضي قد يتضيق بشكل تالي للتقبض الوعائي المحيطي. وعند ارتفاع ضغط ضغوط امتلاء البطين الأيسر. يمكن سماع الخراخر crackles عند إصفاء الساحتين الرئويتين. في حين أن ارتفاع ضغط ضغوط امتلاء الجانب الأيمن يؤدي إلى تمدد أوردة العنق. وعند إصابة الكبد أيضاً بالاحتقان. يؤدي الضغط الخفيف المطبق على الربع العلوي الأيمن إلى جعل الأوردة الوداجية أكثر احتقاناً (الجزر الكبدي الوداجي). قد يؤدي جس المنطقة حول القلبية إلى كشف ضخامة بطين أيسر. يعتبر الصوت القلبي الثالث أو الخبب متوافقاً مع سوء وظيفة انقباضية وقد ينشأ من البطين الأيسر أو الأيمن. في حين أن الصوت القلبي الرابع يشير إلى بطين غير مطاوعة لكنه لا يعتبر نوعياً للقصور القلبي. تعتبر نفخات كل من القلس التاجي ومثلث الشرف شائعة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني وقد تتزايد خلال فترة عدم مطاوعة حادة. وكما ذكر سابقاً. تعتبر الوذمة من الموجودات الشائعة على الفحص السريري وقد تكون مرتبطة بارتفاع الضغط الوريدي و/أو زيادة احتباس الصوديوم والماء. ولدى المرضى طريحي الفراش. يمكن للوذمة أن تكون مهيمنة في المنطقة حول العجزة.





الشكل 6-2: A= صورة صدر خلفية أمامية تظهر ضخامة قلبية. B= صورة صدر جانبية تظهر الاحتقان الوعائي الرئوي الذي يكون نموذجياً لوذمة الرئة.

للاحتقان الرئوي والوذمة المحيطية و تعتبر مدرات العروة (مثل الفوروساميد) عناصر مفضلة في معالجة قصور القلب العرضي. لكن عند المرضى المقاومين للجرعات العالية من هذه العناصر، قد تكون المدرات التي تحصر امتصاص الصوديوم في مناطق مختلفة ضمن النفرون مفيدة. ويعتبر السيبرونولاكتون فريداً ضمن هذه العناصر من حيث كونه ينقص نسبة الاستشفاء للقصور القلبي والوفيات القلبية لدى مرضى القصور القلبي الشديد (الصف III أو IV حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك).

من الهام جداً ملاحظة أن المعالجة بالمدرات تؤدي إلى خفض ضغوط الامتلاء داخل القلب، وبالتالي نقص النتاج القلبي حسب آلية فرانك-ستارلينغ. ويمكن تحمل هذا التبدل بشكل جيد لدى أغلب المرضى. إلا أن تناقص النتاج القلبي عند بعضهم يؤدي إلى تناقص الإرواء الكلوي وارتفاع مستويات البولة الأزوتية الدموية والكرياتينين.

#### الموسعات الوعائية:

هنالك عدد من الموسعات الوعائية يمكن أن تعكس التقبض الوعائي المحيطي الذي يشاهد في قصور القلب الاحتقاني. وتعتبر مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين *angiotensin-converting enzyme* (ACE) أكثر زمر الموسعات الوعائية أهمية. تساعد هذه العناصر في تحسين أعراض القصور القلبي في قسم منها عبر حصر إنتاج الأنجيوتانسين II وإنقاص الحمل البعدي. كذلك، تبين أن مثبطات ACE تنقص الوفيات لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر العرضية وغير العرضية على السواء. وتتضمن التأثيرات الجانبية الرئيسية للـ ACE كلاً من هبوط الضغط وفرط بوتاسيوم الدم وأزوتيمية الدم. قد يحدث السعال في حوالي 10 % من المرضى ويكون مرتبطاً بزيادة مستويات البراديكينين المرافقة لاستخدام مثبط ACE.

#### الجدول 6-2: مؤهبات القصور القلبي

سوء الوارد الغذائي (الصوديوم والماء).  
عدم المطاوعة مع الأدوية  
تطور اضطراب نظم قلبي  
ارتفاع ضغط غير مسيطر عليه  
آفة طبية موجودة سابقاً (ذات رئة، سوء وظيفة كلوية).  
شدوذ قلبي جديد (نقص تروية حاد، قصور-دسامي حاد).

بالإضافة إلى ذلك، يمكن لتصحيح المشاكل الطبية المتزامنة أن يساعد في تثبيت الوظيفة القلبية.

#### المعالجة غير الدوائية:

يجب توجيه جميع مرضى القصور القلبي نحو تقييد الوارد الغذائي من الصوديوم إلى حوالي 2 غ/يوم. كما يجب أيضاً الحد من السوائل من أجل تجنب نقص صوديوم الدم. ويساعد إنقاص الوزن لدى المريض البدين في إنقاص حمل عمل القلب المصاب بالقصور. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لبرامج إعادة التأهيل القلبي بالجهد الخاضع للمراقبة أن تساعد في التخفيف من أعراض القصور القلبي وتحسين السعة الوظيفية لدى مرضى انتقائين.

#### المعالجة الدوائية:

##### المدرات:

يعتبر احتباس الملح والماء شائعاً في قصور القلب الاحتقاني نتيجة لتفعيل جهاز الرنين-أنجيوتانسين-ألدوسترون. وقد تساعد المدرات في تعزيز الاطراح الكلوي للصوديوم والماء وتؤمن تخفيفاً سريعاً

الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر الذين يبقون عرضيين بعد المعالجة بأحد مثبطات ACE مع مدر. ولا توجد دلائل على أن الديجوكسين يجب إعطاؤه لدى مريض مصاب بسوء وظيفة بطين أيسر غير عرضية. كذلك، قد يكون الديجوكسين مؤدياً لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية الارتشاحي (كما هو الأمر في الداء النشواني). لقد تم حديثاً إجراء تقييم للعديد من الأصناف الأخرى للعناصر عضلية الانحياز القموية في معالجة قصور القلب الاحتقاني (مثل الميلرنيون والفيزنارينون والكساموتيرول). وقد توافقت جميع هذه العناصر مع زيادة نسبة الوفيات عند استخدامها بشكل طويل الأمد.

#### حاصرات بيتا:

كما ناقشنا سابقاً، هنالك العديد من الأعراض المرافقة لقصور القلب تكون ناجمة عن تفعيل العديد من الأجهزة العصبية الهرمونية، بما فيها الجهاز العصبي الودي. وقد يساعد تحرير الكاتيكولاминаات أول الأمر في الحفاظ على الضغط الدموي والتناج القلبي، لكنه على المدى الطويل يؤدي إلى زيادة العمل القلبي وقد يعرض المزيد من الأذية العضلية القلبية. وبالتالي يمكن للمعالجة بحاصرات بيتا أن تكون مفيدة لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني عبر معاكسة التأثيرات المزمنة للتحريض الودي. وحتى الوقت الحاضر، هنالك ثلاث حاصرات بيتا (الميتوبرولول والبيزوبرولول والكافيديلول) تظهر التجارب السريرية فائدتها في تحسين الجزء المقدوف من البطين الأيسر والبقيا لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر العرضية. ويعتبر الكافيديلول هو الوحيد من هذه العناصر الذي يتميز أيضاً بأنه مضاد أكسدة وحاصر ألفا، وهي خواص إضافية قد تكون مفيدة لدى مرضى قصور القلب. وتجري حالياً تجارب سريرية للمقارنة بين فعالية الميتوبرولول والكافيديلول لدى مرضى قصور القلب. وبانتظار نتائج هذه التجارب، يجب استخدام أحد حاصرات بيتا تلك في المعالجة لدى مرضى استقرت حالتهم على مثبط ACE والديجوكسين ومدر مع بقائهم عرضيين (الصنف II حتى IV حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك).

#### مضادات التخثر:

يحدث الخثار والصمات الخثرية لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني تالية لركودة الدم أو الخثار داخل القلب أو اضطرابات النظم الأذينية. ورغم أن المعالجة بالوارفارين طويلة الأمد ما تزال مثاراً للجدل، إلا أن هنالك مرضى معينين يمكن أن يستفيدوا من استخدامه، بما فيهم مرضى الرجفان الأذيني المزمّن أو الرفرفة flutter، ومرضى الخثار الجداري المميز بالإيكو القلبي أو تصوير البطينات، ومرضى النظم الجيبي مع جزء مقدوف من البطين الأيسر أقل من 20 %.

#### قصور القلب المعند:

رغم المعالجة الدوائية الكافية، يفشل العديد من المرضى المصابين بقصور القلب الاحتقاني في الحصول على تحسن واضح في الأعراض. وقد تبرز الحاجة في هذه الحالات إلى المعالجة بالعناصر عضلية الانحياز الوريدية لفترة 24-96 ساعة، بشكل متزامن عادة مع مراقبة هيموديناميكية (قطرة سوان-غانز) من أجل تحقيق ثبات في حالة المريض. أحد أكثر هذه العناصر شيوعاً هو الدوبوتامين، ويؤدي إلى

تؤدي مشاركة الهيدراالازين مع النترات القموية أيضاً إلى إنقاص نسبة الوفيات لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني العرضي، لكن ليس بنفس درجة مثبطات ACE. ويؤمن هذا التشارك بديلاً للمرضى الذين لا يستطيعون تحمل مثبطات ACE أو الذين قد يحتاجون إلى معالجة إضافية من أجل السيطرة على الضغط الدموي. بالإضافة إلى ذلك، أشارت العديد من الدراسات الانتقائية إلى أن مشاركة الهيدراالازين مع النترات قد يكون أكثر فائدة من مثبطات ACE في معالجة قصور القلب لدى الأمريكيان من أصل إفريقي. وهنالك تجارب تجري حالياً لاختبار فائدة الهيدراالازين مع النترات بشكل مضاف إلى المعالجة المعتادة لدى الأمريكيان من أصل إفريقي.

هنالك صنف أحدث من هذه العناصر هو معاكسات مستقبل الأنجيوتانسين II، يقوم بمنع ارتباط الأنجيوتانسين II مع مستقبله. ويؤدي ذلك نظرياً إلى حصر تأثيرات الأنجيوتانسين المنتج في تيار الدم. بالإضافة إليه في مستوى الأنسجة. كذلك، لا تتدخل حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II في استقلاب البراديكنين وبالتالي لا تترافق مع السعال. وقد أشارت العديد من الدراسات التي تقارن مثبطات ACE مع حاصرات الأنجيوتانسين II إلى أن كلا الصنفين يملك فعالية متساوية في إنقاص نسبة الإمراضية والوفيات لدى مرضى قصور القلب. إلا أن التوجيهات الحديثة لتدبير القصور القلبي المزمّن تنصح بالحفاظ على حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II لاستخدامها فقط لدى المرضى الذين لا يتحملوا مثبطات ACE.

تؤدي التأثيرات عضلية الانحياز السلبية لحاصرات أقتية الكالسيوم وتفعيلها للجهاز العصبي الودي إلى جعل هذه العناصر أقل جاذبية في معالجة مرضى قصور القلب الاحتقاني. وقد أظهرت العديد من الدراسات بشكل خاص زيادة سوء أعراض قصور القلب لدى المرضى المعالجين بالنيفيديبين. وتظهر حاصرات أقتية الكالسيوم الأخرى (مثل الديليتيازم) تحسناً في الأعراض والسعة الوظيفية دون تأثير مؤذي على البقايا لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي مجهول السبب. وقد تمت دراسة الأميلوديبيبين لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية بنقص التروية أو بدون نقص تروية، ولم يترافق هذا الدواء أيضاً مع زيادة الإمراضية والوفيات. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يتمتع مرضى اعتلال العضلة القلبية دون نقص تروية بأقصى فائدة على البقايا عند علاجهم بالأميلوديبيبين. وهنالك حاجة للمزيد من الدراسات حول هذه العناصر قبل وضع توصيات عامة حول استخدامها لدى مرضى قصور القلب.

#### العناصر عضلية الانحياز:

يساعد هذا الصنف من العناصر في تخفيف أعراض القصور القلبي عبر زيادة التقلصية البطينية. ويعتبر الديجوكسين هو أقدم هذه العناصر وأكثرها شيوعاً، ويتوافق مع تحسن عرضي في قصور القلب لدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية. لكن أظهرت تجربة حديثة عدم وجود تحسن واضح في البقايا بين المرضى العشوائيين المعالجين بالديجوكسين مقارنة مع المرضى المعالجين بالعلاج الوهمي (placebo). وقد كان هنالك تناقص خفيف في الوفاة التالية للقصور القلبي، لكن ذلك تعاكس مع زيادة بسيطة في الوفاة بسبب اضطرابات النظم. وبشكل عام، يجب اللجوء إلى المعالجة بالديجوكسين لدى مرضى سوء

أن تقوم بدور وسيلة مؤقتة بانتظار إمكانية إجراء زرع القلب. بالإضافة إلى مضخة البالون داخل الأبهري، هنالك العديد من أجهزة الدعم البطيني قصيرة الأمد التي تؤمن دعماً هييموديناميكياً بعد إعادة التوعية الإكليلية أو عند المرضى بانتظار عملية زرع القلب. يتم وضع هذه الأجهزة عبر الجلد أو عبر شق بضع قص ويمكن استخدامها لدعم أي من البطينين يتم جمع الدم من الأذينة اليمنى أو اليسرى ضمن مخزن خارج الجسم ومن ثم يتم ضخه بشكل فعال ضمن الدوران الرئوي أو الجهازى بواسطة جهاز المساعدة. وتستخدم هذه الوحدات لتأمين الدعم الهيموديناميكي لمدة أيام أو أسابيع. هنالك أجهزة مشابهة يتم زرعها ضمن البترتوان وتستخدم لفترات أطول وتسمح للمريض بالتنقل. وقد اكتسبت هذه الأجهزة حديثاً الموافقة على الاستعمال فقط لدى المرضى الذين هم مرشحين فعالين لزرع القلب مع فشل المعالجة الدوائية المعتادة لقصور القلب. وتخضع حالياً أجهزة مساعدة البطين الأيسر، بالإضافة إلى القلب الاصطناعي الكامل، إلى استقصاءات سريرية كمعالجة معيضة قلبية بدئية.

### الوظيفة الرئوية الحادة:

يجب توجيه المعالجة البدئية لدى المرضى ذوي البدء الحاد للوذمة الرئوية نحو تحسين الأكسجة وتأمين الاستقرار الهيموديناميكي. وتتضمن المعالجة المعتادة تعويض الأكسجين وإعطاء مدرات العروة وريدياً. ويساعد إعطاء النتروغليسرين تحت اللسان أو وريدياً في إنقاص الحمل القلبي عبر توسيع الأوعية وقد يحدث زوالاً للأعراض لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية بنقص التروية أو بدون وجود نقص تروية. ويقوم المورفين الوريدي بالتصرف بأسلوب مشابه لكن يجب استخدامه بحذر مع أخذ تأثيراته المثبطة للتنفس بعين الاعتبار. ولدى مرضى ارتفاع الضغط الشديد أو قصور القلب الاحتقاني المرتبط بالفلس الأبهري أو التاجي، يفيد استخدام موسع وعائي شرياني (مثل نيتروبروسايد الصوديوم) في إنقاص الحمل البعدي.

يحتاج تقييم استجابة المريض للمعالجة إلى قياس متكرر للضغط الدموي ومعدل القلب وإرواء الأعضاء الانتهازية وإشباع الأكسجين. وقد نحتاج إلى الدعم بالتنفس الآلي عند مرضى نقص التروية المستمر أو الحمض التنفسي. يمكن لقطرة الشريان الرئوي أن تفيد في تحديد ضغوط الامتلاء والنتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية. وفي مراقبة الاستجابة للمعالجة. وعند مرضى الوذمة الرئوية المعقدة، قد نضطر إلى اللجوء إلى عنصر عضلي الانحياز أو إلى مضخة البالون ضمن الأبهري.

### سوء الوظيفة الانبساطية:

يحدث سوء الوظيفة الانبساطية عندما يكون هنالك استرخاء شاذ في البطين الأيسر، مما يضعف الامتلاء ويؤدي إلى ارتفاع الضغوط الوريدية التروية وضغوط البطين الأيسر والأذينة اليسرى. قد تساهم شذوذات الامتلاء الانبساطي في أعراض القصور القلبي لدى مرضى تناقص الوظيفة البطينية اليسرى. إلا أن حوالي ثلث حالات قصور القلب الاحتقاني ترتبط مباشرة بسوء وظيفة انبساطية. مع الحد الأدنى من ضعف المقاومة الانقباضية البطينية اليسرى.

تميز تقلصية القلب وإنقاص التقبض الوعائي المحيطي عبر تحريض مستقبلات بيتا-2. يعتبر الأمرينون مثبطاً وريدياً للفوسفودي استراز يملك تأثيرات مشابهة على التقلصية والحمل البعدي. يؤدي إعطاء هذا الدواء غالباً إلى حدوث الإدرار. خاصة عند إعطائها بشكل متزامن مع مدرات العروة. يؤدي استخدام موسعات وعائية وريدية (مثل نيتروبروسايد الصوديوم) عند المرضى الذين ترتفع لديهم المقاومة الوعائية الجهازية بشكل واضح إلى إحداث انخفاض واضح في الحمل البعدي وتحسن النتاج القلبي. هنالك عنصر متوفر حديثاً هو النيسيريتيد وهو شكل معالوس من BNP البشري تبين أنه ينقص المقاومة الوعائية المحيطية والرئوية. ويزيد النتاج القلبي، ويسمح بالإدرار بشكل مشابه للعناصر عضلية الانحياز والموسعات الوعائية المعتادة. كذلك، يتمتع النيسيريتيد بنسبة أقل لتحريض اضطرابات نظم خطيرة مقارنة مع الدوبوتامين.

عند فشل الوسائل السابقة في إحداث استجابة مدرة جيدة، يتم إعطاء الدوبامين بجرعة تتراوح بين 2-5 مكغ/كغ/د بحيث يسهل إطرار الصوديوم والماء عبر تحريض المستقبلات الدوبامينية في الكلية. وعند ترافق القصور القلبي مع هبوط ضغط، قد نحتاج إلى جرعات أعلى من الدوبامين. عند إعطاء الدوبامين بجرعات تتجاوز 5 مكغ/كغ/د، يؤدي إلى زيادة معدل القلب والمقاومة الوعائية المحيطية عبر تحريض مستقبلات بيتا-1 وألفا. ورغم أن هذه الجرعة من الدوبامين يمكن أن تساعد في استقرار الضغط الدموي. إلا أن زيادة الحمل البعدي قد تملك بعض التأثيرات الضارة على القلب المصاب بالاعتلال. كذلك، يمكن للدوبامين أن يحرض حدوث اضطراب نظم قد يؤدي إلى المزيد من عدم الاستقرار الهيموديناميكي. وعند استمرار هبوط الضغط رغم إعطاء جرعات تتجاوز 15 مكغ/كغ/د، يجب اللجوء إلى أجهزة المساعدة الميكانيكية (مثل مضخة البالون داخل الأبهري) كوسائل في تحقيق استقرار المريض.

في حالة المرضى الذين لا يكون بالإمكان فطامهم عن الدعم الدوائي أو الميكانيكي، أو عند مرضى الإصابة الوظيفية الشديدة المعقدة على المعالجة الطبية، يجب أخذ خيار زراعة القلب بعين الاعتبار كوسيلة لتحسين الأعراض وإطالة البقاء (راجع الفصل 12).

### أجهزة المساعدة القلبية:

تعتبر مضخة البالون داخل الأبهري intra-aortic balloon pump جهاز الدعم الميكانيكي الأكثر استخداماً. يمكن إدخال هذا الجهاز عبر الجلد عن طريق الشريان الفخذي ودفعه ضمن الأبهري الصدري النازل. يحدث نفخ البالون خلال الانبساط وهكذا يتعزز ضغط الإرواء في الأبهري الداني والشرايين الإكليلية. ويحدث زوال النفخ فوراً قبل بدء الانقباض، مما يؤدي إلى تناقص واضح في المعاوقة الأبهري وبالتالي انخفاض مميز في الحمل البعدي. يعتبر هذا الجهاز مفيداً بشكل خاص في تحقيق استقرار مرضى الآفة الإكليلية الشديدة قبل عمليات إعادة التروية عبر الجلد أو جراحياً. كذلك، قد يؤمن هذا الجهاز دعماً هييموديناميكياً لدى مرضى القلس التاجي الشديد أو الفتحة بين البطينين المكتسبة قبل الإصلاح الجراحي. ولدى مرضى قصور القلب الاحتقاني المعقد، يمكن لمضخة البالون داخل الأبهري

طبيعية لدى مريض يتظاهر بأعراض وعلامات كلاسيكية لقصور القلب الاحتقاني و قد يساعد تصوير القلب بالإيكو أيضاً في تمييز الأسباب المحتملة، مثل ضخامة البطين الأيسر، وشذوذات حركة الجدار المنطقية التي تشير إلى آفة إكليلية، والشذوذات الدسامية وآفات العضلة القلبية الاحتشائية.

يجب أن يتم تركيز معالجة سوء الوظيفة الانبساطية على تمييز وتصحيح السبب المستوطن، مثل نقص التروية أو ارتفاع الضغط، وقد تكون المعالجة الدوائية بحاصرات بيتا وحاصرات أوعية الكالسيوم مفيدة في هذا السياق عبر إبطاء معدل القلب، وبالتالي زيادة الزمن للامتلاء البطيني وانقاص الحاجة العضلية القلبية للأوكسجين لدى مرضى الآفة الشريانية الإكليلية، وخفض الضغط الشرياني. يعتبر مرضى سوء الوظيفة الانبساطية حساسين للتبدلات في ضغوط امتلاء البطين الأيسر. لذلك يجب استخدام المدرات والنترات بحذر لأن تناقص الحمل القلبي قد يؤدي إلى تناقص امتلاء البطين الأيسر، وتناقص النتاج القلبي وهبوط الضغط، وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أن مثبطات ACE قد تكون مفيدة أيضاً عبر خفض الضغط الدموي الجهازى وتحسين استرخاء العضلة القلبية، ولا تعتبر العناصر عضلية الانحياز (مثل الديجوكسين) مفيدة بشكل عام في تدبير سوء الوظيفة الانبساطية المعزول. وقد تكون مؤذية في بعض الحالات (مثل الداء النشواني القلبي).

تتضمن أسباب سوء الوظيفة الانبساطية كلاً من نقص التروية الحاد المترافق مع آفة شريانية إكليلية، وارتفاع الضغط المزمن، والتضييق الأبهرى (خاصة عند وجود ضخامة بطين أيسر)، واعتلال العضلة القلبية الارتشاحي (الجدول 3-6). بالإضافة إلى ذلك، قد يحدث سوء الوظيفة الانبساطية لدى المسنين والسكريين، حتى بغياب آفة شريانية إكليلية مميزة أو ضخامة بطين أيسر.

تعتبر الزلة التنفسية على الجهد أشيع الأعراض المرافقة لسوء الوظيفة الانبساطية، لكن، قد تكون الأعراض لدى بعض المرضى ذات بدء مفاجئ وتترافق مع وذمة رئوية حادة. يمكن وضع تشخيص سوء الوظيفة الانبساطية باستخدام تصوير القلب بالإيكو أو التصوير البطيني بالنظائر المشعة عبر إظهار وظيفة انقباضية بطينية يسرى

#### الجدول 3-6: أسباب سوء الوظيفة الانبساطية

- نقص التروية الحاد.
- ارتفاع الضغط المزمن.
- التضييق الأبهرى الشديد.
- اعتلال العضلة القلبية الارتشاحي (مثل الأميلويد).
- اعتلال العضلة القلبية الضخامي.

#### أفاق مستقبلية

بالرغم من التقدم في المعالجة الدوائية، يفشل العديد من مرضى قصور القلب الاحتقاني بالوصول إلى الاستقرار بالمعالجة الدوائية ويبقى لديهم ضعف وظيفي. ولدى العديد من هؤلاء الأشخاص، يحدث المزيد من التدهور في الوظيفة البطينية والذي يتميز بتزايد توسع الحجرة البطينية واضطرابات النقل داخل البطينات. وهناك العديد من الأجهزة التي تهدف إلى معالجة هذه المظاهر الخاصة للمرض تخضع حالياً للتطوير وقد تكتسب دوراً هاماً في تدبير قصور القلب في المستقبل.

#### المعالجة بإعادة التزامن resynchronization:

يعتبر تأخر النقل داخل البطينات (و الذي يتظاهر بتطاؤل أمد QRS) اختلاطاً شائعاً لدى مرضى قصور القلب، ويترافق مع تناقص السعة الجهدية وسوء الإنذار على المدى الطويل. تؤدي المعالجة بإعادة التزامن أو تحديد الخطوة ثنائية البطين إلى المزيد من التقلص البطيني الطبيعي وتترافق مع تحسن في النتاج القلبي والجزء المقذوف للبطين الأيسر كذلك، تظهر المعالجة بتحديد الخطوة ثنائية البطين تأثيراً مفيداً على إعادة تشكيل البطين الأيسر عبر إنقاص حجم البطين الأيسر وكتلة البطين الأيسر وشدة القلس التاجي. سريرياً، يتم ترجمة هذه التبدلات

#### أجهزة الاحتواء الخارجية external containment devices:

يمكن لعملية إعادة التشكيل القلبي التي تتميز بزيادة توسع البطين الأيسر وترقق الجدار أن تؤدي لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر إلى ارتفاع في توتر الجدار وتفعيل آليات عصبية هرمونية تسبب المزيد من الضعف في الوظيفة العضلية القلبية. وقد أظهرت الأجهزة التجريبية التي تحتوي القلب بشكل منفصل في حيوانات التجربة أنها تقصص حجم الجوف البطيني وتحسن الاستجابات العضلية القلبية للتحريض الأدرينرجي بيتا دون أن تضعف من امتلاء البطين الأيسر أو تتداخل مع الجريان الدموي الإكليلي. وهناك حالياً تجارب عشوائية تقوم بتقييم فعالية هذه الأجهزة لدى مرضى المرحلة النهائية من اعتلال العضلة القلبية.

## آفات القلب الولادية

الدم المقذوف من البطين الأيمن إلى الأهر الصدري النازل عبر القناة الشريانية. يقوم الدم المقذوف من البطين الأيسر بتغذية الرأس والطرفين العلويين. ويسير الدم المتبقي إلى الأهر الصدري، حيث ينضم إلى التيار الكبير للدم الآتي من القناة الشريانية ويسير نحو الطرفين السفليين والمشيمة.

عند الولادة يؤدي انتفاخ الرئتين إلى هبوط دراماتيكي في المقاومة الوعائية الرئوية. وبالتالي، يسير الدم العائد من الأجوف العلوي والسفلي نحو البطين الأيمن ويتم قذفه نحو الدوران الرئوي. ويؤدي ازدياد حجم الدم العائد إلى الأذينة اليسرى إلى ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى وإغلاق الثقب البيضوي. ويؤدي تشارك زيادة الأكسجة الشريانية مع التبدلات في إنتاج البروستاغلاندينات موضعياً إلى تقبض القناة الشريانية. وبالتالي تغلق القناة الشريانية وظيفياً بعد 72 ساعة من الولادة وتشريحياً خلال 4-8 أسابيع.

### التضييق الأبهر الخلفي:

قد يحدث انسداد مخرج البطين الأيسر الخلفي على مستوى دسامي أو تحت دسامي أو فوق دسامي. وغالباً ما يكون التضييق الدسامي valvular stenosis تالياً لدسام أبهر ثاني الشرفة، والذي يكون موجوداً في حوالي 2% من التعداد السكاني ويحدث عند الرجال بشكل أكثر شيوعاً من النساء. ويمكن للشذوذات القلبية الوعائية المرافقة أن تحدث عند أقل أو حوالي 20% من المرضى المصابين وتتضمن تضيق برزخ الأبهر PDA و coarctation of the aorta. نادراً ما يؤدي الدسام الأبهر ثاني الشرفة إلى حدوث انسداد مهم خلال الرضاعة وأوائل الطفولة. إلا أن هذه البنية الشاذة تؤدي إلى جريان اندفاعي يسبب أذية الوريقات وتسمكها وتكلسها وتضيق الفتحة دون شك.

رغم أن القليل من مرضى التضييق الأبهر ثاني الشرفة يبقون لا عرضيين خلال الحياة، إلا أن معظم الأشخاص مصابين يظهرن الأعراض خلال العقد الخامس والسادس من العمر. ومثل التضييق الأبهر المكتسب، تتضمن الأعراض الأكثر شيوعاً كلاً من الألم الصدري والغشي وقصور القلب الاحتقاني. وتشمل اختلاطات الدسام الأبهر ثاني الشرفة كلاً من الموت المفاجئ (الذي يحدث خلال فترات الراحة أو الجهد) والتهاب الشغاف الانتقاني (والذي غالباً ما يؤدي إلى قلس أبهر واضح). وفي حالات نادرة، يكون القلس الأبهر هو الشذوذ المسيطر الوحيد المرافق لدسام ثاني الشرفة.

يكون الفحص السريري لمرضى التضييق الأبهر متضيق ثاني الشرفة مشابهاً لمرضى التضييق الأبهر المكتسب ويتميز عادة بنفخة نوعية القذف ejection-quality على الحافة القصية اليسرى (الجدول 7-1). وفي حال كون الشرف ما تزال مطاوعة، يمكن سماع

### اعتبارات عامة:

يعد الداء القلبي الولادي congenital heart disease بأنه اضطراب في البنية أو الوظيفة القلبية يكون موجوداً عند الولادة. يختلط حوالي 70.6% من جميع المولودين أحياناً عادة بشذوذات قلبية خلقية لا تتضمن الدسام الأبهر ثاني الشرفة bicuspid و انسداد الدسام التاجي prolapse (راجع الفصل 8)، التي تكون أكثر حدوثاً (2% و 2.4%). بالترتيب). قد تنجم الشذوذات القلبية الولادية عن شذوذات وراثية، أو عوامل بيئية، أو اشتراك الاثنين معاً. ويعتمد تأثير هذا الشذوذ على الوظيفة القلبية على التبدلات التي يسببها في الدوران. يمكن أن يتم كشف العديد من الشذوذات عند الولادة بسبب التبدلات الهيموديناميكية التي تحدث عند الانتقال من نمط الدوران الجنيني إلى نمط الدوران عند حديث الولادة (مثل بقاء القناة الشريانية patent ductus arteriosus [PDA] وتبادل منشأ الشرايين الكبيرة transposition of the great arteries). في حين أن العديد من الشذوذات الأخرى قد تكون غير ظاهرة سريرياً قبل فترة الطفولة أو أوائل البلوغ، حيث يمكن للنشائج الهيموديناميكية للأفة أن تتظاهر (الدسام الأبهر ثاني الشرفة). أخيراً، يمكن أن لا يتم كشف بعض الشذوذات خلال الحياة (فتحة صغيرة بين الأذنتين atrial septal defect [ASD]) أو قد تزول عفوياً (فتحة عضلية صغيرة بين البطينين ventricular septal defect [VSD]). يقوم هذا الفصل بالتركيز على الشذوذات الخلقية الشائعة التي تتظاهر عند البالغين. بما فيها الآفات التي يسمح سيرها الطبيعي بالبقاء طويلة الأمد. وعلى الشذوذات التي يؤدي الإصلاح الجراحي فيها خلال مرحلة الإرضاع والطفولة إلى البقاء خلال مرحلة البلوغ.

### الدوران الجنيني والدوران التحولي:

يعتمد فهم النتائج الهيموديناميكية الفعالة للأفة القلبية الولادية على معرفة الدوران الجنيني fetal والتغيرات التي تحدث بعد الولادة. خلال الحياة الجنينية، يحدث التبادل الغازي عبر المشيمة في حين تتلقى الرئتين الحد الأدنى من الجريان الدموي بسبب المقاومة الوعائية الرئوية المرتفعة. ويمر الدم المؤكسج العائد من المشيمة عبر الكبد من خلال القنوات الوريدية ductus venosus ويدخل الوريد الأجوف السفلي. يختلط الدم في الوريد الأجوف السفلي مع الدم العائد من الطرفين السفليين والكبد ومن ثم يدخل الأذينة اليمنى. حيث يمر عبر الثقب البيضوي foramen ovale إلى الأذينة اليسرى والبطين الأيسر. يتوجه الدم العائد عبر الوريد الأجوف العلوي نحو البطين الأيمن. وبسبب المقاومة الوعائية الرئوية المرتفعة خلال الحياة الرحمية، يتحول

## تضييق برزخ الأبهر:

يشكل تضيق برزخ الأبهر تضيقاً ليفياً في لمة الأبهر يتوضع عادة بشكل قاصي من منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر عند موضع الرباط (القناة) الشرياني. ويكون هذا الشذوذ أكثر شيوعاً عند الرجال منه عند النساء (1/2)، ويكون حوالي 25 ٪ من المرضى مصابين بدسام أبهري ثنائي الشرفة مرافق. كما أن التشوه خارج القلبي المرافق الأكثر شيوعاً هو أم دم في حلقة ويلس.

يؤدي تضيق برزخ الأبهر إلى انسداد برزخ البطين الأيسر ويسبب ارتفاعاً في الضغط الدموي في الأبهر الداني والأوعية الكبيرة مقارنة مع الأبهر القاصي والطرفين السفليين. ويساعد حدوث ضخامة البطين الأيسر في الحفاظ على حجم ضربة طبيعي بوجود زيادة الحمل البعدي. تبقى معظم حالات تضيق البرزخ غير مكتشفة حتى مرحلة البلوغ، حيث يمكن أن يؤدي البحث عن الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط الشرياني إلى كشف هذا التشوه. إذا لم تتم معالجة هذه الحالة، يتطور لدى أكثر من ثلثي المرضى سوء وظيفة البطين الأيسر وقصور القلب الاحتقاني في العقد الرابع من العمر. وتتضمن الاختلالات الأخرى كلاً من تسلخ أو تمزق الأبهر، والصدمة التالية لارتفاع الضغط المزمن أو التمزق العفوي لأم دم دماغية. والتهاب الشفاف الذي يمكن أن يصيب التضيق أو الدسام الأبهر ثنائي الشرفة المرافق.

قصفة القذف في أوائل الانقباض مع انفتاح الشرف. ويمكن أن تكون نفخة القصور الأبهرية موجودة. خاصة عند وجود قصة التهاب شفاف لدى المريض.

يتم عادة تشخيص الدسام الأبهر ثنائي الشرفة وتحديد درجة التضيق و/أو القلس باستخدام تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر. وتظهر معالجة مرضى الانسداد المميز أو القصور في الفصل 8. وقد يظهر المرضى الأطفال والبالغين الصغار تحسناً واضحاً عبر تصنيع الدسام عبر الجلد percutaneous valvuloplasty. خاصة عندما يكون تكلس شرفات الدسام بحده الأدنى. وفي المرضى الأكبر سناً، أو المرضى الذين يظهرون تكلساً واضحاً في الشرفات، يبقى تبديل الدسام الأبهر هو العلاج المفضل. تعتبر الأسباب الأخرى لانسداد مخرج البطين الأيسر الخلقي نادرة جداً. غالباً ما يتم تشخيص التضيق تحت الدسامي subaortic stenosis أولاً في مرحلة البلوغ ويتميز بوجود حجاب ليفي مميز ينقص من لمة مخرج البطين الأيسر بين الحلقة التاجية وقاعدة الحاجز بين البطينين. ويتميز مرضى هذا الشذوذ بنفخة مخرج مميزة دون قصفة القذف الانقباضي المسموعة لدى مرضى الدسام الأبهر ثنائي الشرفة. يعتبر التضيق فوق الدسامي supravalvular stenosis حالة نادرة من انسداد المخرج وتتميز بدرجات متبدلة من تضيق جذر الأبهر الصاعد. يتم وضع تشخيص هذه الحالة عادة أثناء الطفولة وتترافق مع فرط كلس الدم وشذوذات متعددة هيكلية ووعائية واضطرابات عقلية تنموية.

الجدول 7-1: الموجودات في شذوذات قلبية منتقاة غير مختلطة

| النمط                 | الموجودات الحكمية  | تخطيط القلب الكهربائي  | صورة الصدر  |
|-----------------------|--|--|---|
| تضيق الأبهر الخلقي    | تناقص الصدمة الأبهريّة للأعلى<br>نبض قمي ثابت<br>S2 مفرد، S4<br>نفخة قذف انقباضي   | ضخامة LV   | توسع أبهري بعد التضيق<br>سيطرة LV   |
| تضيق برزخ الأبهر      | تأخر النبض الفخذي<br>تناقص الضغط الدموي في الطرفين السفليين<br>موجودات تترافق مع الدسام الأبهر ثنائي الشرفة              | ضخامة LV   | توسع أبهري بعد التضيق<br>سيطرة الأبهر الصاعد<br>ضخامة LV                                |
| التضيق الدسامي الرئوي | ارتفاع RV<br>صوت القذف الرئوي<br>نفخة قذف انقباضي على الحافة القصية اليسرى<br>S4 لا RV. S2 منقسم بشكل واسع. P2 ناعم      | ضخامة RV<br>شدوذ RA  | توسع بعد التضيق للشريان الرئوي<br>الرئيسي أو الأيسر                                     |
| رباعي فالوت           | عادة مزرقّة<br>تبقراط محتمل<br>نفخة قذف شاملة على الحافة القصية اليسرى<br>P2 ناعم أو غائب                                | ضخامة RV<br>شدوذ RA  | ضخامة RA وRV<br>قلب بشكل الحذاء boot-shaped<br>شريان رئوي صغير<br>جهاز وعائي رئوي طبيعي |
| تشوه إبستائين         | مزرقّة أو غير مزرقّة<br>زيادة الضغط الوريدي الوداجي<br>موجة V مستمرة<br>نفخة انقباضية على الحافة القصية، تزداد مع الشهيق | شدوذ RA<br>حصار فرع الحزمة الأيمن<br>تطاوّل PR<br>استئارة بطينية سابقة | ضخامة RA<br>جهاز وعائي رئوي طبيعي   |

LV - البطين الأيسر. RV - الأذينة اليمنى. RV - البطين الأيمن

الإصلاح الجراحي للدسام، والذي يتضمن فصل التقاء الشرف واستئصال القمع في حال وجود ضخامة مميزة. ونادراً ما يضطر إلى تبديل الدسام. ويعتبر تصنيع الدسام بالبالون عبر الجلد خياراً علاجياً مناسباً لدى الأطفال والبالغين المصابين بتضييق رئوي معزول، حيث يقدم نتائج مسوية للنتائج التي تقدمها الجراحة.

### رباعي فالوت:

يعتبر رباعي فالوت tetralogy of Fallot الآفة الولادية المزقة الأكثر شيوعاً لدى البالغين وقد تظهر للطبيب قبل أو (و هو الأكثر شيوعاً) بعد عملية تلطيفية أو إصلاحية (الجدول 7-1). يملك الرباعي أربع مكونات، تتضمن انسداد مخرج البطين الأيمن تالي لتضييق قمع أو دسام رئوي، VSD غشائي، تراكب أبهر على VSD، فرط ضخامة بطين أيمن تالي لانسداد مخرج البطين الأيمن، تكون VSD عادة كبيرة وتسمح للجريان الدموي بأن يتحول من البطين الأيمن إلى الدوران الجهازى. ويعتمد جريان التحويلة أيمن-أيسر على درجة انسداد مخرج البطين الأيمن، فعندما يكون التضييق الرئوي خفيفاً، يكون جريان التحويلة أيمن-أيسر في حدوده الدنيا، ويبقى المريض غير مزرق (الرباعي الوردي pink)، في حين أنه عندما يكون التضييق الرئوي شديداً (و هو الأكثر شيوعاً) يتحول مقدار كبير من الدم منخفض الأكسجة إلى الدوران الجهازى، مما يؤدي إلى حدوث الزرقعة cyanosis وتزداد درجة الزرقعة مع الجهد، وكذلك عندما يؤدي هبوط المقاومة الوعائية المحيطية إلى زيادة درجة جريان التحويلة أيمن-أيسر.

تتضمن اختلالات الرباعي كلاً من فرط الكريات الحمر الشديد، والصمات العجائبية الانتيابية، والتهاب الشفاف الجرثومي. واضطرابات النظم البطينية، يتم إجراء التصحيح الجراحي للرباعي عادة في مرحلة الرضاعة أو الطفولة، ويتضمن إزالة انسداد البطين الأيمن وإغلاق VSD برقعة، وعند المرضى الذين يحيون حتى مرحلة البلوغ، تبقى ضرورة إجراء الجراحة التصحيحية واجبة، لكن الخطورة الجراحية تكون أعلى بسبب وجود سوء وظيفة البطين الأيمن. تتضمن الجراحة التلطيفية إنشاء تحويلة بين الدوران الجهازى والرئوي (مثلاً نافذة بين الأبهر النازل والشريان الرئوي)، تؤدي هذه العملية إلى زيادة الجريان الدموي الرئوي وتحسين أكسجة الدم الجهازى، ورغم أن مثل هذه العمليات يؤدي إلى تلطيف طويل الأمد لنقص الأكسجة، إلا أن هنالك العديد من الاختلالات التي يمكن أن تحدث، يمكن للمرضى أن يتخلصون من هذه التحويلات، أو يمكن لهذه التحويلات أن تنفلق عفوياً وقد تؤدي إلى تطور الزرقعة، إذا كانت التحويلة كبيرة جداً، عندها يمكن للحجم المتزايد من الدم الداخل إلى الدوران الرئوي والقلب الأيسر أن يؤدي إلى احتقان رئوي، وعند ترك الحالة دون علاج، قد يتطور انسداد وعائي رئوي غير عكوس، إن المرضى الذين يتظاهرون بزرقعة متزايدة بعد الجراحة التلطيفية يجب أن يخضعوا لقثطرة قلبية قبل الإصلاح الجراحي من أجل تقييم الانسداد الوعائي الرئوي غير العكوس. إن جميع مرضى رباعي فالوت (حتى أولئك الخاضعين للتصحيح الجراحي) يجب أن يخضعوا إلى وقاية من التهاب الشفاف.

سريرياً، يتظاهر معظم مرضى تضييق برزخ الأبهر بارتفاع الضغط الشرياني في الطرفين العلويين مع نبض مغمم بالقوة سباتي وفي الطرفين العلويين (راجع الجدول 7-1). ويكون النبض في الطرفين السفليين ضعيفاً ومتأخراً بشكل نموذجي نسبة للنفضة السباتية. قد تكون هنالك نفخة نوعية القذف مسموعة عند وجود دسام أبهري ثنائي الشرفة. كما أنه في الحالات النموذجية هنالك نفخة انقباضية تنشأ عند التضييق وتسمع فوق أعلى الظهر الأيسر، وقد تظهر علامات قصور القلب عند البالغين المسنين.

يتم تشخيص تضييق برزخ الأبهر عند الرضع والأطفال بواسطة تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر. أما عند البالغين، فيكون التصوير بالرنين المغناطيسي والقثطرة القلبية الوسائل المفضلة لكشف موضع التضييق ومعرفة تشريح الأوعية في قوس الأبهر. ينصح بالتصحيح الجراحي عند البالغين فور وضع التشخيص، رغم أن 50% فقط تقريباً من المرضى يتظاهرون بضغط طبيعى بعد العملية. قد يحدث نكس للتضييق بعد الجراحة، رغم أن هذا التضييق الناكس يمكن توسيعه في أغلب الحالات باستخدام التقنيات عبر الجلد. ينصح بالوقاية من التهاب الشفاف لبقية الحياة لدى المرضى بغض النظر عن التصحيح السابق.

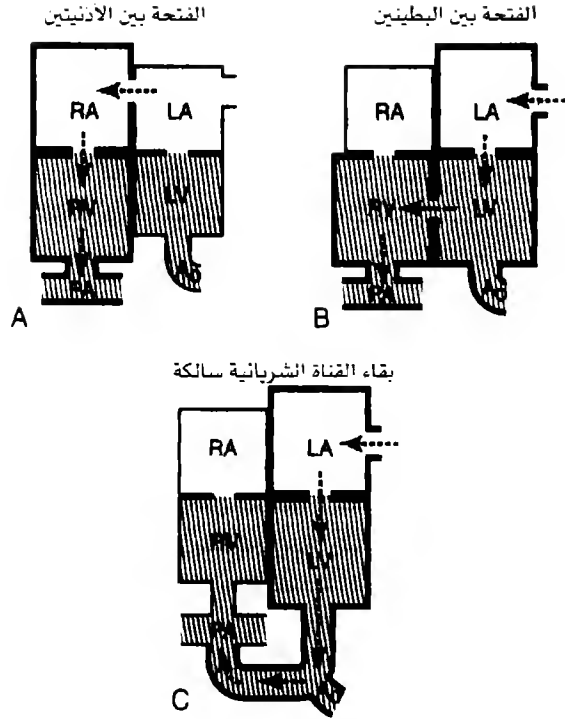
### التضييق الدسامي الرئوي:

يعتبر التضييق الدسامي الرئوي pulmonic valve stenosis السبب الأكثر شيوعاً لانسداد المخرج البطيني الأيمن ويحدث عادة كأفة خلقية معزولة. وتؤدي حالة زيادة الحمل الضغطي الناجمة عن التحام الشرف الرئوية إلى فرط نمو وضخامة البطين الأيمن. ويظهر بعض المرضى ضخامة مميزة في القمع تحت الدسام الرئوي، يساهم أيضاً في انسداد المخرج. ما لم يكن الدسام متضيقاً بشدة عند الولادة، يمكن لمعظم الأشخاص المصابين أن يحيوا حياة طبيعية حتى المراهقة أو أوائل البلوغ. ويعتمد تطور الأعراض على شدة التضييق ووظيفة البطين الأيمن. حيث يكون المرضى المصابين بتضييق خفيف أو معتدل عادة لا عرضيين ونادراً ما يصابون بالاختلالات المرافقة لهذه الآفة. في حين أن المرضى المصابين بانسداد متوسط-شديد الشدة يتظاهرون عادة بالزلة والتعب المتزايد، وعند بدء ضعف وظيفة البطين الأيمن، تبدأ أعراض وعلامات قصور القلب الأيمن بالظهور.

بالفحص السريري، يتظاهر المريض المصاب بتضييق شديد بارتفاع البطين الأيمن بالجس فوق القلب (راجع الجدول 7-1)، يكون S1 عادة طبيعياً ويتلو قصفة انفتاح تصبح أعلى مع الزفير. ويكون S2 أكثر نعومة وتأخيراً مع تزايد شدة التضييق. وتكون النفخة المميزة للتضييق الأبهرى نفخة قذف انقباضية تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى وتزداد مع الشهيق. وكما هو الأمر في التضييق الأبهرى، تشير نفخة قمة متأخرة إلى تضييق أكثر شدة. يمكن للموجة الوريدية الوداجية v المسيطرة و S4 للجانب الأيمن أن يتواجدان لدى مرضى الانسداد الشديد لمخرج البطين الأيمن.

لدى مرضى التضييق الرئوي الخفيف - المعتدل، تكون المعالجة مقتصرة على الوقاية من التهاب الشفاف. في حين يحتاج المرضى العرضيين المصابين بانسداد شديد (ممال القمة > 50 ملمز) إلى

## الفتحة بين الأذنين:



الشكل 1-7: مخطط يظهر الأنماط الثلاث لأفات التحويلة التي تستمر الحياة فيها حتى البلوغ وتأثيراتها على حجم الحجرة. A = فتحة بين الأذنين ASD غير مختلطة تظهر تحويلة أيسر-أيمن عبر الحاجز بين الأذنين تؤدي إلى توسع الأذينة اليمنى RA والبطين الأيمن RV والشريان الرئوي PA. B = فتحة بين البطينين غير مختلطة تؤدي إلى توسع RV والأذينة اليسرى LA والبطين الأيسر LV. C = بقاء قناة شريانية غير مختلطة تؤدي إلى توسع LA وLV وPA.

بالفحص السريري، يمكن سماع نبض بطين أيمن مسيطر على طول الحافة اليسرى للقصص ناجماً عن بطين أيمن متوسع مفرط الحركة (الجدول 2-7). يكون S2 منقسماً بشكل واسع ومشبهاً بسبب أن فرط الحمل الحجمي للبطين الأيمن يؤدي إلى تطاول فترة القذف وتأخر انغلاق الدسام الرئوي. ويكثر سماع نفخة نوعية القذف (التي تزداد مع الشهيق) على الحافة القصية اليسرى وتكون ناجمة عن زيادة

تعتبر الفتحة بين الأذنين atrial septal defect (ASD) واحدة من الشذوذات الخلقية الأكثر شيوعاً لدى البالغين وتحدث عند النساء بشكل أكثر من الرجال بمعدل 1/3. يتم تصنيف الفتحات حسب موقعها ضمن الحاجز بين الأذنين. تعتبر الفتحة الثانوية ostium secundum defect هي الشكل الأكثر شيوعاً للـ ASD وتصيب الفوهة البيضوية fossa ovalis وقد تكون مترافقة مع انسداد الدسام التاجي. في حين أن الفتحة البدئية ostium primum defect تصيب الوصل الأذيني البطيني وتترافق مع شذوذات في شرف الدسام التاجي ومثلث الشرف مع VSDs عالية. أما الشذوذات الجيبية الوريدية sinus venosus defects فتتوضع على الحاجز العلوي وقد تترافق مع تشوه جزئي في الفرج الوريدي الرئوي ضمن الوريد الأجوف العلوي أو الأذينة اليمنى.

لدى مرضى ASD غير المختلطة (مقاومة وعائية رئوية طبيعية). يتحول الدم من الأذينة اليسرى إلى اليمنى، وتعتمد سعة التحويلة هذه على كل من حجم الفتحة ومطاوعة البطين الأيسر والأيمن. عندما تكون الفتحة صغيرة، يكون مقدار الجريان الدموي المتزايد إلى الأذينة اليمنى في حدوده الدنيا، ولا يوجد ضغط هيموديناميكي واضح على القلب الأيمن. أما عندما تكون الفتحة كبيرة، فإن كلاً من الأذينة اليمنى والبطين الأيمن يتوسعان لمعاوضة زيادة حجم الدم المتحول (الشكل 1-7). يزداد الضغط في الشريان الرئوي نتيجة لزيادة حجم الدم، لكن (مع استبعاد الفتحات الكبيرة جداً وطويلة الأمد)، تبقى المقاومة الوعائية الرئوية طبيعية عادة.

يبقى معظم مرضى ASD لا عرضيين عادة حتى مرحلة البلوغ. وعندما تبدأ الأعراض بالظهور، تكون عادة تالية لسوء وظيفة البطين الأيمن وتتضمن التعب والزلة وضعف تحمل الجهد. قد تتكسر معاوضة المرضى الأكبر سناً عندما يزداد ضغط امتلاء البطين الأيسر (الذي قد يحدث في نقص التروية الفعال أو ارتفاع الضغط غير المسيطر عليه بشكل جيد) ويمر المزيد من الدم عبر التحويلة من الأذينة اليسرى إلى القلب الأيمن المحمل أصلاً بالحمل الزائد. يعتبر الرجفان الأذيني atrial fibrillation اضطراب نظم شائع لدى مرضى ASD، خاصة الذين تجاوزوا الخمسين من العمر. يندر حدوث الانسداد الوعائي الرئوي غير العكوس مع ما ينجم عنه من تحويلة أيمن-أيسر ووزقة (مركب إيزنمنغر) ويشاهد لدى أقل من 5% من مرضى ASD.

## الجدول 2-7: الموجودات في آفات قلبية ذات التحويلة، غير مختلطة

| النمط                 | الموجودات الحكيمة                       | تخطيط القلب الكهربائي              | صورة الصدر             |
|-----------------------|---|------------------------------------|------------------------|
| الفتحة بين الأذنين    | نبضات RV جانب قصية                      | حصار فرع حزمة أيمن                 | شريان رئوي كبير        |
|                       | انقسام S2 واسع ومثبت                    | انحراف محور أيسر مع الفتحة البدئية | زيادة العلامات الرئوية |
| الفتحة بين البطينين   | نفخات قذف عبر الدسام الرئوي             | ضخامة I.V و RV                     | ضخامة قلبية            |
|                       | منطقة مفرط الحركة فوق القلب             |                                    | جهاز وعائي رئوي مسيطر  |
| بقاء القناة الشريانية | نفخة شاملة للانقباض جانب قصية يسرى هريز | ضخامة LV                           | شريان رئوي مسيطر       |
|                       | ضربة قمة مفرطة الحركة                   |                                    | زيادة حجم LA و LV      |
|                       | نفخة آلية مستمرة                        |                                    |                        |

LA = الأذينة اليسرى، LV = البطين الأيسر، RV = البطين الأيمن.



وغالباً ما يترافق مع ASDs بدئية، بالإضافة إلى شذوذات في شرف الدسام التاجي ومثلث الشرف. يكون هذا النمط من VSD شائعاً لدى مرضى متلازمة داون Down، تتوضع الـ VSDs الفشائية العالية (فوق القنزعة supracristal) تحت الحلقة الأبهرية وغالباً ما تؤدي إلى عدم مطاوعة الدسام الأبهري.

لدى مرضى VSDs غير المختلطة، يتحول الدم المؤكسج من البطين الأيسر عبر الفتحة إلى البطين الأيمن. وعندما تكون الفتحة صغيرة، يكون حجم ووظيفة البطين الأيمن ضمن الحدود الطبيعية، ولا تزداد المقاومة الوعائية الرئوية. إذا كانت الفتحة كبيرة، يتوسع البطين الأيمن ليعاوض الحجم المتزايد، ويزداد الجريان الدموي الرئوي (راجع الشكل 7-1). وعند عدم تصحيح هذه الحالة، قد يتطور انسداد وعائي رئوي. وقد يؤدي إلى ارتفاع توتر شرياني رئوي، وقلب التحويلة بين البطينين. وعدم إشباع جهاززي وزرق (متلازمة إيزنمنغر).

يعتمد السير السريري لمرضى مصاب بالـ VSD على حجم الفتحة. حيث أن معظم الفتحات الصغيرة تغلق عفواً، أو لا تترافق عادة مع اختلالات هيموديناميكية هامة إذا بقيت حتى مرحلة البلوغ. في حين أن الفتحات الكبيرة يتم كشفها عادة وإصلاحها خلال مرحلة الرضاعة. وقد يتظاهر مرضى الفتحة غير المصححة الذين يستمرون بالحياة حتى مرحلة البلوغ بأعراض وعلامات قصور القلب الأيمن. وعند تطور الانسداد الوعائي الرئوي وفيزيولوجية إيزنمنغر، قد نشاهد الزرق وتبقرط الأصابع. يعتبر جميع مرضى الـ VSD (أو مرضى الـ VSD المصحح مع بقاء جريان دموي عبر التحويلة) عرضة لخطر حدوث التهاب الشغاف الجرثومي الذي يصيب عادة سبيل مخرج البطين الأيمن.

بالفحص السريري، يتظاهر مريض VSD غير المختلط عادة بفطرت حركية المنطقة حول القلب وارتعاش مجسوس على طول الحافة القصية اليسرى (راجع الجدول 7-2)، عادة ما تكون النفخة شاملة للانتقباض وأفضل موضع لسماعها هو الحافة القصية اليسرى. وبشكل عام، تترافق الفتحات الصغيرة مع نفخات عالية اللحن بسبب الممال الضفطي المميز بين البطين الأيسر والأيمن. ومع تطور فطرت توتر رئوي وتفاقم الجريان عبر التحويلة أيسر-أيمن، تصبح النفخة أنعم، وقد نسمع صوت P2 ناعم.

يفيد تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر في تشخيص الـ VSDs، بالإضافة إلى تقييم حجم ووظيفة البطين الأيمن والشذوذات القلبية المرافقة. وغالباً ما تكون القثطرة القلبية ضرورية قبل الإصلاح الجراحي من أجل توثيق شدة الجريان عبر التحويلة وقياس الضغط الشرياني الرئوي والمقاومة الوعائية الرئوية. ولا يعتبر مرضى فيزيولوجية إيزنمنغر مع جريان كامل عبر تحويلة أيسر-أيسر مرشحين للجراحة. ينصح بالإغلاق الجراحي للـ VSD بالقطب أو باستخدام رقعة صناعية لدى مرضى الجريان عبر التحويلة أيسر-أيمن أعلى من 2-1 دون وجود دلائل على ارتفاع توتر رئوي غير عكوس.

### بقاء القناة الشريانية:

تغلق القناة الشريانية وظيفياً بعد عدة ساعات من الولادة وتشريحياً خلال 4-8 أسابيع بعد ذلك. يكثّر حدوث بقاء القناة الشريانية

جريان الدم عبر الدسام الرئوي. وعند حدوث انسداد وعائي رئوي شديد، يصبح الصوت P2 عالياً، ويضيق انقسام S2، ويمكن سماع خبب بطيني أيمن أحياناً.

يتم تشخيص ASD عادة بواسطة تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر الملون. ويسمح التصوير عبر المري بشكل خاص بإعطاء رؤية ممتازة للحاجز بين الأذنين، بالإضافة إلى التشوهات الخلقية المرافقة مثل التشوه الوريدي الرئوي وVSDs وشذوذات شرف الدسام التاجي. ويمكن بهذه التقنية أيضاً الحصول على معلومات إضافية تتعلق بحجم ووظيفة البطين الأيمن ودرجة الجريان عبر التحويلة. تعتبر القثطرة القلبية مفيدة لدى المرضى الأكبر سناً لتأكيد شدة التشوه، وتقييم ضغط الشريان الرئوي والمقاومة الوعائية الرئوية. وتقييم وجود داء شرياني إكليلي متزامن قبل الإصلاح الجراحي. ويجب أن يخضع المرضى ذوي معدل التحويلة رئوي-جهاززي أعلى من 1.5-1 إلى 2-1 إلى إغلاق للفتحة.

يبقى الإغلاق الجراحي للـ ASD الخيار العلاجي المفضل لدى مرضى الفتحات الكبيرة. ومن الناحية المثالية، يجب إغلاق الفتحة في مرحلة الطفولة، إلا أن إغلاق الفتحة في أوائل مرحلة البلوغ يؤدي عادة إلى شفاء كامل مع استعادة الوظيفة والحجم الطبيعي للبطين الأيمن. وبعد العقد الرابع من العمر، تتحسن الأعراض بشكل مميز عادة بعد الإصلاح الجراحي، لكن قد يبقى هنالك درجة من سوء وظيفة البطين الأيمن. وقد أصبح بالإمكان حالياً إغلاق الـ ASDs الثانوية عبر الجلد حالياً باستخدام جهاز الإغلاق Amplatzer الحاصل على موافقة FDA. وقد كانت نتائج هذا الجهاز على المدى القريب مشجعة، حيث ترافق استخدامه مع معدل اختلاطات منخفض مع إغلاق تام للفتحة لدى حوالي 99% من المرضى. هذا الجهاز يكون أكثر فعالية عندما تكون الفتحة صغيرة نسبياً (< 13 ملم) وليست على تماس صميمي مع بنى قلبية أخرى مثل الجيب الإكليلي أو الأوردة الرئوية أو الدسامات الأذينية البطينية. ويعتبر تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية عبر المري مفيداً في تحديد موضع وحجم الفتحة، وكذلك في توجيه الإدخال. وتتضمن الاختلاطات (التي كانت في الماضي سبباً لتحديد الموافقة على استخدام هذا الجهاز) كلاً من إحداث الجهاز للانصمام في كل من الجهاز الوريدي أو الشرياني، والصدمات الختارية، وانثقاب الأذينة.

### الفتحة بين البطينين:

تعتبر الفتحة بين البطينين ventricular septal defect (VSD) شذوذاً خلقياً شائعاً لدى حديثي الولادة ويحدث لدى حوالي 1/500 ولادة طبيعية. لكن هذا الشذوذ نادراً ما يشاهد لدى البالغين بسبب أن حوالي 50% من VSDs تغلق عفواً خلال الطفولة، كما أن معظم الفتحات الكبيرة يتم إغلاقها جراحياً في عمر باكر.

يمكن تصنيف VSDs حسب موقعها ضمن الحاجز بين البطينين. حيث أن معظم VSDs تصيب القسم الفشائي أو العضلي من الحاجز بين البطينين، وغالباً ما تغلق عفواً خلال الطفولة إذا كانت صغيرة الحجم. وتكون الشذوذات القلبية المرافقة نادرة لدى هؤلاء المرضى. ويتوضع النمط الأقل شيوعاً من VSD ضمن القناة الأذينية البطينية

بتبديل توضع قمي للدسام مثلث الشرف داخل البطين الأيمن. وبالتالي. يشكل القسم القاعدي من البطين الأيمن جزءاً من الأذينة اليمنى، مما يترك جزءاً صغيراً من البطين الأيمن الوظيفي. وغالباً ما تكون شرفات مثلث الشرف مصابة بعسر التصنع، وقد تلتصق جزئياً إلى الحاجز بين البطينين أو الجدار الحر للبطين الأيمن، مؤدية إلى قلس مثلث الشرف. وتعتمد درجة سوء وظيفة البطين الأيمن على حجم البطين الأيمن الوظيفي وشدة قلس مثلث الشرف. ونشاهد ASD ذات فتحة ثانوية أو بدئية لدى أكثر من 50 % من المرضى وقد تؤدي إلى جريان عبر تحويلة أيمن-أيسر مع زيادة ضغط الأذينة اليمنى. وتكون اضطرابات النظم فوق البطينية شائعة في تشوه إستانين. مثل الاستثارة البطينية البكرة المرافقة لمتلازمة وولف-باركنسون-وايت.

يتميز تشوه تبديل مواضع الشرايين الكبيرة *transposition of the great arteries* (تبديل موضع-L) بانقلاب البطينات وتوضعات شاذة للشرايين الكبيرة. في هذا التشوه، يتوضع البطين الأيمن التشريحي في الأيسر ويتلقى الدم المؤكسج من الأذينة اليسرى. ويقذف الدم ضمن الأبهر المتوضع أمامياً بشكل شاذ. في حين يتوضع البطين الأيسر التشريحي في الأيمن ويتلقى الدم الوريدي من الأذينة اليمنى ويقذفه ضمن الشريان الرئوي المتوضع خلفياً بشكل شاذ. يعتمد السير السريري لمرضى تبديل المواضع على شدة التشوهات داخل القلبية الأخرى. وعندما تكون الآفة معزولة لوحدها، يمكن للعديد من المرضى أن ينجوا حتى مرحلة البلوغ دون أعراض. وفي بعض الأشخاص، يمكن أن يصاب البطين الجهازي (البطين الأيمن التشريحي) بالقصور، وقد يؤدي إلى احتقان رئوي. تتضمن التشوهات المرافقة كلاً من حصار العقدة الأذينية البطينية وVSD وتشوه إستانين.

لا تعتبر التشوهات الخلقية للشرايين الإكليلية نادرة وقد تكون لا عرضية أو تترافق مع نقص تروية عضلية قلبية. قد ينشأ الشريان المنعطف الأيسر أو الشريان الأمامي النازل الأيسر من جيب فالسالفا الأيمن ولا يترافق عادة مع شذوذات في إرواء العضلة القلبية. قد ينشأ أي من الشريائين الإكليليين من الجيب الأيمن ويمر بين الجذع الرئوي والأبهر. قد يؤدي هذا التشوه إلى نقص تروية عضلية قلبية أو احتشاء أو موت مفاجئ لدى البالغين الشباب، خاصة خلال الجهد. إن نواسير الشريان الإكليلي مع النزح إلى البطين الأيمن أو الوريد الأجوف أو الوريد الرئوي يمكن أن تترافق مع نقص تروية عضلية قلبية إذا ترافقت مع جريان كمية هامة من الدم الإكليلي عبر تحويلة إلى الجهاز الوريدي. يتم تشخيص هذه التشوهات عبر تصوير الأوعية الإكليلية.

patent ductus arteriosus (PDA) لدى الرضع الخدج أو الرضع المولودين في المرتفعات. ويكون PDA أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال، وقد يترافق مع شذوذات قلبية أخرى مثل تضيق برزخ الأبهر أو VSD.

يؤدي فشل إغلاق القناة الشريانية إلى بقاء الاتصال بين الأبهر والشريان الرئوي. وتعتمد النتائج الهيموديناميكية لهذا الاتصال على حجم القناة. فإذا كانت القناة صغيرة، تبقى المقاومة الشريانية الرئوية طبيعية، ويسير الدم من الأبهر إلى الدوران الرئوي. أما عندما تكون القناة كبيرة، فإن الجريان الدموي عبر الدوران الرئوي والعائد إلى الجانب الأيسر من القلب يزداد بشكل مميز. مما يؤدي إلى فرط الحمل الحجمي البطيني الأيسر واحتقان رئوي (راجع الشكل 1-7). وقد يؤدي وجود PDA كبيرة إلى انسداد وعائي رئوي مع فيزيولوجية إيزنمنغر. وعندما تصبح المقاومة الوعائية الرئوية أعلى من المقاومة الوعائية الجهازية، ينقلب الجريان عبر التحويلة من الشريان الرئوي إلى الأبهر الصدري. وغالباً ما يصاب هؤلاء المرضى بالزرقعة في الطرفين السفليين مع تبقراط أصابع القدمين. في حين أن الطرفين العلويين يكونان طبيعيين عادة باللون دون وجود تبقراط في أصابع اليدين. يعتبر هذا *العلال في الزرقعة* تالياً لتحويلة الدم سيء الأكسجة من الشريان الرئوي إلى الأبهر بعد الشريان تحت الترقوة الأيسر، حيث يتم تروية الرأس والطرفين العلويين بالدم جيد الأكسجة من البطين الأيسر.

عادة ما يكون معظم مرضى PDAs الصغيرة لا عرضيين وقد يستمرون بالحياة حتى مرحلة البلوغ دون حدوث اختلاطات هيموديناميكية مهمة. وعند عدم تصحيح PDA خلال الطفولة، يتظاهر العديد من البالغين المصابين بقناة كبيرة بأعراض قصور القلب الأيسر. وعند تطور حدوث انسداد وعائي رئوي، قد نشاهد فيزيولوجية إيزنمنغر مع قصور القلب الأيمن.

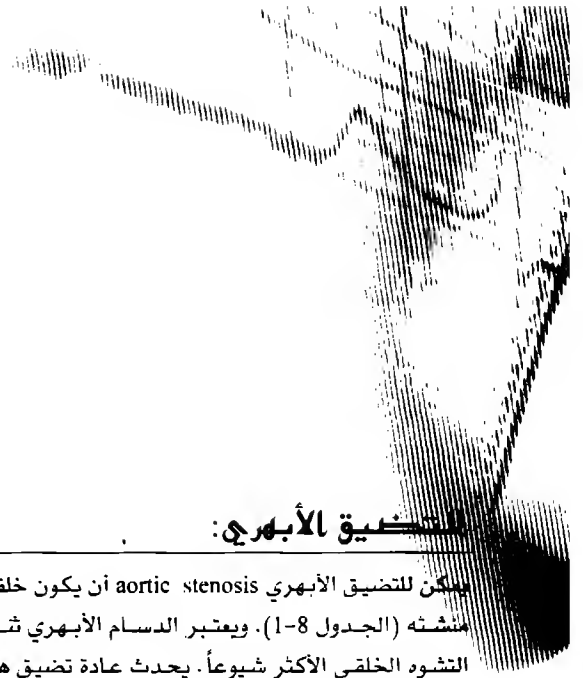
تشتمل موجودات الفحص السريري المميزة لـ PDA غير المختلطة على نفخة شببيه بالآلية مستمرة عالية اللحن تسمع أفضل ما يمكن في المنطقة تحت الترقوة اليسرى (راجع الجدول 2-7). وعندما تكون الـ PDA كبيرة، قد يتضخم البطين الأيسر، وقد نشاهد علامات الاحتقان الرئوي. وعندما يختلط سير الإصابة بحدوث فيزيولوجية إيزنمنغر، قد نجد علامات فرط التوتر الرئوي، وقد تتناقص شدة نفخة القناة الشريانية.

يتم تأكيد تشخيص الـ PDA عادة باستخدام تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية ثنائي البعد والدوبلر الملون. وغالباً ما يتم إجراء القسطرة القلبية قبل الجراحة من أجل تأكيد وجود PDA واستبعاد الانسداد الوعائي الرئوي غير العكوس. يستطع الإغلاق الجراحي للـ PDA لدى معظم المرضى ما لم يكن هنالك آفة مرضية خطيرة مرافقة أو فرط توتر رئوي غير عكوس. ويجب على جميع المرضى المعروفين بإصابتهم بالـ PDA أن يتلقوا وقاية من التهاب الشغاف.

### شذوذات خلقية أخرى:

هنالك العديد من الشذوذات الخلقية غير الشائعة تتوافق مع الحياة والبقيا حتى مرحلة البلوغ. يتميز تشوه إستانين *Ehstein's anomaly*

# آفات القلبية الدسامة المكتسبة



## التضييق الأبهرى:

يمكن للتضييق الأبهرى aortic stenosis أن يكون خلقياً أو مكتسباً في منشئه (الجدول 8-1). ويعتبر الدسام الأبهرى ثنائي الشرف هو التشوه الخلقي الأكثر شيوعاً. يحدث عادة تضيق هام في الفوهة في منتصف العمر بعد سنوات من الجريان العنيف عبر الدسام الذي يؤدي إلى رض وتسمك وتكلس الوريقات. يمكن للتضييق الأبهرى الرثوي rheumatic أن ينجم عن اندماج ملتقيات الوريقات ويكون مترافقاً عادة مع آفة دسامة تاجية. ويعتبر التضييق الأبهرى الشيخوخي senile أو التنكسي degenerative السبب الأكثر شيوعاً للتضييق الأبهرى عند البالغين. ويحدث عادة لدى مرضى تجاوزوا الـ 65 سنة من العمر. ويكون التضييق الأبهرى أكثر شيوعاً لدى الرجال منه لدى النساء.

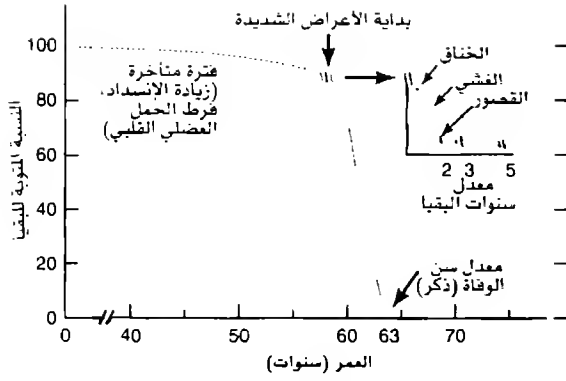
يزداد الانسداد أمام الجريان لدى مرضى التضييق الأبهرى بشكل تدريجي خلال سنوات عديدة، ويؤدي إلى ضخامة البطين الأيسر. وتسمح هذه الاستجابة للبطين الأيسر بأن ينتج ويحافظ على ممال ضغطي كبير عبر الدسام دون إنقاص حجم الضربة. لكن ضخامة البطين الأيسر تؤدي إلى زيادة صلابة الجدار الانبساطية بحيث تصبح هنالك حاجة لزيادة الضغط داخل الجوف من أجل الحفاظ على امتلاء البطين الأيسر.

يمكن لمرضى التضييق الأبهرى الشديد أن يبقوا لا عرضيين لعدة سنوات بالرغم من وجود انسداد شديد. وتتضمن الأعراض النموذجية المرافقة للتضييق الأبهرى كلاً من الخناق والغشي وقصور القلب الاحتقاني. يمكن أن يحدث الخناق بغياب آفة شريانية إكليلية خارج قلبية بسبب زيادة حاجة البطين الأيسر المتضخم إلى الأكسجين وتناقص الجريان الدموي الإكليلي تالياً لارتفاع الضغط الانبساطي في البطين الأيسر. قد ينجم الغشي عن اضطرابات نظم عابرة، لكن الأغلب أن يحدث أثناء الجهد عندما يكون النتاج القلبي غير كافٍ للحفاظ على الضغط الشرياني بوجود التوسع الوعائي المحيطي المحرض بالجهد. تنتج الزلة أحياناً عن سوء الوظيفة الانبساطية المرافقة للبطين الأيسر المتضخم غير المعاوض أو قد تكون إشارة لبدء حدوث سوء الوظيفة الانقباضية الذي يحدث بشكل متأخر خلال سير الآفة. حالما يظهر مرضى التضييق الأبهرى الشديد أعراض الإصابة. يصبح الإنذار سيئاً ما لم يتم إجراء الإصلاح الجراحي. وقد أظهرت دراسات سابقة أن معدل البقاء الوسطي بعد بدء الأعراض هو حوالي سنتين عند المرضى الذين يتظاهرون بقصور القلب، وحوالي 3 سنوات عند المرضى المصابين بالغشي، وحوالي 5 سنوات عند مرضى الخناق (الشكل 8-1).

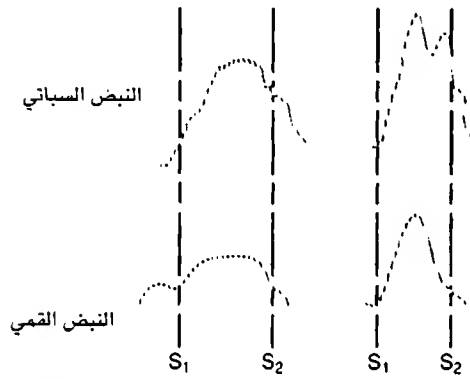
بالفحص السريري. يمكن لمرضى التضييق الأبهرى أن يتظاهروا بتبدل موضع ضربة القمة للوحشي بسبب ضخامة البطين الأيسر (الجدول 8-2). كما يمكن أن نجد S4 مجسوس إذا كان المريض يملك نظاماً جيئاً. ويمكن للمكون P2 للصوت S2 أن يكون ناعماً أو غائباً بسبب تناقص حركية الشرف الأبهري. يعتبر وجود S4 مشعراً لبطين أيسر غير مطاوع. إن نفخة التضييق الأبهرى هي نفخة خشنة تصاعدية-تنازلية تسمع أفضل ما يمكن فوق الحافة القصية اليمنى وتنتشر عادة إلى العنق. ومع زيادة الانسداد، تصبح 'ذروة' النفخة متأخرة أكثر خلال الانقباض. وعند حدوث سوء وظيفة البطين الأيسر. يمكن أن تتناقص شدة النفخة بسبب تناقص حجم الضربة. غالباً ما تنخفض شدة النبضان السباتي ويتأخر حدوثه (pulsus parvus et tardus) (الشكل 8-2). رغم أن هذه التبدلات يمكن أن تحدث لدى المسنين تالية للآفة وعائية داخلية دون وجود تضيق أبهرى مهم.

تكون موجودات ضخامة البطين الأيسر هي الموجودات التخطيطية القلبية الأساسية لدى مرضى التضييق الأبهرى. ويفيد تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية في كل من تحديد سببية التضييق الأبهرى وقياس درجة الانسداد. وعند استخدام تقنيات الدوبلر، يمكن قياس الممال الوسطي ومساحة الدسام. وعادة ما يخضع مرضى التضييق الأبهرى الشديد إلى قثطرة قلبية من أجل تأكيد وجود تضيق أبهرى شديد وأيضاً من أجل تحديد فيما إذا كان هنالك آفة شريانية إكليلية مرافقة. إن مساحة للدسام تساوي أو أقل من 0.7 سم<sup>2</sup> تشير إلى تضيق أبهرى خطير (القيمة الطبيعية هي 3 سم<sup>2</sup>) وغالباً ما تترافق مع ممال ووسطي للضغط عبر الدسام يتجاوز 50 ملمز عندما تكون وظيفة البطين الأيسر طبيعية. ويجب ملاحظة أن هذا الممال الوسطي يمكن أن يكون منخفضاً لدى مرضى مصابين بتناقص الوظيفة الانقباضية رغم وجود تضيق أبهرى شديد.

يعتبر الإصلاح الجراحي للدسام علاجاً لمعظم البالغين المصابين بتضيق أبهرى. وتكون خطورة الجراحة والإنذار أفضل لدى المرضى المحافظين على وظيفة انقباضية طبيعية للبطين الأيسر. إلا أن الجراحة تبقى مستطبة لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية اليسرى. حيث أن زوال الانسداد يمكن أن يؤدي إلى تحسن هيموديناميكي وسريري واضح. تشير عملية تصنيع الدسام الأبهرى بالبالون balloon aortic valuloplasty إلى تقنية تجرى عبر الجلد يتم فيها وضع قثطرة بالون عبر الدسام الأبهرى. يؤدي نفخ البالون إلى كسر و/أو فصل الشرف المندمجة والمتكلسة. وتعتبر هذه العملية أكثر فائدة لدى المرضى صغار السن المصابين بتضيق أبهرى خلقي غير متكلس ونادراً ما تستخدم لدى المرضى البالغين المصابين بتضيق أبهرى متكلس.



الشكل 8-1: السير الطبيعي للتضييق الأبهرى دون معالجة جراحية.



الشكل 8-2: مخطط يزاوج بين النبضات السباتية ونبض القمة في التضييق الأبهرى (المخطط الأيسر) وفي القصور الأبهرى (المخطط الأيمن). (راجع النص للمزيد من التفاصيل).

### الجدول 8-1: الأسباب الرئيسية لآفة القلبية الدسامية لدى البالغين

التضييق الأبهرى:

الدسام الأبهرى ثنائي الشرف

رثوي

تتكسي

القصور الأبهرى:

دسام أبهرى ثنائي الشرف

التهاب شغاف

رثوي

توسع جذر الأبهر

تضييق تاجي:

رثوي

قصور تاجي:

مزمن:

انسداد الدسام التاجي

توسع البطين الأيسر

رثوي

التهاب شغاف

حاد:

سوء وظيفة العضلة الحليمية (نقص تروية)

تمزق الحبال الوترية أو العضلة الحليمية

التهاب الشغاف

سوء وظيفة دسام صناعي

قصور مثلث الشرف:

وظيفي (توسع الحلقة)

انسداد الدسام مثلث الشرف

التهاب شغاف

وذلك بسبب ارتفاع نسبة عودة التضييق لديهم (حوالي 30% خلال 6 شهور).

### القصور الأبهرى:

يمكن للقصور الأبهرى aortic regurgitation (AR) أن يكون تالياً لآفة بدنية ضمن وريقات الدسام أو جذر الأبهر أو كليهما (راجع الجدول 8-1). وقد تكون شذوذات الوريقات الأبهرية تالية لداء رثوي أو شذوذات خلقية أو التهاب شغاف سابق. بالإضافة إلى ذلك، كثيراً ما يكون الـ AR نتيجة لتضييق دسام أبهرى ثنائي الشرف وتتكسي. إن إمرضية جذر الأبهر المترافقة مع توسع الجذر والحلقة يمكن أن تؤدي إلى انفصال و/أو انسداد الوريقات.

في الـ AR المزمن، يجب أن يتسع البطين الأيسر للجريان الدموي الطبيعي الداخل من الأذينة اليسرى مع الحجم الناجم عن القصور الأبهرى. وبالتالي، يتوسع البطين الأيسر ويتضخم من أجل الحفاظ على جريان طبيعي للأمام والتخفيف ما أمكن من التوتر على الجدار. ومع تطور حالة الـ AR، يمكن لهذه التبدلات في حجم البطين الأيسر وسماكة الجدار أن تصبح غير كافية للحفاظ على ضغوط امتلاء بطين أيسر طبيعية. وبالتالي تحدث أذية غير عكوسة ضمن الخلية العضلية.

نتيجة لذلك، يتوسع البطين الأيسر أكثر وينخفض أداء الوظيفة الانقباضية وحجم الضربة الفعال.

سريرياً، يمكن للمرضى المصابين بـ AR شديد مزمن أن يكونوا لا عرضيين لفترات طويلة بسبب التبدلات المعاوضة في البطين الأيسر. وعندما تحدث الأعراض، تكون مرتبطة بشكل أساسي مع ارتفاع في ضغوط امتلاء البطين الأيسر. وتتضمن الزلة التنفسية أثناء الجهد، والزلة الاضطجاعية والزلة الانتيابية الليلية. وقد يصاب العديد من المرضى بخفقان صدري أو دماغي بسبب الدوران المفرط الحركية. وعندما يتناقص النتاج القلبي الفعال، قد يشكو المرضى بشكل أساسي من التعب والوهن. وكما هو الوضع في التضييق الأبهرى، يمكن أن يحدث الخناق لدى مرضى AR رغم غياب آفة شريانية إكليلية وذلك بسبب ارتفاع ضغوط امتلاء البطين الأيسر وتناقص ضغط الإرواء الإكليلي.

بالفحص السريري، يتظاهر المرضى المصابين بـ AR شديد بتوسع الضغط النبضي (الفرق بين الضغط الانقباضي والانبساطي). وذلك بسبب دورة الدم عائد إلى البطين الأيسر (راجع الجدول 8-2). يكون النبض عادة مقروعاً، مع صعود سريع للموجة وهبوط فوري

الجدول 8-2: الموجودات المميزة بالفحص والتخطيط وصورة الصدر للداء القلبي الدسامي المكتسب المزمن

| صورة الصدر  | ECG   | الموجودات الحكيمة  |
|---|---|--|
| بروز LV دون توسع<br>توسع الجذر الأبهرى بعد<br>التضييق<br>تكلس الدسام الأبهرى  | ضخامة LV. يعتبر حصار فرع الحزمة<br>الأسير شائعاً أيضاً.<br>نادراً حصار قلب بسبب امتداد الإصابة<br>التكلسية إلى الجهاز الناقل. | pulsus parvus et tardus (قد يغيب في كبار السن أو<br>عند الترافق مع قصور أبهرى). رجفة سباتية<br>(ارتعاش خشن)<br>نفخة قذف تنتشر إلى قاعدة العنق. ذروتها متأخرة<br>في الانقباض عندما يكون التضييق شديداً<br>نبضان LV شديد دون تغير واضح في الموضع<br>تتأقص A2. S2 مفرد أو منقسم بشكل عجائبي<br>خيب S4. غالباً مجسوس.  |
| توسع الأبهري و LV   | ضخامة LV. غالباً مع موجات Q عميقة<br>ضيقة.  | زيادة الضغط التنبضي<br>نبض سباتي مشطور<br>نبضان LV مفرط الحركية ومتبدل للوحشي<br>نفخة انبساطية تنازلية. تتعلق مدتها بالشدة.<br>نفخة جريان انقباضي S3G شائعة  |
| LV كبيرة: كثافة مضاعفة.<br>تبدل موضع المري للخلف.<br>ارتفاع القصبة الجذعية<br>الرئيسية اليسرى.<br>استقامة حافة القلب اليسرى<br>نتيجة لضخامة الزائدة<br>اليسرى | شدوذ أذنية يسرى<br>الرجفان الأذيني شائع<br>نمط ضخامة RV قد يتطور إذا ترافق<br>مع فرط توتر شرياني رئوي                         | S1 عالي اللحن<br>قصبة افتتاح OS<br>فاصلة بين S2-OS تتناسب عكسياً مع شدة التضييق<br>S1 غير عالي اللحن. وغياب OS إذا كان الدسام<br>متكلساً بشدة.<br>علامات فرط توتر الشريان الرئوي   |
| LV صغير أو طبيعي الحجم<br>شريان رئوي كبير<br>احتقان وريدي رئوي<br>ضخامة LV و I.A<br>احتقان وريدي رئوي   | شدوذ أذنية يسرى<br>ضخامة LV<br>رجفان أذيني  | نبضان LV مفرط الحركية S3<br>قد يكون هنالك انقسام S2 واسع<br>نفخة قمية شاملة للانقباض تنتشر إلى الإبط (قد<br>تكون النفخة غير نموذجية في القصور التاجي<br>الحاد. أو سوء وظيفة العضلة الحليمية. أو<br>انسداد الدسام التاجي-راجع النص)<br>طقطقة انقباضية واحدة أو أكثر- عادة منتصف<br>الانقباض- يتلوها نفخة انقباضية متأخرة<br>موجودات ديناميكية بالأصغاء-راجع النص<br>قد يظهر المرضى قامة طويلة نحيفة. صدر زورقي.<br>متلازمة الظهر المستقيم |
| يعتمد على درجة قصور الدسام<br>وجود أو غياب تلك<br>الشدوذات  | غالباً ما يكون طبيعياً<br>أحياناً انخفاض الشدفة ST و/أو تبدلات<br>موجة T في الاتجاهات الأمامية                                | تمدد وريدي وداجي مع موجة a مسيطرة إذا كان<br>النظم جيئياً<br>OS مثلث الشرف ودممة انبساطية على الحافة<br>القصية اليسرى- قد تتغطى بالتضييق التاجي<br>المرافق   |
| RA كبيرة  | شدوذ أذنية يمنى<br>الرجفان الأذيني شائع   | زيادة الـ OS مثلث الشرف والدممة أثناء الشهيق<br>تمدد وريدي وداجي مع موجة قلس كبيرة (انقباضية)<br>نفخة انقباضية على الحافة القصية اليسرى. تزداد   |
| ضخامة RV و RA   | شدوذ RA<br>غالباً ما تكون الموجودات متعلقة بسبب<br>قصور مثلث الشرف  | بالشهيق<br>دممة جريان انبساطي<br>زيادة RV S3 مع الشهيق<br>ضخامة كبدية مع نبضان انقباضي   |
| غالباً ما تكون الموجودات متعلقة<br>بسبب قصور مثلث الشرف   |   |  |

\* الموجودات تتأثر بشدة وإزمان الآفة الدسامية

ECG = تخطيط القلب الكهربائي، I.A = الأذنية اليسرى، I.V = البطين الأسير، RA = الأذنية اليمنى، RV = البطين الأيمن.

الجريان الفعال للأمام. يرتفع ضغط البطين الأيسر والأذينة اليسرى بشكل سريع، مؤدياً إلى احتقان رئوي.

يتظاهر المرضى المصابين بـ AR حاد عادة بأعراض وعلامات الصدمة قلبية المنشأ cardiogenic shock. حيث يكون المريض عادة شاحباً مع برودة أطراف بسبب التقيض الوعائي المحيطي. ويكون النبض سريعاً وضعيفاً، في حين أن الضغط النبضي يكون طبيعياً أو منخفضاً. وتتميز نغمة الـ AR الحاد بكونها منخفضة اللحن وقصيرة وتجم عن التساوي السريع بين ضغوط الأبهروالبطين الأيسر خلال الانبساط. وغالباً ما يكون هناك خبب S3. ويفيد تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية في تحديد شدة الـ AR ومسبباته. ويمكن إجراؤه قرب سرير المريض ذو الحالة الحرجة.

تتضمن المعالجة الدوائية للـ AR الحاد استخدام المعالجة الموسعة للأوعية مع المدرات إذا كان الضغط الدموي مستقرأ. ولدى المرضى المصابين باضطرابات هيموديناميكية، قد يكون الدعم عضلي الانحياز والمقبضات الوعائية ضرورية. وتبقى المعالجة الجراحية الإسعافية المفضلة للدسام هي العلاج الأفضل لمعظم مرضى الـ AR الحاد.

### التضييق التاجي:

يحدث التضييق التاجي mitral stenosis (MS) عندما يؤدي تسمك وعدم حركية الوربيقات التاجية إلى إعاقة الجريان من الأذينة اليسرى إلى البطين الأيسر. وتعتبر الحمى الرثوية rheumatic fever السبب الأكثر شيوعاً للـ MS إلا أنه يمكن في حالات نادرة أن يؤدي كل من الشذوذات الخلقية وداء الكارسينويد وآفات النسيج الضام إلى انسداد الدسام التاجي. إن ثلثي مرضى الـ MS هن من النساء. وتتضمن التبدلات الإمبراضية التي تحدث في الـ MS الرثوي كلاً من اندماج ملتقيات الوربيقات وتسمك وتليف وتكلس الوربيقات التاجية والحبال الوترية. وتحدث هذه التبدلات خلال عدة سنوات قبل أن تصبح سوء الوظيفة هامة هيموديناميكياً.

يتضمن التبدل الهيموديناميكي البدئي الذي يرافق الـ MS ارتفاع ضغط الأذينة اليسرى الناتج عن انسداد الجريان إلى البطين الأيسر (الشكل 8-3). وينتقل هذا التبدل الضغطي عائداً إلى الجهاز الوريدي الرثوي وقد يؤدي إلى احتقان رئوي. في البدء، يمكن لهذا التبدل أن يحدث فقط أثناء معدلات القلب العالية جداً (كما هو الأمر أثناء الجهد أو بوجود اضطرابات النظم الأذينية) عندما يتطور ارتفاع في ضغط الأذينة اليسرى خلال فترة الانبساط المتأخرة. ومع زيادة شدة الـ MS، يبقى ضغط الأذينة اليسرى مرتفعاً حتى أثناء معدلات القلب الطبيعية، ويمكن أن تظهر الأعراض المتعلقة بارتفاع الضغط الوريدي الرثوي حتى أثناء الراحة. يمكن للارتفاع المزمن في الضغط الوريدي الرثوي أن يؤدي إلى زيادة في المقاومة الوعائية الرئوية والضغط الشرياني الرثوي. وإذا لم يتم تصحيح الـ MS، تحدث تبدلات غير عكوسة في الجهاز الوعائي الرثوي، وتبدأ أعراض وعلامات قصور القلب الأيمن بالظهور. بالمقابل، تكون ضغوط امتلاء البطين الأيسر طبيعية أو منخفضة في حالة الـ MS الخفيف أو المعتدل. ومع زيادة شدة التضييق، يضعف امتلاء البطين الأيسر ويتناقص حجم الضربة والناتج القلبي.

عادة ما يصبح مرضى الـ MS من منشأ رئوي عرضيين خلال العقد الثالث أو الرابع من العمر. وتعتبر الزلة والزلة الاضطجاعية أكثر الأعراض شيوعاً، لكن بعض المرضى قد يحدث لديهم نفث دموي hemoptysis فجائي ناجم عن توسع الأوردة القصيبية

(نبض كوريغان أو نبض المطرقة المائية water-hammer) (راجع الشكل 8-2). وتكون النبضة القلبية (ضربة القمة) مفرطة الحركية ويتبدل موضعها للأسفل والوحشي. إن نغمة الـ AR هي نغمة عالية اللحن تنازلية انبساطية تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى مع كون المريض جالساً وينحني للأمام. كما أن الطلب إلى المريض أن يقوم بإيقاف تنفسه في نهاية الزفير مع مسك اليدين خلف الرأس سوف يؤدي أيضاً إلى تحسين القدرة على الإصغاء لسماع نغمة الـ AR. وفي كثير من الأحيان تسمع نغمة قذف انقباضية تالية لزيادة الجريان للأمام عبر الدسام الأبهري. وقد يكون هناك خبب S3، خاصة إذا أظهر المريض أعراض قصور القلب. وقد تسمع نغمة منخفضة اللحن انبساطية (نغمة أوستن-فلنت) في القمة وتختلط مع نغمة التضييق التاجي (MS). ويعتقد أن هذا الصوت ناجم عن الانفتاح غير التام للوربيقات التاجية (MS وظيفي) التالي لارتفاع ضغوط امتلاء البطين الأيسر.

إن السير المعتدل للـ AR المزمن متبدل. حيث أن العديد من مرضى الـ AR المعتدل أو الشديد يبقون لا عرضيين لعدة سنوات وعادة ما يكون الإنذار لديهم جيداً. في حين أن هناك مرضى آخرين تزداد لديهم شدة الـ AR ويتطور لديهم سوء وظيفة بطين أيسر مع أعراض قصور القلب الاحتقاني. ويعتبر تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية وسيلة مفيدة في متابعة تطور المرض وانتقاء الوقت الأفضل للجراحة. وقد أظهرت دراسات سابقة أن مرضى الخطورة العالية هم أولئك الذين يكون قطر البطين الأيسر بنهاية الانقباض لديهم أكبر من 50 مم أو الجزء المقذوف أقل من 50%. لذلك، يجب أن تتم مراقبة المرضى المعروفين بإصابتهم بدرجة معتدلة أو شديدة من الـ AR بشكل منتظم باختبارات غير جراحة لكشف العلامات المبكرة لعدم المعاوضة القلبية (غالباً البطين الأيسر).

إن معالجة مرضى الـ AR المعتدل أو الشديد يجب أن تشمل على معالجة موسعة للأوعية (مثل النيفيديبين أو مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ACE) لأن هذه العناصر تقلل من حمل البطين الأيسر ويمكن أن تبطل تطور سوء وظيفة العضلة القلبية. وقد أشارت دراسات سابقة إلى أن الفائدة القصوى من هذه العناصر تلاحظ لدى المرضى العرضيين المصابين بضخامة بطين أيسر واضحة (قطر البطين الأيسر بنهاية الانبساط > 65 مم). إلا أن المعالجة الموسعة للأوعية لدى المرضى غير العرضيين المصابين بدرجة متوسطة أو شديدة من الـ AR يمكن أن تؤدي إلى إطالة أمد الفترة غير العرضية.

يجب التفكير بالجراحة المعيضة للدسام لدى المرضى العرضيين أو الذين يمتلكون دلائل على سوء وظيفة البطين الأيسر. حيث أن تبديل الدسام لدى مرضى مصابين بتناقص الجزء المقذوف من البطين الأيسر لفترة قصيرة (< 14 شهر) سوف تؤدي إلى تحسن واضح في الوظيفة البطينية؛ أما عند وجود سوء وظيفة بطين أيسر لفترة طويلة، فقد تحدث أذية دائمة في العضلة القلبية. ورغم أن مثل هؤلاء المرضى يجب عدم استئناهم من الجراحة، إلا أن الإنذار على المدى الطويل لديهم يبقى سيئاً.

بالمقارنة مع الـ AR المزمن، يعتبر الـ AR الحاد حالة إسعافية تحتاج إلى تدخل جراحي فوري. وتتضمن أسباب الـ AR الحاد كلاً من التهاب الشغاف الجرثومي، والتمزق الرضي للوربيقات الأبهريّة، وتسليخ جذر الأبهري. وسوء الوظيفة الحاد لدسام أبهري صناعي. يؤدي الـ AR الحاد إلى عدم استقرار هيموديناميكي بسبب أن البطين الأيسر يكون غير قادر على التوسع لاستيعاب الحجم الانبساطي المتزايد، مما يؤدي إلى تناقص

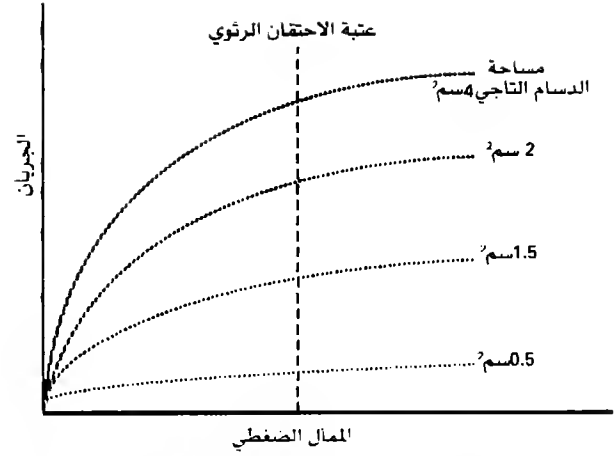
ذلك، يمكن تقييم حركية الوريقات وشدة التكلس الدسامي واستخدام ذلك في تقرير الخيارات العلاجية. تسمح تقنيات الدوبلر بحساب مساحة الدسام التاجي والمعال عبر الدسام. وقد أصبحت التقنية الأحداث المتمثلة في تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية عبر المري وسيلة مفيدة في دراسة الجهاز الدسامي التاجي وفحص الأذينة اليسرى بحثاً عن الخثرات قبل اللجوء إلى تصنيع الدسام عبر الجلد. يمكن تقييم شدة الـ MS والتبدلات الهيموديناميكية المرافقة أيضاً بواسطة القططرة القلبية. كما يمكن استخدام قياسات النتاج القلبي والمعال عبر الدسامات في حساب مساحة الدسام بواسطة معادلة غورلين. تبلغ المساحة الطبيعية للدسام التاجي حوالي 4-6 سم<sup>2</sup>. ويعرف الـ MS الخطير بمساحة للدسام أقل من 1 سم<sup>2</sup>.

يمكن تدبير المرضى المصابين بدرجات خفيفة أو متوسطة من الـ MS بشكل دوائي. وتعتبر السيطرة على النتاج القلبي واجباً ملحقاً لدى هؤلاء المرضى بسبب أن زيادة معدلات سرعة القلب تؤدي إلى تناقص أمد فترة الامتلاء الانبساطي. ويعتبر ذلك صحيحاً بشكل خاص لدى مرضى الرجفان الأذيني، والذين يؤدي فقدان التقبض الأذيني لديهم إلى زيادة نقص امتلاء البطين الأيسر. تستلزم المعالجة المضادة للتخثر لدى مرضى الرجفان الأذيني وأولئك المرضى ذوي النظم الجيبي الطبيعي الذين تعرضوا لحوادث صمات سابقة أو المصابين بدرجات متوسطة أو شديدة من الـ MS. وتقيد المدرات في تخفيف الاحتقان الرئوي وعلامات قصور القلب الأيمن. ويجب تذكير المرضى جميعاً بأهمية الوقاية من التهاب الشغاف.

يجب توجيه المرضى ذوي الأعراض الشديدة (المنصف III-IV حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك) والإصابة المتوسطة أو الشديدة بالـ MS إلى التداخل الجراحي أو عبر الجلد. وتعتبر تقنية تصنيع الدسام عبر الجلد بالبالون تقنية جديدة يتم فيها إدخال قططرة بالون عبر الدسام التاجي ونفخها، مما يؤدي إلى فصل الشرف المندمجة. وقد أظهرت المتابعة قصيرة وطويلة الأمد لهؤلاء المرضى نتائج تميزت بالحصول على حبال وتربة ووريقات متحركة غير متكلسة، مع الحد الأدنى من القصور التاجي MR، دون ظهور دلائل على خثرات الأذينة اليسرى. ويتألف الخيار الجراحي لدى نفس الزمرة من المرضى من عملية فك التحام ملتقيات وريقات الدسام التاجي بالطريقة المفتوحة. حيث يستطيع الجراح عبر الرؤية المباشرة للدسام التاجي أن يقوم بتنضير الدسام وفصل الشرف المندمجة وإزالة خثرات الأذينة اليسرى. ورغم أن الدسام يبقى غير طبيعي، إلا أن هذه العملية تتوافق مع انخفاض معدلات الوفيات الجراحية مع نتائج هيموديناميكية جيدة وقد تعفي المريض من الحاجة إلى استبدال الدسام لسنوات عديدة. وعندما لا تكون عملية فك التحام ملتقيات وريقات الدسام التاجي خياراً وارداً، يمكن اللجوء إلى تبديل الدسام التاجي ببديل صناعي حيوي أو ميكانيكي.

### القصور التاجي:

يمكن للقصور التاجي mitral regurgitation (MR) أن ينجم عن شدوذات في الوريقات التاجية أو الحلقة أو الحبال الوترية أو العضلات الحليمية (راجع الجدول 8-1). إن السبب الأكثر شيوعاً لاضطرابات الوريقات المؤدية إلى الـ MR المزمن هو التكلس الورمي



الشكل 8-3: مخطط يظهر العلاقة بين معال الضغط الانبساطي عبر الدسام التاجي والجريان عبر الدسام التاجي. ومع زيادة تضيق الدسام التاجي، يجب أن يزداد معال الضغط عبر الدسام من أجل الحفاظ على الجريان إلى داخل البطين الأيسر. وعندما تكون مساحة الدسام التاجي 1.0 سم<sup>2</sup> أو أقل، لا يمكن أن يزداد معدل الجريان إلى داخل البطين الأيسر بشكل واضح بالرغم من ارتفاع المعال الضغطي عبر الدسام التاجي.

(السكتة الرئوية pulmonary apoplexia) أو قشع ملوث بالدم blood-tinged sputum مرافقاً للوذمة الرئوية. وقد تنتج صمات محيطية من خثار الأذينة اليسرى دون وجود رجفان أذيني. في الـ MS الشديد طويل الأمد، يمكن أن يصاب المرضى بوذمة محيطية ناجمة عن زيادة ضغوط الجانب الأيمن وسوء وظيفة البطين الأيمن. كما أن انضغاط العصب الحنجري الراجع الأيسر في الأذينة اليسرى المتوسعة بشدة قد يؤدي إلى بحة صوت hoarseness (متلازمة أورتتر).

بالفحص السريري، يكون S1 عالي اللحن في المراحل المبكرة من سير MS بسبب أن الوريقات تبقى مفتوحة بشكل كامل خلال الانبساط ومن ثم تغلق بسرعة (راجع الجدول 8-2). ومع تطور إصابة الوريقات بالمزيد من التكلس وعدم الحركة، يصبح الـ S1 أخفض لحناً وقد يغيب كلياً. تشير قصبة الانفتاح إلى صوت عالي اللحن يتلو S2 ويعكس الانفتاح العنيف للدسام التاجي. ومع زيادة شدة الـ MS، تصبح المدة الفاصلة بين الـ S2 وقصبة الانفتاح أقصر بسبب أن الضغط في الأذينة اليسرى يتجاوز الضغط في البطين الأيسر بشكل أبكر خلال الانبساط. تسمع النفخة منخفضة اللحن بشكل دمدمة والمميزة للـ MS أفضل ما يمكن في قمة البطين الأيسر مع اتخاذ المريض لوضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر. تكون النفخة أعلى ما يمكن في أوائل الانبساط عندما يحدث الامتلاء البطيني السريع. وعند وجود نظم جيبي، يمكن أن تزداد شدة النفخة بعد الانقباض الأذيني (تزايد قبيل الانقباض). ويمكن لهذه النفخة أن تسمع لدى بعض المرضى فقط في أوقات زيادة الجريان الدموي عبر الدسام التاجي (كما يحدث بعد الجهد). وعندما ترتفع ضغوط الشريان الرئوي، يمكن كشف P2 مجسوس عند أعلى الحافة القصية اليسرى. بالإصغاء، يكون المكون الرئوي للـ S2 مسيطراً وقد نسمع خبب الجانب الأيمن.

يعتبر تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية وسيلة مفيدة في تقييم إمراضية الجهاز التاجي بالإضافة إلى شدة التضيق. ويتظاهر التشوه الرئوي المميز بالتصوير ثنائي البعد بتقريب الوريقة الدسامية التاجية الأمامية، والذي ينجم عن اندماج ملتقيات الوريقات. بالإضافة إلى

المخاطي myxomatous الذي يصيب الدسامات التاجية (كما في انسداد الدسام التاجي MVP والآفة القلبية الرئوية).

في الـ MR المزمن، يتوسع البطين الأيسر من أجل استيعاب الحجم المتزايد من القلس. لكن بالمقارنة مع القصور الأبهرى، يتم ضخ الحجم المتزايد إلى داخل الأذينة اليسرى منخفضة الضغط. وبالتالي يبقى التوتر جدار البطين الأيسر والضغط ضمنه طبيعيين. وعندما تتوسع الأذينة اليسرى بشكل كافٍ لاستيعاب الحجم المتزايد، يبقى الضغط في الأذينة اليسرى والضغط الوريدي الرئوي طبيعيين. ومع تزايد شدة الـ MR قد تتأذى الخلية العضلية، مما يؤدي إلى المزيد من توسع البطين الأيسر وارتفاع ضغط الدم الانقباضي والانبساطي وتناقص الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر. ومع زيادة الضغط في الأذينة اليسرى والضغط الوريدي الرئوي. قد يحدث احتقان الرئوي.

عادة ما يكون المرضى المصابين بالـ MR المزمن المعاكس لا عرضيين ويتمتعون بسعة وظيفية طبيعية. وعندما تبدأ الأعراض بالظهور، تتناقص الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر عادة. قد يشكو المرضى في البدء من التعب والذلة التنفسية أثناء الجهد بسبب تناقص النتاج القلبي وارتفاع الضغط الوريدي الرئوي. وإن ترك الـ MR دون علاج، يتطور فرط التوتر الرئوي وقصور القلب الأيمن.

يؤدي الـ MR بشكل مميز إلى إنتاج نفخة شاملة للانقباض تسمع أفضل ما يمكن في القمة وتنتشر إلى الإبط والظهر (انظر الجدول 8-2). وعندما يكون هنالك دق لا مركزي موجه للأمام من الـ MR، قد نجد نفخة من نوعية القذف تختلط مع نفخة الجريان الأبهرى للخارج. في حالة كون الـ MR تالياً للـ MVP، قد نجد قصفة في منتصف الانقباض، يتلوها نفخة أواخر الانقباض. وقد يترافق الـ MR المرافق للداء التاجي الرئوي مع أصوات قلبية نموذجية للـ MS.

يعتبر تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية وسيلة مفيدة غير جراحة من أجل تمييز أمراض الدسام التاجي وقياس حجم ووظيفة البطين الأيسر. وتقيد تقنيات الدوبلر في تحديد درجة شدة الـ MR. رغم أن الدفقات غير المركزية قد تقلل من درجة القصور. يمكن تقييم الـ MR أيضاً أثناء القطرة القلبية عبر قياس مقدار المادة الظليلة التي تقذف إلى داخل الأذينة اليسرى خلال تصوير البطين الأيسر. كذلك، يمكن حساب حجم البطين الأيسر ووظيفته الانقباضية، وقياس ضغوط الامتلاء، وتحديد التشريح الإكليلي.

تتضمن المعالجة الطبية لمرضى الـ MR المزمن المعاكس إنقاص الحمل البعدي بواسطة المعالجة الموسعة للأوعية (مثل مثبطات الـ ACE أو الهيدرالازين). ويعتبر تحديد الزمن الملائم للجراحة أمراً صعباً لأن تطور الأعراض غالباً ما يكون إشارة إلى وجود سوء وظيفة بطين أيسر مع أذية عضلية قلبية لا عكوسة. بالمقابل، يؤدي تبديل الدسام التاجي مع قطع الحبال الوترية إلى المزيد من توسع البطين الأيسر وتناقص الوظيفة الانقباضية.

تتضمن المعايير بالأشعة فوق الصوتية التي تميز المرضى ذوي الخطورة لسوء الاستجابة لعمليات تبديل الدسام التاجي كلاً من قطر للبطين الأيسر في نهاية الانبساط أكبر من 70 مم. وقطر في نهاية الانقباض أكبر من 45 مم، وكون الجزء المقذوف للبطين الأيسر على الحد الأدنى للطبيعي أو منخفضاً. ويجب متابعة مرضى الـ MR المعروفين بدراسات سنوية من أجل مراقبة وظيفة البطين الأيسر وحجمه بحيث يمكن إجراء الجراحة قبل حدوث الأذية الخلوية العضلية اللاعكوسة.

في العديد من المرضى، يمكن إصلاح الدسام التاجي. وبالتالي يتم تجنب العديد من الاختلاطات الفعالة المرافقة لعمليات تبديل الدسام. في هذه الجراحة. يتم قص أقسام من الوريقات الزائدة على الحاجة. وتضيق الوريقات وتقصي الحبال الوترية. وعندما يكون الـ MR تالياً لتوسع الحلقة. يمكن خياطة حلقة صناعية (تصنيع حلقة annuloplasty) ضمن الحلقة من أجل إنقاص حجم الفوهة وزيادة درجة التام الوريقات. إن الميزة الأساسية لهذه التقنية تتجلى بأن المحافظة على الجهاز التاجي تساعد في المحافظة على هندسة ووظيفة طبيعية للبطين الأيسر. كذلك، تكون المعالجة المضادة للتخثر طويلة الأمد غير ضرورية في حال كون النظم القلبي جيبي. وبشكل عام، لا تعتبر عملية إصلاح الدسام مستطبة في حال تكلس الدسام الشديد أو تشوهه التالي لآفة عضلية حليمية أو التهاب شفاف. وفي هذه الحالات، يكون استبدال الدسام هو الخيار المفضل.

يعتبر الـ MR الحاد حالة خطيرة مهددة للحياة يمكن أن تتجم عن العديد من الشذوذات التي تصيب العضلات الحليمية أو الحبال الوترية أو الوريقات (راجع الجدول 8-1). عادة ما يكون مرضى الـ MR الحاد بحالة مرضية حرجية بسبب أن الأذينة اليسرى لا تتوسع لاستيعاب الحجم الناجم عن القلس. وبالتالي، ترتفع الضغوط في الأذينة اليسرى والضغط الوريدي الرئوي بشكل حاد وعنيف، مما يؤدي إلى احتقان رئوي. كذلك، يؤدي تناقص حجم الضربة والنتاج القلبي إلى زيادة المقاومة الوعائية المحيطية، وبالتالي زيادة شدة الـ MR. يتظاهر المرضى عادة ببداية حاد لوذمة رئوية مع علامات صدمة قلبية المنشأ. بالإضافة، تظهر نفخة الـ MR غالباً بشكل صوت منخفض للحن ناعم يسمع في أوائل الانقباض وينجم عن التساوي السريع بين ضغوط البطين الأيسر والأذينة اليسرى. إن إنقاص الحمل البعدي سواء مع إعطاء موسعات وعائية وريدية (مثل النتروبروسايد) أو مع استخدام مضخة البالون داخل الأبهرية قد يفيدان في تحقيق استقرار حالة المريض قبل تحويله إلى جراحة عاجلة لاستبدال الدسام.

### انسداد الدسام التاجي:

يعتبر انسداد الدسام التاجي mitral valve prolapse (MVP) الشذوذ الدسامي الخلقي الأكثر شيوعاً، حيث يصيب حوالي 2-3% من التعداد السكاني. ورغم أن MVP يمكن رؤيته في جميع الأعمار ولدى الجنسين، إلا أن الدراسات الوبائية تشير إلى انتشار أوسع لدى النساء منه لدى الرجال. يتم توارث الـ MVP بشكل صفة جسمية قاهرة مع اختراقات عديدة. إن حوالي 30-50% من أقارب الدرجة الأولى قد يصابوا.

يحدث الـ MVP عندما يكون هنالك تبدل موضع للأعلى أثناء الانقباض البطيني في إحدى أو كلتا الوريقتين في الدسام التاجي عبر مستوى حلقة الدسام التاجي باتجاه الأذينة اليسرى. يحدث الـ MVP البدئي أو الكلاسيكي عندما يكون هنالك تكس ورمي مخاطي على الدسام التاجي دون دلائل لوجود آفة جهازية. ويتميز الـ MVP الثانوي بتكس ورمي مخاطي أيضاً يصيب الجهاز الدسامي التاجي. لكن مع وجود آفة واضحة جهازية أو تصيب النسيج الضام، مثل متلازمة مارفان أو الذئبة الحمامية الجهازية. وينتج الـ MVP الوظيفي عن شذوذات بنوية في الحلقة الدسامية أو العضلات الحليمية التاجية، لكن الوريقات التاجية تكون طبيعية تشريحياً.



الأذيني. بالإصغاء، قد لا يتم كشف موجودات تضيق مثلث الشرف بسبب وجود آفة دسامية تاجية وأبهريّة. لكن، يمكن سماع قصفة انفتاح على الحافة القصية اليسرى. يتلوها نفخة انبساطية ناعمة عالية اللحن. وبالمقارنة مع MS، تكون نفخة تضيق مثلث الشرف أقصر مدة وتتزايد مع الشهيق.

يمكن تشخيص تضيق مثلث الشرف بواسطة تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية أو قنطرة الجانب الأيمن من القلب. وبسبب كون القلب الأيمن منخفض الضغط، قد يكون الممال الوسطي عبر الدسام مثلث الشرف منخفضاً جداً (5 ململ). ومع ذلك يكون هاماً سريرياً.

### قصور مثلث الشرف:

غالباً ما يكون قصور مثلث الشرف tricuspid regurgitation (TR) تالياً لتوسع البطين الأيمن وحلقة مثلث الشرف التي قد تحدث مع قصور القلب الأيمن لأي سبب. وتتضمن الأسباب الأخرى كلاً من التهاب الشغاف ومتلازمة الكارسينونيد والشذوذات الخلقية ورضوض جدار الصدر.

بغياض فرط التوتر الرئوي، يكون تحمل الـ TR جيداً. لكن، عند وجود سوء وظيفة بطين أيسر، يتظاهر المرضى عادة بأعراض قصور القلب الأيمن، بالفحص السريري، تتمدد الأوردة الوداجية وتكون الموجة v موجودة عادة بشكل مسيطر. يكثر حدوث الاحتقان الكبدي، وغالباً ما يترافق مع نبضان انقباضي مجسوس. تتميز نفخة الـ TR بكونها عالية اللحن وشاملة للانقباض وتسمع أفضل ما يمكن على طول الحافة القصية، وتؤدي المناورات التي تزيد العمود الوريدي (مثل الشهيق أو رفع الساقين) إلى زيادة النفخة وتفيد في تمييز الـ TR عن MR أو نفخات الجريان عبر الأبهر إلى خارج القلب. عندما يكون الـ TR حاداً، تكون النفخة ناعمة عادة وتسمع فقط في أوائل الانقباض.

غالباً ما يتحسن الـ TR المرتبط بفرط التوتر الرئوي وسوء وظيفة البطين الأيسر بشكل واضح عند علاج السبب المستبطن. ولدى المرضى ذوي الأعراض المستمرة رغم العلاج، يمكن أن يؤدي إصلاح حلقة مثلث الشرف (تصنيع الحلقة) إلى استعادة مطاوعة الدسام مثلث الشرف. ولدى الأشخاص المصابين بأمراض بدئية في الوريدات، قد يكون تبديل الدسام مثلث الشرف ضرورياً.

### التضيق والقصور الرئوي:

غالباً ما يكون التضيق الرئوي pulmonic stenosis خلقي المنشأ وقد نوقش بشكل مفصل في الفصل 7. ويعتبر التشوه الرئوي للدسام الرئوي نادراً ولا يترافق عادة مع انسداد مهم هيموديناميكياً.

كثيراً ما يكون القصور الرئوي pulmonic regurgitation ناجماً عن توسع الحلقة التالي لفرط التوتر الرئوي لأي سبب كان. وتكون الأعراض مرتبطة عادة بالآفة البدئية وفي أغلب الأحيان تكون تالية لقصور البطين الأيمن. وفي هذه الحالة، تكون نفخة القصور الرئوي نفخة انفجارية عالية اللحن تسمع أفضل ما يمكن في المسافة الوريدية الثانية اليسرى (نفخة غراهام ستيل). وبغياض فرط التوتر الرئوي، تكون النفخة عادة منخفضة اللحن. وتحدث متأخرة خلال الانبساط. يتم توجيه المعالجة عادة نحو السبب المستبطن لفرط التوتر الرئوي. وفي حالات نادرة (عادة في سياق القصور الرئوي الخلقي)

إن معظم مرضى الـ MVP لا عرضيين. لكن هنالك العديد من الأعراض غير النوعية يمكن أن تترافق مع MVP. مثل الألم الصدري والخفقان والدوار والقلق (متلازمة الـ MVP). ولا تكون هذه الأعراض مرتبطة بشذوذات الوريدات الدسامية بل يعتقد أنها تالية لسوء وظيفة عصبية غدية صماوية أو عصبية ذاتية. قد يترافق الـ MVP مع درجات متبدلة من الـ MR. وعند وجود درجة شديدة من الـ MR، قد نجد أعراض قلبية كالموصوفة سابقاً.

تتضمن الموجودات المميزة بالفحص السريري في الـ MVP كلاً من طقطقة منتصف الانقباض يتلوها نفخة في أواخر الانقباض (راجع الجدول 2-8). قد تكون الموجودات الإصغائية في الـ MVP مخاتلة. وتتأثر كثيراً بتبدلات الحجم البطيني الأيسر. وتؤدي المناورات التي تنقص حجم البطين الأيسر إلى انسداد الفائض من الوريدات التاجية في وقت أبكر خلال الانقباض، وبالتالي تحدث الطقطقة بشكل أبكر خلال الانقباض وتصبح نفخة الـ MR مسموعة بشكل أكثر شمولاً للانقباض. وعندما يتزايد حجم البطين الأيسر، يتم سماع الطقطقة بشكل متأخر خلال الانقباض، ويتلوها نفخة انقباضية قصيرة. يتم تأكيد تشخيص الـ MVP عادة بواسطة تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية، والذي يسمح بفحص الجهاز التاجي وشدة الـ MR.

إن معظم مرضى الانسداد المعتدل مع درجة مهمة من الـ MR يكونون لا عرضيين ولا يحتاجون أي تدخل نوعي عدا الوقاية من التهاب الشغاف. لكن، قد يتطور الـ MR لدى بعض المرضى، لذلك تعتبر الفحوص الدورية مع تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية ضرورية في مراقبة شدة الـ MR ووظيفة البطين الأيسر. ويعتبر المرضى الذكور متوسطي العمر والمسنين ومرضى الانسداد غير المتناظر ذوي خطورة أعلى لحدوث اختلاطات الـ MVP. مثل الـ MR الشديد والتهاب الشغاف، إن الـ MR الذي يزداد سوءاً قد يكون مرتبطاً بتمزق الحبال الوترية. يترافق الـ MVP مع لا نظميات قلبية (خاصة تسرع القلب فوق البطيني). ويكون الموت المفاجئ ببغياض MR مهم هيموديناميكياً أمراً نادراً.

إن جميع مرضى الـ MVP مع دلائل لشذوذات بنوية في الوريدات و/أو MR يجب أن يتلقوا وقاية من التهاب الشغاف. كما يجب معالجة اضطرابات النظم كما ورد في الفصل 10. ولدى مرضى الـ MR الشديد، قد يستطب اللجوء إلى تصحيح أو استبدال الدسام التاجي جراحياً كما ناقشنا سابقاً.

### تضيق مثلث الشرف:

غالباً ما يكون تضيق مثلث الشرف tricuspid stenosis ذو منشأ رئوي ويترافق عادة مع إصابة دسامية أبهرية و/أو تاجية. وتتضمن الأسباب النادرة الأخرى كلاً من متلازمة الكارسينونيد وشذوذات الدسام الخلقية وتبنيات أو أورام الوريدات.

بشكل مشابه للـ MS، يكون تضيق مثلث الشرف أكثر شيوعاً لدى النساء منه لدى الرجال ويميل لأن يكون مرض بطيء التطور. ويتظاهر المرضى عادة بأعراض وعلامات قصور القلب الأيمن، مثل التعب والانتفاخ البطني والوذمة المحيطية. بالفحص السريري قد نجد موجة a وريدية وداجية مسيطرة إذا كان المريض ذو نظم قلبي جيبي، وقد تختلط مع النبضان الشرياني. بالإضافة إلى ذلك، يمكن عند جس الكبد الشعور بنبضان قبيل انقباضي مجسوس مترام مع الانقباض

قد يكون هنالك ضرورة لاستبدال الدسام. وذلك بسبب قصور القلب الأيمن المعند.

### الآفة مت حدة الدسامات:

تعتبر الآفة متعددة الدسامات multivalvular disease شائعة. خاصة لدى مرضى الداء القلبي الرثوي. وغالباً ما تكون آفات القصور (مثل TR والقصور الرثوي) نتيجة لآفة دسامية أخرى. مثل MS بالترافق مع فرط توتر رثوي. وبشكل عام، غالباً ما تكون الأعراض هي المتعلقة بآفة الدسام الأكثر قرباً (الداني). لكن، قد يكون من الصعب تقييم شدة كل آفة على حدة سريرياً. لذلك، يعتبر التقييم الدقيق بالقططرة القلبية للجانب الأيمن والجانب الأيسر ضرورياً لتحديد وظيفة الدسام قبل التخطيط لأية جراحة. وقد يؤدي الفشل في تصحيح جميع الآفات الدسامية المهمة إلى نتائج سريرية سيئة. وتترافق عملية تبديل دسامات مضاعفة مع نسبة أعلى للوفيات أثناء الجراحة وعلى المدى الطويل أكثر. من عملية تبديل دسام وحيد.

### الآفة القلبية الرثوية:

تشكل الحمى الرثوية الحادة (acute rheumatic fever (ARF نتيجة للإصابة بانتان بالزمرة A من المكورات العقدية الحالة للدم بيتا. ويعتقد أن هذا المرض ينجم عن اضطراب في الاستجابة المناعية للانتان بالمكورات العقدية. تحدث الـ ARF عادة لدى الأطفال بعمر 4-9 سنوات، مع إصابة الصبيان والبنات بنفس النسبة. ورغم أن انتشار هذا المرض قد تناقص بشكل واضح في الولايات المتحدة خلال العقود العديدة الماضية، لكنه ما يزال يشكل مشكلة رئيسية في العناية الصحية في العديد من البلدان النامية. وقد تم تمييز جائحات وبائية حتى ضمن الولايات المتحدة نفسها.

يتميز الـ ARF بالتهاب منتشر في القلب (التهاب مجمل القلب pancarditis). يعتبر التهاب التامور النتحي شائعاً وغالباً ما يؤدي إلى تليف وطمس الكيس التاموري. في حين يكون التهاب التامور العاصر نادراً. وغالباً ما ترتش العضلة القلبية بالخلايا اللمفاوية. وقد نجد مناطق تتخرية. وتتضمن الموجودات النسيجية المميزة في العضلة القلبية وجود أجسام أشوف aschoff، والتي هي تجمعات من الوحيدات والبالعات محاطة بنسيج ليفي. ويتميز التهاب الدسام valvulitis بآفات تؤولولية على حافة الوريقة. والتي تتألف من ليفين ورشاحات خلوية. غالباً ما يكون الدسام التاجي هو الأكثر إصابة. يتلوو الدسام الأبهرى. وتكون إصابة الدسام الرثوي أو مثلث الشرف نادرة. يمكن تمييز التهاب الدسام بوجود نفخة قصور جديدة. لا يحدث التضيق الأبهرى والـ MS قبل عدة سنوات، عندما يؤدي تزايد التليف إلى الحد من حركية الوريقات.

يتظاهر الـ ARF عادة بشكل آفة حموية حادة تظهر بعد 2-4 أسابيع من التهاب بلعوم بالعقدريات. وحيث أن تشخيص الـ ARF لا يمكن وضعه اعتماداً على الاختبارات المخبرية، لذلك تم وضع قواعد أساسية تعتمد على الأعراض والفحص السريري (معايير جونز المعدلة) (الجدول 3-8). ويمكن وضع تشخيص الـ ARF عند تحقق اثنين من المعايير الكبرى. أو أحد المعايير الكبرى مع اثنين من المعايير الصغرى. بعد التهاب بلعوم حديث موثق بالعقدريات. تتضمن

### الجدول 3-8: معايير جونز المعدلة

معايير كبرى:

التهاب القلب (آلم صدري جنبي، احتكاكات، قصور قلب).

التهاب مفاصل عديد

حركات رقصية

الحمامى الهامشية

العقيدات تحت الجلد.

معايير صغرى:

الحمى

الألم المفصلي

قصة سابقة لحمى رثوية أو آفة قلبية رثوية معروفة.

المعايير الكبرى كلاً من دلائل على التهاب القلب (آلم صدري جنبي، احتكاكات، قصور قلب، MR)، والتهاب مفاصل عديد polyarthritis. وحركات رقصية chorea والحمامى الهامشية erythema marginatum والعقيدات تحت الجلد. في حين تتضمن المعايير الصغرى كلاً من الحمى والألم المفصلي وقصة سابقة لحمى رثوية أو آفة قلبية رثوية معروفة.

حالما يتم وضع التشخيص، يستلزم البدء بشروط علاجي من البنسلين من أجل إنهاء الانتان بالعقدريات. وتعتبر الساليسيلات فعالة في معالجة الحمى والتهاب المفاصل. ولم تثبت الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة فعالية في تدبير التهاب القلب. ويجب معالجة القصور القلبي بالوسائل العلاجية المعتادة.

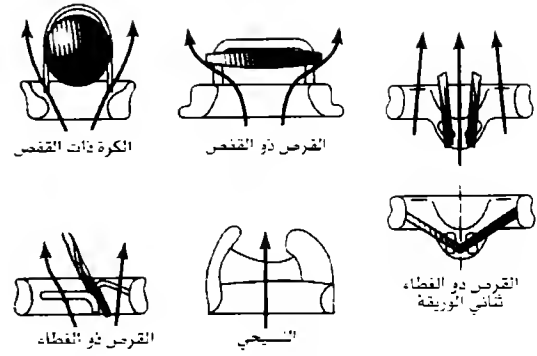
يكثُر حدوث الهجمات الناكسة من الحمى الرثوية، خاصة خلال السنوات الخمس - العشر الأولى بعد الآفة البدئية. يجب الاستمرار بالوقاية من الحمى الرثوية خلال هذه الفترة، ولفترة 10 سنوات عند المرضى ذوي معدل التعرض المرتفع للانتان بالعقدريات (موظفي الرعاية الصحية، العاملين في رعاية الأطفال، المتطوعين في القوات العسكرية). ويجب أن يتلقى المرضى المصابين بآفة قلبية رثوية مميزة الوقاية دون حدود بسبب المعدل العالي للنكس لدى هؤلاء الأشخاص. وتشمل المعالجة المنصوح بها للوقاية إعطاء حقن عضلية لـ 1.2 مليون وحدة دولية من البنزاتين بنسلين شهرياً. ويمكن بدل ذلك، استخدام الإريثرومايسين أو البنسلين الفموي. ويؤدي عدم الاستجابة إلى هذه العناصر إلى إنقاص فعالية هذا النمط من المعالجة.

### الدسامات القلبية الصناعية:

هنالك نوعين من الدسامات القلبية الصناعية متوافرة للاستخدام في المواضع الأذينية البطينية والأبهرية. وهي الدسامات الميكانيكية (القرص ذو الغطاء tilting disk، وشائي الوريقة bileaflet) والدسامات النسيجية (البداثيل الحيوية bioprostheses) (الشكل 4-8). تتميز الدسامات الميكانيكية بأداء هيموديناميكي مفضل وبالمتانة، لكنها تحمل خطورة الصدمات الخثارية العالية وتحتاج إلى معالجة مضادة للتخثر طويلة الأمد. وحيث تكون نسبة اختلاط البداثيل الحيوية بالصدمات الخثارية أقل، إلا أن متانة الدسام وديمومته تكون أقل من الدسامات الميكانيكية، خاصة في المرضى صفار السن. يعتمد نمط البديل المستخدم لدى مريض ما على عدة عوامل، منها عمر المريض.

**الجدول 4-8: الحالات القلبية التي تستطب فيها الوقاية بالصادات**

|  |
|--|
| الدسامات القلبية الصناعية                              |
| التهاب شغاف جرثومي سابق                                |
| سوء وظيفة دسامية رئوية أو مكتسبة أخرى                  |
| معظم التشوهات القلبية الخلقية                          |
| اعتلال العضلة القلبية الضخامي                          |
| انسداد الدسام التاجي مع تسمك الوريقات أو القصور التاجي |



**الشكل 4-8:** تصميقات وأنماط الجريان عبر الأصناف الرئيسية للدسامات القلبية البديلة: وهي الكرة ذات القفص caged ball، والقرص ذو القفص caged disc، والقرص ذو الغطاء tilting disk، والقرص ذو الغطاء ثنائي الوريقة bileaflet tilting disk، والبديل الحيوي bioprosthesis (النسيجي). وحيث أن الجريان في الدسامات الميكانيكية يجب أن يسير على جانبي قطعة الإغلاق، إلا أنه يأخذ نمطاً مركزياً في البدائل الحيوية.

وملاءمته للمعالجة المضادة للتخثر طويلة الأمد، وموضع الدسام.

إن استبدال دسام مريض بدسام صناعي يؤدي إلى مجموعة جديدة من عوامل الخطورة الفعالة والاختلاطات ضمن البديل الصناعي. إن جميع البدائل الدسامية الصناعية تؤدي إلى درجة من التضيق بسبب أن الفوهة الفعالة للدسام أصغر من الدسام الأصلي. كما أن تخثر أو تكلس الدسام الصناعي يمكن أن يؤدي إلى سوء وظيفة الدسام البديل وتضيق مهم هيموديناميكياً. يمكن لقصور الدسام الصناعي أن ينجم عن تسريب حول الدسام في منطقة خياطة الحلقة. وفي الدسامات البديلة الحيوية، يمكن أن يؤدي التلف التدريجي لوريقات الدسام البديل الحيوي إلى قصور دسامي بالإضافة إلى التضيق. يعتبر انحلال الدم اختلاطاً متكرراً للدسامات الميكانيكية القديمة (الكرة ذات القفص caged ball، والقرص ذو القفص caged disc) وقد يحدث في البدائل الحديثة إذا كان هنالك جريان عنيف يترافق مع سوء وظيفة الدسام الصناعي، خاصة القصور. ويبقى التهاب الشغاف اختلاطاً فعالاً لدى جميع مرضى الدسامات الصناعية. وقد تم شرح الأسس الهامة في الوقاية من التهاب الشغاف في موضع لاحق من هذا الفصل. يتم تقييم وظيفة الدسام الصناعي أفضل ما يمكن بواسطة تقنيات ثنائي البعد والدوبلر في تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية. كما يعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري مفيداً بشكل خاص في دراسة الدسامات الصناعية عند الشك بوجود خثار أو التهاب شغاف. ويمكن تقييم الدسامات الميكانيكية بالتصوير الومضاني لتحديد فيما إذا كان انحراف الوريقات طبيعي.

### الوقاية من التهاب الشغاف:

يعتبر مرضى الداء القلبي الدسامي ومرضى الدسامات القلبية الصناعية ذوي خطورة عالية للإصابة بالتهاب الشغاف (الجدول 4-8) (راجع الفصل 100). ويتجلى دور الوقاية بالصادات في منع الانتان

**الجدول 5-8: العمليات الجراحية والسنية التي تستطب فيها الوقاية من التهاب الشغاف**

|   |
|---|
| العمليات الجراحية المعروفة بإحداثها لنزف لثوي، بما فيها التنظيف الشخصي. |
| استئصال اللوزات و/أو استئصال الناميات                                   |
| جراحة تشمل المخاطية المعوية أو التنفسية                                 |
| المعالجة بالتصليب للدوالي المرئية                                       |
| تنظير المثانة   |
| جراحة المرارة   |
| جراحة السبيل البولي عند وجود انتان سبيل بولي                            |
| شق وتقجير نسيج مصاب بالانتان  |
| استئصال الرحم عبر المهبل  |

ضمن الدسام غير الطبيعي وذلك خلال العمليات التي تترافق بتجرثم دم عابر (الجدول 5-8). ويتم تحديد الصادات المستخدمة حسب الفلورا الموجودة بشكل شائع في الجزء من الجسم الخاضع للعمل. ويجب على جميع المرضى المصابين بداء دسامي معروف أو الحاملين لدسامات قلبية صناعية أن يحملوا معهم بطاقة هوية تشير إلى طبيعة الآفة الدسامية لديهم ونمط الوقاية المنصوح بها لالتهاب الشغاف.

## الفصل 9

# الداء القلبي الإكليلي

### وبائيات:

الوحدات الجائلة في الدوران) والشحوم (خاصة البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة) في موضع الأذية الوعائية. تتأكسد البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة وتهضم من قبل البالعات، لتنتج خلايا رغوية. ويؤدي تراكم هذه الخلايا الرغوية إلى تشكيل الشريط الدم، وهو الآفة الأبر التي يمكن رؤيتها في التصلب العصيدي.

يؤدي تحرير الأنزيمات والمواد السامة من الخلايا البالعة إلى تجريد البطانة، مسببة التصاق الصفائح على موضع الأذية. ومع نضج اللويحة العصيدية، تؤدي عوامل النمو المشتقة من الصفائح والبالعات إلى تحريض هجرة وتكاثر الخلايا العضلية الملساء ومصورات الليف، مما يؤدي إلى تشكل إما آفة تليفية ضمن الطبقة الداخلية أو غطاء ليفي لمركز غني بالدهن. ومع زيادة نمو اللويحة، تضغط لمعة الوعاء ويضعف جريان الدم عبر الوعاء (الشكل 9-1A). وتبتدل الأهمية الهيموديناميكية للويحة ما حسب طول وشكل الآفة، لكن انخفاض بمعدل 70٪ في قطر لمعة شريان إكليلي يكون كافياً عادة للحد من الجريان الدموي في فترة زيادة الحاجة إليه (كما هو الأمر أثناء الجهد). كما أن انخفاض بمعدل 90٪ يكون كافياً للحد من الجريان الدموي خلال الراحة. إن عدم قدرة الشريان الإكليلي المصاب على تأمين جريان الدم في هذه الحالة تؤدي إلى النمط السريري للخلق المستقر.

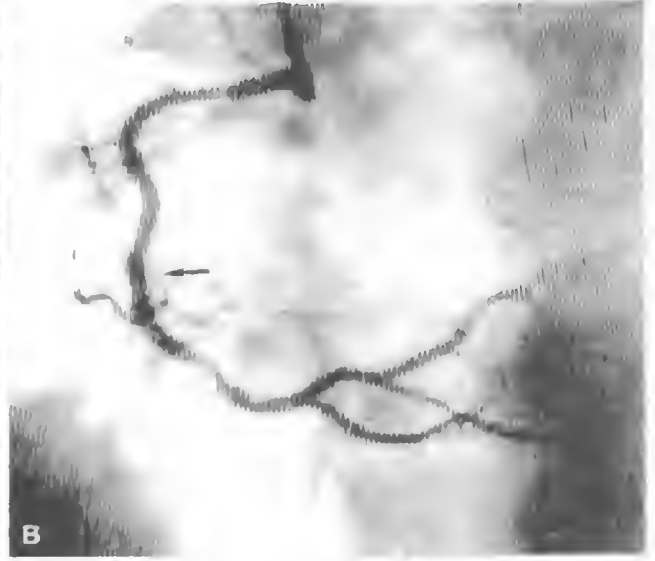
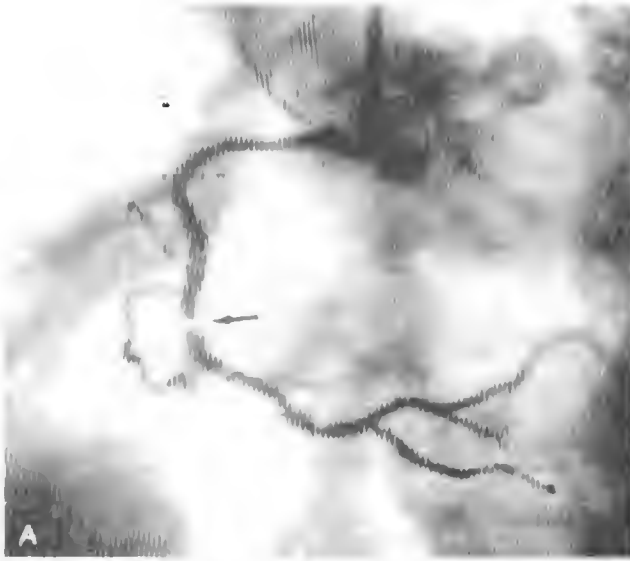
مع تراكم الدهن ضمن البالعات، يحدث التخر الخلو، بحيث يحدث بركة من الدهن ضمن مركز اللويحة. تؤدي الخلايا البدينة والبالعات المفعلة إلى تحرير أنزيمات ميتا اللو بروتيناز (مثل الكولاجيناز والجيلاتيناز) التي تسبب تدرك بروتينات المزيج الخلالي. وتقوم الخلايا للمفاوية الثانية ضمن اللويحة بتطوير السيتوكينات (مثل الإنترفيرون غاما) التي تثبط تشكل الكولاجين الخلالي من قبل الخلايا العضلية الملساء الوعائية. وبالتالي، تشكل لويحة حشة سريعة العطب مؤلفة من مركز ملي بالدهن وغطاء ليفي ضعيف. وبمثل مثل هذه اللويحات إلى الانشقاق أو التمزق، خاصة عند وجود قوة تجريد قوية (زيادة الضغط داخل الملمعة). كما أن اضطراب أوعية العروق vasa vasorum (الأوعية المغذية لجدران الأوعية الدموية) يزيد من نسبة تمزق اللويحة.

كثيراً ما يحدث تمزق اللويحة في حافة اللويحة (أو منطقة كتف اللويحة). ويؤدي الانشقاق في هذه المنطقة إلى كشف الشحوم والكولاجين ذو القوة المشكلة للخيثر الكبيرة إلى الدوران، مما يؤدي إلى تشكيل الخيثر داخل الملمعة. تقوم الصفائح المفعلة بتوسط التقبض الوعائي والمزيد من انتشار الخثرة، الأمر الذي يسبب انضغاطاً مفاجئاً على الجريان الدموي الإكليلي. وتنعكس شدة تمزق اللويحة وامتداد الخيثر سريرياً بشكل طيف من المتلازمات الإكليلية الحادة (ACSs) acute coronary sy. والتي تتضمن الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST (NSTEMI) واحتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST (STEMI).

يعتبر الداء القلبي الإكليلي coronary heart disease السبب الأساسي للموت الوفاة في معظم الأمم الصناعية. بما فيها الولايات المتحدة. كما أنه يؤدي هذا الداء إلى إمراضية واضحة مع المعجز ونقص الفعالية الوظيفية، ويعتبر السبب الأساسي للإنفاق على الرعاية الصحية. يصاروح الطيف السريري للداء القلبي الإكليلي من نقص التروية الصامت silent ischemia (لا عرضي) إلى الخناق المستقر المزمن chronic stable angina، والخناق غير المستقر unstable angina، واحتشاء العضلة القلبية الحاد (AMI) acute myocardial infarction واعتلال العضلة القلبية الإقفاري (بنقص التروية) ischemic cardiomyopathy، والموت القلبي المفاجئ. ومع تقدم العلاجات الطبية الأحدث، بالإضافة إلى التقنيات التداخلية والجراحية، تناقص معدل الوفيات بسبب الداء القلبي الإكليلي بشكل تدريجي خلال العقود العديدة الماضية. ومع ذلك، يصاب حوالي 900000 شخص سنوياً باحتشاء عضلة قلبية في الولايات المتحدة لوحدها. ومن هؤلاء، يموت حوالي 225000، غالباً بسبب اضطرابات النظم أو القصور القلبي. لقد تم تمييز العديد من عوامل الخطورة في حدوث الداء القلبي الإكليلي. ويمكن للتوصيات الحديثة حول الكشف المبكر عن عوامل الخطورة هذه والمعالجات المكثفة الهادفة إلى تعديل هذه العوامل أن تسبب انخفاضاً إضافياً في انتشار هذا المرض.

### الفيزيولوجية الإمراضية للتصلب العصيدي:

تعتبر المتلازمات السريرية للداء القلبي الإكليلي نتيجة حتمية للتصلب العصيدي atherosclerosis الذي يصيب الشرايين الإكليلية حوالي القلب. هذه العملية تكون موجودة إلى درجة ما في جميع الأعمار تقريباً ولدى كلا الجنسين، لكن شدتها وانتشارها لدى أي شخص تعتمد في قسم منها على الخلفية الوراثية وعوامل الخطورة والحالات الهيموديناميكية الموضعية. وتعتبر آذية البطانة الوعائية هي الحدث البدئي هنا. حيث أن البطانة الطبيعية تعتبر عاملاً معديلاً هاماً في المقوية الوعائية. فهي تنتج مواد فعالة وعائياً مثل البروستاسيكلين وعامل الاسترخاء المشتق من البطانة، كما أنها تتدخل بشكل معقد في السيطرة الموضعية على الخيثر ضمن الأوعية. إن كلاً من ارتفاع الضغط وحرط كولسترول الدم وتدخل السجائر والشذوذات الهيموديناميكية الموضعية تؤدي إلى آذية بطانية تكون السبب في إضعاف التوسع الوعائي المعتمد على البطانة وإحداث حالة ما قبل ختارية موضعية (سوء وظيفة بطانية). وتعتبر سوء الوظيفة البطانية هي الشذوذ الأبر الذي يمكن كشفه في الأوعية المصابة بالتصلب العصيدي. وتؤدي هذه الآذية إلى تراكم البالعات (المشتقة من



الشكل 9-1: تصوير وعائي للشريان الإكليلي الأيمن. A = هناك تضيق منتشر في القسم المتوسط من الشريان (السهم). B = نفس الشريان بعد توسع ناجح بالبالون للتضيق ووضع شبكة (ستنت) داخل إكليلي.

الرجال منه لدى النساء، في نفس العمر، كما يميل لأن يتظاهر لدى النساء بفترة متأخرة تبلغ حوالي 10 سنوات عن ظهوره لدى الرجال. ويكون ذلك ناجماً بشكل جزئي عن التأثيرات الحامية للإستروجين. كما يظهر من الارتفاع الواضح في نسبة حدوث الـ CAD لدى النسوة بعد سن اليأس. يؤدي وجود قصة سابقة لتصلب عصيدي ناضج (يحدث عند الرجال قبل عمر الـ 55 سنة وعند النساء قبل عمر 65 سنة) إلى زيادة نسبة خطورة حدوث التصلب العصيدي لدى شخص ما، وغالباً ما يكون نتيجة لاجتماع العوامل البيئية (عادة الطعام، عادة التدخين) مع تأهب لتوارث الإصابة.

هنالك عوامل خطورة أخرى قابلة للتعديل بشكل واضح، ويمكن أن يؤدي علاجها إلى إنقاص خطورة حدوث التصلب العصيدي. تلعب الشحوم دوراً مركزياً في عملية التصلب العصيدي، ويترافق ارتفاع مستويات الكوليسترول (خاصة كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة) مع تسارع الإصابة. كما أن ارتفاع الشحوم الثلاثية يمكن أن يشكل عامل خطورة مستقل للـ CAD، خاصة عند النساء. بالمقابل، يبدو أن البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (HDLs) تقوم بدور حامي وتتناسب عكسياً مع خطورة الـ CAD. وقد أشارت العديد من المحاولات العلاجية لخفض شحوم الدم بشكل واضح إلى فعالية خفض الكوليسترول في كل من الوقاية الأولية والثانوية من الـ CAD. وبالتالي تم تطوير أسس تؤمن هدفاً مميّزاً يجب تحقيقه في مستوى شحوم الدم لدى مرضى الـ CAD المثبت وأولئك الذي يملكون عوامل خطورة للإصابة به.

يعرّف ارتفاع ضغط الدم بأنه زيادة في الضغط الدموي الانقباضي أعلى من 140 ملم زئبق أو في الضغط الدموي الانبساطي أعلى من 90 ملم زئبق، ويؤدي إلى زيادة مميزة في خطورة حدوث الداء القلبي التصلبي العصيدي وتزداد هذه الخطورة بشكل يتناسب مع شدة ارتفاع الضغط الدموي. كما أن المعالجة الهجومية لارتفاع الضغط تنقص بشكل فعال من هذه الخطورة. يؤدي الداء السكري بشكل واضح إلى زيادة خطورة حدوث الـ CAD بالإضافة إلى نسبة الوفيات المرافقة للـ CAD.

## عوامل الخطورة:

لقد قامت الدراسات البيئية بتمييز العديد من العوامل التي تزيد من احتمالية حدوث التصلب العصيدي لدى شخص ما (الجدول 9-1). إن العمر المتقدم، والجنس الذكري، وقصة عائلية لتصلب عصيدي تعتبر عوامل خطورة لا يمكن تعديلها. حيث يزداد انتشار الداء الشرياني الإكليلي (CAD) مع تقدم العمر. كما أن انتشاره يكون أعلى لدى

### الجدول 9-1: عوامل الخطورة للداء الشرياني الإكليلي

عوامل خطورة لا يمكن تعديلها:

العمر

الجنس الذكري

قصة عائلية لداء شرياني إكليلي سابق

عوامل مستقلة يمكن تعديلها:

فرط شحوم الدم

ارتفاع الضغط

الداء السكري/عدم تحمل السكر

التدخين

عوامل خطورة أخرى:

البداية

عدم الفعالية الفيزيائية الجهدية

فرط هيمو سيستين الدم

ارتفاع البروتين الشحمي (a)

ارتفاع مستويات مولد الليفين

تناقص الفعالية الحالة لليفين

(زيادة مثبط تفعيل البلازمينوجين)

ارتفاع مستوى البروتين الارتكاسي C

عضلي قلبي. وتتضمن المصادر الأكثر شيوعاً لمثل هذه الصمات كلاً من التهاب الشغاف الانتاني، صمات اللعنة في البطين أو الأذينة اليسرى، الصمات من دسامات صناعية، الأورام داخل القلبية، الصمات الانتنابية العجائية من الجهاز الوريدي عبر فتحة بين الأذيتين وفتحة بين البطينين (VSD). كما أن رضوض جدار الصدر يمكن أن تحدث أذية إكليلية وخثار في الموضع. كذلك، يؤدي تشيع المنصف إلى تليف الشرايين الإكليلية ويسبب احتشاء عضلة قلبية. قد يمتد تسلخ الأبهر نحو جذر الأبهر ويسد الشريان الإكليلي عند منشئه. كما أنه قد يحدث تسلخ شريان إكليلي خلال القثطرة القلبية، ونادراً ما يحدث هذا التسليخ بشكل عفوي ومستقل.

يوجد العديد من أنماط التهاب الأوعية يمكن أن تصيب الشرايين الإكليلية. وتتضمن الإفرنجي والتهاب الشرايين لتاكياسو والتهاب الشرايين العديد العقيدي والذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الشريان ذو الخلية العملاقة. ويمكن أن تؤدي هذه المتلازمات إلى انسداد أو إغلاق أو خثار الشرايين الإكليلية. يعتبر داء كاواساكي (متلازمة العقدة اللمفاوية المخاطية الجلدية) آفة جهازية، ويشكل التهاب الأوعية الإكليلية المظهر المسيطر فيها، مع ما ينجم عنه من أمهات دم إكليلية. قد يحدث خثار إكليلي موضع عفوي في سياق اضطرابات دموية (كثرة الكريات الحمر polycythemia، والتخثر المنتشر ضمن الأوعية disseminated intravascular coagulation، وفقر الدم المنجلي sickle cell anemia). كما أن العديد من الشذوذات الإكليلية الخلقية يمكن أن تؤهب لقصور إكليلي. قد يؤدي التشنج الإكليلي العفوي (مع أو بدون CAD) إلى تحريض نقص تروية قلبية. كما أن الكواكين قد يؤدي إلى نقص تروية عضلية قلبية واحتشاء عبر عدة آليات، منها التشنج والخثار الإكليليين وقد يسرع التصلب العصيدي.

يمكن أن نجد شرايين قلبية طبيعية (كما تبدو بتصوير الأوعية) لدى حوالي 10-20% من مرضى الشك بالحناق ولدى 3% من مرضى احتشاء العضلة القلبية (المتلازمة x). ويميل هؤلاء المرضى لأن يكونوا صغار السن، وغالباً من النساء، ويتميزن بالحد الأدنى من عوامل الخطورة القلبية. كما أن الإندار يكون جيداً نسبياً. وغالباً ما يكون الألم الخنقي غير نموذجي. وقد تم اقتراح التشنج الإكليلي أو الخثار أو الانصمام كسبب في العديد من أولئك المرضى. كما أنهم حديثاً آفة الأوعية الصغيرة أو الداء الوعائي المجهرى. ويبدو أن الأوعية المقاومة الصغيرة لدى هؤلاء المرضى (والتي لا تظهر بتصوير الأوعية الإكليلية) تكون مصابة بتناقص القدرة على التوسع الوعائي. قد يؤدي سوء الوظيفة هذا إلى نقص تروية حقيقي. وقد لوحظت بعض الاضطرابات المتعلقة بالجهد على تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أو التصوير السينمائي النووي لدى بعض المرضى. ويستجيب بعض المرضى للمعالجة بالأدوية المضادة للحناق المعتادة. رغم أن هذه الأدوية بشكل عام تكون أقل فعالية مما هي عليه لدى مرضى الـ CAD التصلبي العصيدي.

بالإضافة إلى ذلك، قد ينجم نقص التروية القلبية عن عدم تطابق الحاجة للأكسجين في العضلة القلبية مع الكمية التي يتم تأمينها. حيث أن زيادة استهلاك العضلة القلبية للأكسجين الذي يرافق الزيادة في معدل القلب أو توتر جدار البطين الأيسر أو كتلة البطين الأيسر يمكن أن تتجاوز الحد الأقصى من الأكسجين الممكن تأمينها في حالات مثل الانسداد الدرقي والتضييق الأبهرى والقصور الأبهرى وتسرع النظم والخنخ. وقد يحدث تناقص في تأمين الأكسجين نتيجة لفقدان الدم أو هبوط الضغط أو فقر الدم أو الانسداد بأول أكسيد الكربون.

وعند وجود داء سكري صريح، يكون كلاً من المقاومة للأنسولين وفقر أنسولين الدم مرتبطاً بزيادة نسبة حدوث الـ CAD، وربما يكون ذلك ناجماً عن التبدلات في استقلاب الشحوم وزيادة التصاق الصفائح. بالإضافة إلى ذلك، كثيراً ما يكون الداء السكري مشاركاً بالحدوث مع عوامل خطورة أخرى مثل اضطراب شحوم الدم (ارتفاع الشحوم الثلاثية، انخفاض HDLs) وارتفاع الضغط الدموي والبدانة. لقد تمت تسمية هذا التجمع من عوامل الخطورة بالمتلازمة الاستقلابية. ويؤدي وجودها إلى تمييز شخص ذوي خطورة عالية جداً للإصابة بالداء التصلبي العصيدي يملك تدخين السجائر تأثيرات جانبية على الشحوم. وعوامل التخثر ووظيفة الصفائح، ويطراق مع زيادة بمقدار 2-3 أضعاف في خطورة حدوث الـ CAD، ويمكن تحقيق انخفاض واضح في معدل حدوث الاحتشاء القلبي بعد حوالي 12 شهر من إيقاف التدخين.

لقد تم تمييز العديد من عوامل الخطورة الأخرى كمساهمين في خطورة حدوث التصلب العصيدي. تعتبر البروتينات الشحمية lipoprotein(a) مماثلة للبروتين الشحمي منخفض الكثافة مع إضافة الجزيء apo(a)، وهي تملك تماثلاً شكلياً مع البلاسمينوجين ويبدو أنها تتدخل في إنشاء البلاسمين، وبالتالي تؤهب للاختلالات الخثارية للتصلب العصيدي. كذلك يترافق ارتفاع مستويات الهوموسيستين بشكل واضح مع زيادة خطورة حدوث الداء الوعائي الإكليلي والدماغي والمحيطي. وغالباً ما تشمل الآلية كلاً من الأذية البطانية وزيادة الميل للخثار. ويمكن معالجة ارتفاع مستويات الهوموسيستين بشكل فعال لدى العديد من الأشخاص باستخدام معيصات الفولات الغذائية، إلا أن تأثير معالجة ارتفاع مستويات lipoprotein(a) أو الهوموسيستين على حدوث الحوادث القلبية الوعائية ما يزال غير محدد.

لقد قامت دراسات حديثة بتمييز العديد من مشعرات زيادة الخطورة القلبية الوعائية، بما فيها التكلس الإكليلي وارتفاع مستويات البروتين الارتكاسي C (CRP). حيث يعتبر التكلس الشرياني الإكليلي ميزة مسيطرة للتصلب العصيدي الإكليلي وترتبط مع وجود وشدة الـ CAD. ويمكن للتصوير الطبقي المحوسب بالمدفع الإلكتروني أن يقيس بدقة التكلس الإكليلي ويمكن استخدامه كاختبار مسح للـ CAD لدى المرضى غير العرضيين. يعتبر الـ CRP مشعراً لالتهاب جهازى، ويرتبط ارتفاع مستويات الـ CRP بشكل كبير مع وجود وشدة الـ CAD، حيث يعكس غالباً الالتهاب وعدم ثباتية لويحات التصلب العصيدي. وينبئ بحوادث قلبية وعائية مستقبلية لدى مرضى الخناق المستقر والحناق غير المستقر والـ AMI، بالإضافة إلى مرضى دون CAD معروف. لم يتم حتى الآن تقرير استخدام الـ CT بالمدفع الإلكتروني والـ CRP سريرياً، إلا أن وجود تكلس إكليلي أو ارتفاع مستويات الـ CRP لدى مرضى غير معروفين بإصابتهم بالـ CAD يمكن أن يحدد أولئك المرضى الذين هم بحاجة إلى تعديل هجومي مفرط لعوامل الخطورة.

## الأسباب غير التصلبية العصيدية لنقص التروية القلبية:

رغم أن التصلب العصيدي هو دون منازع الآفة الأكثر شيوعاً التي تصيب الشرايين الإكليلية، لكنه لا يعني أنه السبب الوحيد. هنالك العديد من العمليات غير التصلبية العصيدية يمكن أن تصيب الشرايين الإكليلية وتسبب عدم كفاية إكليلية. إن الانصمام الحاد ضمن شريان إكليلي يمكن أن يسد الجريان الدموي ويسبب نقص تروية واحتشاء

## الفيزيولوجية المرضية ونتائج نقص تروية العضلة القلبية:

الانسداد الإكليلي وتساعد في الحد من امتداد الاحتشاء. وفي الشرايين التي يتطور التضيق فيها تدريجياً، قد تتطور تفاغرات كافية لمنع حدوث أذية عضلية قلبية غير عكوسة رغم حدوث انسداد كامل. بالمقابل، بعد تمزق حاد للويحة تصلبية مع انسداد خشاري في موضع مصاب أصلاً بتضيق مميز، لا يمتلك الدوران التفاضلي الوقت الكافي ليتطور وينقص شدة الاحتشاء. وعند إصابة منطقة كبيرة بنقص التروية، قد يحدث اضطراب في الوظيفة التقلصية بدرجة كافية لتتقص حجم الضربة وتقلل من الناتج القلبي وتزيد الضغط داخل البطينات، مما يؤدي إلى قصور قلب. وعندما يصاب حوالي 20-25% من العضلة القلبية، يحدث قصور القلب. ومع فقدان حوالي 40% أو أكثر من العضلة القلبية، تتطور الصدمة قلبية المنشأ.

و بسبب تحدد إنفاقه للطاقة. يكون النسيج الناقل أكثر مقاومة لنقص التروية من النسيج التقلصي. ورغم ذلك، يعتبر الجهاز الناقل في القلب عرض لأذية نقص التروية. يؤدي نقص التروية إلى تبديل في النقل الشاردي وفي المقاومة العصبية الذاتية ويسبب أذية بنيوية في الجهاز الناقل تؤدي إلى أنماط عديدة من شذوذات النقل واضطرابات النظم المحدثة بنقص التروية.

### الحناق الصدري:

يعرف الحناق الصدري *angina pectoris* (الجدول 9-2) بأنه شعور بعدم الارتياح الحشوي في الصدر ويكون نتيجة لنقص تروية قلبية عابر. ومن المهم الإشارة إلى أن العديد من المرضى لا يشيرون إلى ألم حقيقي بل بدلاً منه يشيرون إلى شعور بعدم الارتياح الصدري فوق القص يمكن أن ينتشر إلى الظهر أو العنق أو الفك السفلي أو تحت الشرسوف. وعادة لا يكون عدم الارتياح تحت الشرسوف أو فوق الفك السفلي ناجماً عن حناق صدري. يحدث الحناق في سياق التضيق الإكليلي المحدد للجريان واستجابة لزيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين الناجم عن الشدة الفيزيائية أو العاطفية. كذلك يصاب بعض المرضى بالحناق نتيجة التعرض للهواء البارد أو وجبة كبيرة. وقد يترافق عدم الارتياح مع زلة تنفسية، زيادة تعرق، غثيان، خفقان. ويمكن أن يقوم معظم المرضى بتمييز مستوى الجهد الذي يسبب حدوث عدم الارتياح. مثل صعود السلالم أو الأراج أو تسلق منحدر صاعد. ومثل هذا الحناق المرتبط بالجهد يمكن أن يحدث بشكل تدريجي ويستمر لأقل من 15 دقيقة. ويزول بسرعة بالراحة أو بعد إعطاء النيتروغليسرين تحت اللسان.

يمكن أن يكون الفحص السريري لمريض مصاب بالحناق طبيعياً بشكل كامل بين نوب الحناق وأثناءها. لكن رغم ذلك، قد نجد علامات الداء القلبي الوعائي. وتتضمن اضطرابات في النبض. أصوات خفيف شريانية. علامات جلدية للداء الوعائي المحيطي. ودلائل زيادة الضغط الوريدي (أصوات طقطقة رئوية، ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي، الودمة). وخلال نوبة حناقية، غالباً ما يصاب المريض بارتفاع ضغط وتسرع قلبي. قد نسمع S4 عابر نتيجة للانخفاض في المطاوعة البطينية المعرض بنقص التروية. وقد نجد علامات عابرة لسوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية (مثلاً S3 احتقان رئوي) عند وجود منطقة كبيرة من العضلة القلبية مصابة بعملية نقص التروية. وأحياناً يمكن أن نسمع نفخات قمية خلال نوبة حناقية وغالباً ما ينجم عن سوء وظيفة العضلة الحليمية بنقص التروية والتي تؤدي لحدوث قصور تاجي.

يعرف نقص تروية العضلة القلبية بأنه حالة تناقص إرواء يكون فيها تأمين الأكسجين للعضلة القلبية غير كافٍ لتأمين الحاجات الاستقلابية. ويؤدي عدم التوازن هذا إلى حدوث تظاهرات الـ CAD. في الحالة العادية، يتم استخراج الأكسجين من الدم بالحد الأقصى من قبل القلب. وبالتالي فإن أي زيادة في حاجة العضلة القلبية للأكسجين (تالياً لزيادة معدل القلب أو توتر الجدار أو التقلصية) يجب أن يتم تأمينها عبر زيادة متناسبة في جريان الدم الإكليلي للعضلة القلبية. تحدث هذه الوظيفة التنظيمية الذاتية عند مستوى الشريينات. وتكون معتمدة على المقاومة العصبية الذاتية وعلى بطانة وظيفية سليمة، وتؤدي إلى توسع وعائي إكليلي استجابة لزيادة الحاجة. يؤدي التصلب العصيدي إلى تبديل الوظيفة البطانية وقد يضعف من قدرة الوعاء على التوسع. وعند وجود تضيق مثبت في شريان إكليلي، يمكن للوعاء القاصي بعد منطقة التضيق أن يكون متوسعاً بحد أقصى أو قرب الأقصى في حالة الراحة. وخلال فترات ازدياد الحاجة، تتحدد قدرة الوعاء المتضيق على تحقيق المزيد من التوسع (تناقص احتياطي التوسع الوعائي الإكليلي). مما يؤدي إلى عدم تساوي الحاجة إلى الأكسجين مع المقدار الذي يتم تأمينه. وبالتالي يحدث نقص التروية. إن الخثار الإكليلي الحاد الناجم عن تمزق لويحة تصلبية عصبية أو تشنج إكليلي حاد أو صمة إكليلية يمكن أن يؤدي إلى الحد من الجريان الدموي الإكليلي إلى الدرجة التي تسبب حدوث نقص التروية أثناء الراحة. كذلك، يبقى الازدياد الطبيعي في الجريان الدموي الإكليلي ضمن الشرايين الإكليلية الطبيعية غير كافٍ لمواجهة الازدياد الواضح في حاجة العضلة القلبية للأكسجين.

خلال نقص التروية، يكون ضعف استرخاء العضلة القلبية هو أول شذوذ واضح في الوظيفة القلبية (سوء وظيفة انبساطية). ويتلوه ضعف التقلص (سوء وظيفة انقباضية). يحدث الألم الصدري والتبدلات التخطيطية (ECG) المميزة لنقص التروية بشكل متأخر نسبياً ضمن الاستجابة لنقص التروية. وعندما يكون نقص التروية عابراً، يمكن لسوء الوظيفة أن يكون قصير الأمد. في حين أن نقص التروية المستمر لفترة أطول يمكن أن يؤدي إلى انصعاق *stunning* أو سبات *hibernation* أو احتشاء عضلة قلبية *infarction*. يشير انصعاق العضلة القلبية إلى فترة طويلة الأمد (ساعات أو أيام) من سوء وظيفة عكوس في العضلة القلبية بعد حادثة نقص تروية. في حين يحدث سبات العضلة القلبية في سياق نقص التروية المزمن، عندما يكون مقدار الأكسجين الذي يتم تأمينه كافٍ لتأمين حيوية العضلة القلبية لكه غير كافٍ للحفاظ على وظيفة طبيعية للعضلة القلبية. وتبدو الأهمية السريرية لذلك بأن استعادة الجريان الدموي إلى الجزء المصاب من العضلة القلبية يمكن أن يؤدي إلى تحسين وظيفة البطين.

إن حد الأذية العضلية القلبية بعد إغلاق الجريان الدموي إلى قسم محدد من العضلة القلبية يعتمد بشكل كبير على مدة استمرار الانسداد ووجود أو غياب أوعية تفاغرية. وبعد أقل من 15-20 دقيقة من الانسداد الإكليلي، يحدث الاحتشاء بشكل أذية خلوية لا عكوسة مع تتخر. وكلما كان أمد الانسداد أطول، كلما كانت مساحة التخر أكبر. يزداد الجريان الدموي ضمن الأوعية التفاضلية الموجودة سابقاً خلال ثواني من حدوث

| النمط                        | الشكل   | ECG  | الشذوذ الإكليلي المعتاد  | المعالجة الطبية   |
|------------------------------|---|--|--|---|
| مستقر                        | نمط غير متبدل مزمّن من الحدوث والتراجع يتحرض بالفعالية الجهدية أو الشدة العاطفية، يستمر 10-5 د، يزول بالراحة أو النتروغليسرين تحت اللسان  | عادة ما تكون طبيعية أو تحدث تبدلات ST-T غير نوعية، أو علامات احتشاء عضلة قلبية سابق انخفاض الشدّة ST أو انقلاب الموجة T      | > 70 ٪ من التضيق الناجم عن لويحة تصلب عصيدي في واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية الرئيسية                       | الأسبرين<br>النتروغليسرين تحت اللسان<br>الأدوية المضادة لنقص التروية  |
| غير مستقر                    | زيادة حديثة في شدة أو تكرار الخناق، خاصة مع ألم الراحة، خناق حديث البدء إذا كان عند مستوى منخفض من الفعالية، خناق بعد احتشاء عضلة قلبية قد يستمر فترة أطول ويخف بتناول النتروغليسرين تحت اللسان | كما في الخناق المستقر، رغم أن التبدلات خلال عدم الارتياح قد تكون أكثر وضوحاً أحياناً، نجد ارتفاع الشدّة ST خلال عدم الارتياح | انفصال لويحة مع مساهمة الصفيحات والخثارة الليفية في التضيق   | الأسبرين، الهيبارين (aPTT يساوي 1.5-2 الطبيعي)<br>الأدوية المضادة لنقص التروية<br>مثبطات الغليكوبروتين IIb/IIIa |
| برينزميتال أو الخناق المتغير | ألم غير متوقع نموذجي على الراحة، خاصة في ساعات النهار الأولى  | ارتفاع عابر في الشدّة ST خلال الألم (قد نجد أيضاً انخفاض الشدّة ST و/أو انقلاب الموجة T)                                     | تشنج شريان إكليلي عند منطقة آفة مثبتة لكنها غير مضيقّة، وقد يحدث أيضاً في وعاء طبيعي كما يظهر في التصوير الوعائي | حاصرات آقنية الكالسيوم<br>النترات<br>الأسبرين   |

\* النترات طويلة امد التأثير، حاصرات بيتا الأدرينرجية، حاصرات آقنية الكالسيوم - راجع النص  
aPTT = زمن الترومبوبلاستين الجزئي المفعّل.

دون حدوث نوبات خناقية على الراحة، في حين يشير الصنف II والصنف III إلى خناق على الراحة يحدث خلال الشهر السابق أو الـ 84 ساعة السابقة. بالترتيب، وهناك تصنيف فرعي إضافي يقسم الخناق غير المستقر إلى نمط يحدث نتيجة لسبب ثانوي مثل فقر الدم أو هبوط الضغط (الصنف الفرعي A)، ونمط يحدث بغياب أسباب ثانوية (الصنف الفرعي B)، ونمط يحدث خلال أسبوعين من احتشاء عضلة قلبية مثبت (الصنف الفرعي C). وتزداد لدى مرضى الخناق غير المستقر خطورة حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت، وكثيراً ما يكونون بحاجة للقبول في المشفى والمعالجة الطبية المركزة وقد يتم تقييمهم للخضوع لإجراءات إعادة التوعية.

### تقييم مريض الخناق الصدري:

عندما يراجع المريض بالأعراض الكلاسيكية المذكورة سابقاً، يكون التشخيص واضحاً وسهلاً، لكن لسوء الحظ، لا يتظاهر جميع المرضى بأعراض نموذجية بل قد يظهرون زلة تنفسية معزولة على الجهد أو ألم صدري غير نموذجي أو قد لا يظهرون أية أعراض على الإطلاق خلال النوبة الخناقية (الخناق الصامت). إن الألم الذي يكون حاداً أو طاعناً أو سريع الزوال أو يتسارع بالتنفس أو تحريك الطرفين العلويين ليس خناقاً في العادة، وقد تمت مراجعة التشخيص التفريقي للألم

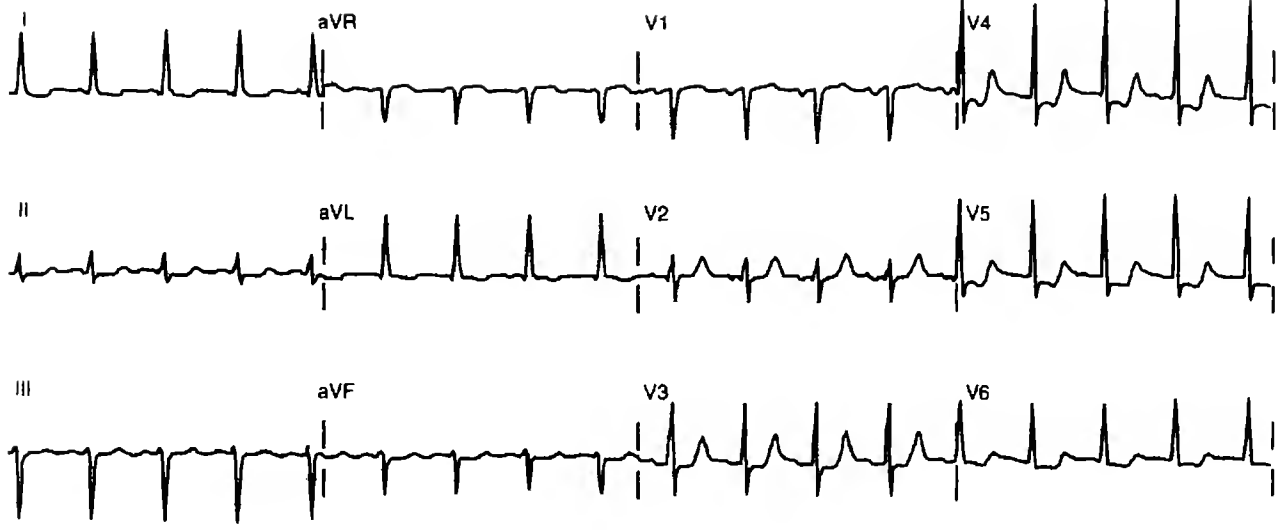
قد يكون الـ ECG في مرضى الخناق طبيعياً بين النوب أو قد يعكس تبدلات غير نوعية في الموجة ST-T أو دلائل على داء قلبي مستوطن (مثلاً ضخامة بطين أيسر، احتشاء سابق)، وخلال نوبة خناقية، يظهر الـ ECG بشكل كلاسيكي انخفاض الشدّة ST (الشكل 9-2). وقد يتطور أيضاً انقلاب الموجة T خلال النوبة الخناقية، ولدى المرضى الذين تنقلب الموجات T لديهم في الـ ECG خلال الراحة، يمكن أن تعود هذه الموجات إلى طبيعتها خلال النوبة الخناقية (تعديل الموجات T إلى الطبيعي بشكل كاذب pseudonormalized T waves). وفي حالات نادرة، قد نلاحظ ارتفاعاً مؤقتاً عابراً في الشدّة ST، ويحدث ذلك بشكل مميز في خناق التشنج الوعائي (انظر لاحقاً). عادة ما تعود التبدلات في الشدّة ST والموجة T إلى الطبيعي بعد زوال نقص التروية. ويشير استمرار وجود هذه التبدلات إلى سوء الإنذار.

يعتبر الخناق مستقراً عندما يكون موجوداً بشكل عدم ارتياح مزمّن يرافق مقداراً متوقعاً من الجهد. ويعتبر غير مستقر عندما يكون هنالك تبدل واضح في تواتر أو شدة أو أمد النوبات، أو عندما يحدث على مستويات من الجهد أخفض من المتوقع. يمكن تصنيف الخناق غير المستقر على أساس شدته والظروف السريرية التي يحدث خلالها. ويشير الصنف I إلى خناق حديث البدء أو شديد أو متسارع

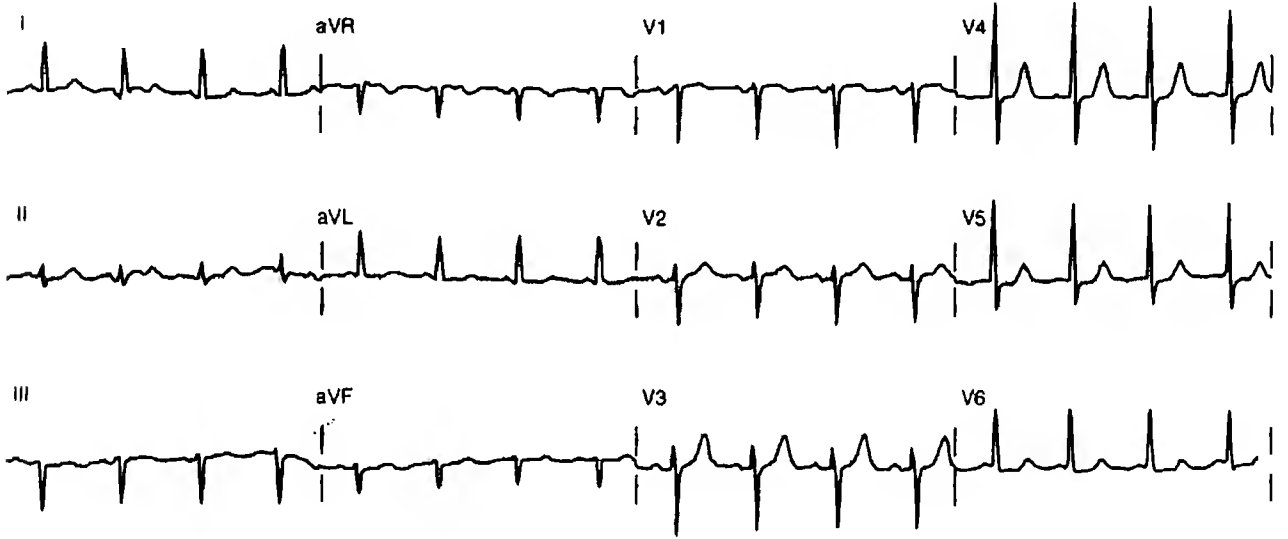


مستشفى جامعة بوسطن

1 آذار 1999



A

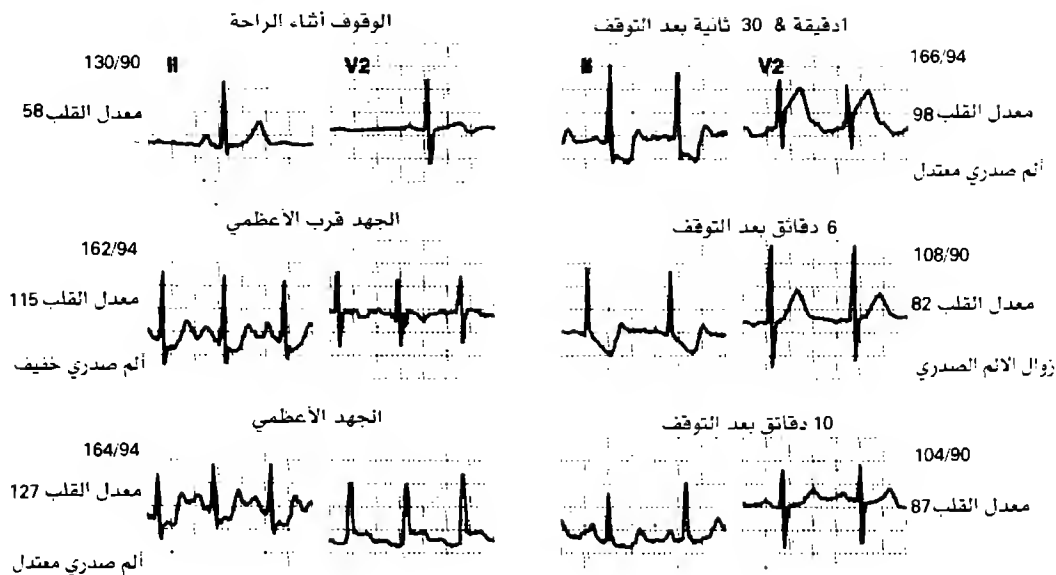


B

الشكل 9-2: تخطيط القلب الكهربائي المأخوذ أثناء التوبة الخناقية (A) وبعد إعطاء النتروغليسرين تحت اللسان وازوال الخناق لاحقاً (B). لقد كان هنالك لدى هذا المريض أثناء الخناق انخفاض عابر في الشدة ST مع شذوذات في الموجة T.

العالية الذين يحتاجون إلى معالجة أكثر هجومية) (الشكل 9-3). لا يعتبر مرضى الخناق القلبي غير المستقر مرشحين مناسبين لاختبار الجهد ما لم تستقر أعراضهم. وعند المرضى القادرين على الحركة، يعتبر اختبار الجهد الروتيني بالبساط المتحرك مناسباً ويعطي المزيد من المعلومات الفيزيولوجية أكثر مما يعطيه اختبار الجهد الدوائي (راجع الفصل 5). أما المرضى غير القادرين على الحركة أو المرضى ذوي سعة جهدية محدودة، يمكن لاختبار الجهد الدوائي لديهم باستخدام الدوبوتامين أو الديبيريدامول أو الأدينوزين أن يعطي

الصدري في الفصل 4. إن ملاحظة وجود أو غياب عوامل الخطورة القلبية يعتبر أمراً هاماً لكنه لا يميز أو يستبعد تشخيص الخناق. عند المرضى الذين لا تكون سببية الألم الصدري واضحة لديهم، يمكن أن يكون اختبار الجهد الدوائي أو الرياضي مفيداً في توضيح التشخيص عبر إحداثه للأعراض وإظهار دليل ملموس على نقص التروية. وقد يفيد اختبار الجهد أيضاً لدى مرضى الخناق المستقر المزمّن من أجل تحديد السعة الجهدية (مقدار الجهد الممكن تحمله) وتوثيق فعالية الأدوية ومطابقة الخطورة (تمييز المرضى ذوي الخطورة



الشكل 9-3: اختبار الجهد بالبساط المتحرك يظهر استجابة تخطيطية مميزة لنقص التروية. يبدو الـ ECG على الراحة طبيعياً. وقد تم إيقاف الاختبار عند حدوث خناق بعد حمل جهدي منخفض نسبياً. ترافق مع انخفاض الشدة ST في الاتجاه II وارتفاع الشدة ST في الاتجاه V2. وقد زادت شدة هذه التبدلات خلال الإيقاف وتراجعت بعد إعطاء النيتروغليسرين تحت اللسان. وتظهر الاتجاهات II و V2 فقط، إلا أن تبدلات نقص التروية شوهدت في 10-12 اتجاه مسجل. وقد تم توثيق وجود داء تكلسي عصيدي شديد في الشرايين الإكليلية الثلاثة لاحقاً بالقطرة القلبية.

زاد سوء الإنذار، ويمكن إظهار وجود منطقة كبيرة من النسيج العضلي القلبي المهدد بالخطر عبر تمييز شذوذ كبير أو عدة شذوذات محروضة بالجهد على تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أو التصوير النووي. تعتبر تبدلات الـ ECG المحروضة بالجهد نوعية لتمييز وجود نسيج عضلي قلبي ناقص التروية لكنها ليست دقيقة جداً في تحديد موضعه أو امتداده. وبالرغم من ذلك، تم تمييز مشعرات لسوء الإنذار على اختبار الجهد، وتتضمن هذه المشعرات حدوث تبدلات تخطيطية بنقص التروية (انخفاض الشدة ST) باكراً في اختبار الجهد، وحدوثها في اتجاهات تخطيطية متعددة، واستمرارها لعدة دقائق بعد إنهاء الجهد، بالإضافة إلى انخفاض مرافق في الضغط الدموي.

تسمح القنطرة القلبية مع تصوير الشرايين الإكليلية بتقييم بصري لشدة وامتداد الداء الإكليلي، وهي عوامل ترتبط مباشرة بالإنذار. ويمكن تفسير المعلومات التشرحية التي يتم الحصول عليها هنا في ضوء المعلومات الوظيفية (اختبار الجهد) لأن الشدة التشرحية لتضييق إكليلي ما لا ترتبط بالضرورة مع الأهمية الفيزيولوجية للآفة. يجرى تصوير الشرايين الإكليلية مع خطورة صغيرة، لكنها ليست مهمة، ويعتبر اختباراً مكلفاً. لكن دراسة مقارنة التكلفة مع الفائدة لاختبار القنطرة القلبية تصب في مصلحة القنطرة في العديد من مرضى الخناق (الجدول 9-3). سواءً كاختبار تشخيصي عندما لا يكون التشخيص ممكناً باختبارات غير جراحة أو من أجل تمييز التشرية الإكليلي لدى الذين تؤدي عمليات إعادة التوعية لديهم إلى تحسين الإنذار أكثر من المعالجة الطبية لوحدها. ويشمل ذلك المرضى الذين تكون أعراضهم معقدة على الأدوية، والمرضى الذين تكون المعالجة الدوائية لديهم محدودة بسبب تأثيرات جانبية غير محتملة، والمرضى ذوي مشعرات الإنذار السيئة بالمظاهر السريرية أو بالاختبارات غير الجارحة

معلومات تشخيصية مشابهة لكنه لا يستطيع تقديم معلومات حول السعة الجهدية أو الاستجابة الهيموديناميكية للجهد.

لدى مريض ذو تخطيط ECG طبيعي أثناء الراحة، يعتبر اختبار الجهد الروتيني مع مراقبة الـ ECG كافياً عادة، لكن، عند المرضى ذوي التبدلات عن الخط القاعدي على الـ ECGs لديهم (شذوذات ST غير نوعية، ضخامة بطين آيسر، حصار فرع حزمة آيسر) والمرضى الذين يتناولون الديجوكسين، تكون نوعية تبدلات الموجة ST-T المحروضة بالجهد منخفضة. لدى هؤلاء المرضى، يؤدي تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أو التصوير السينمائي النووي إلى تحسين كل من نوعية وحساسية اختبار الجهد، رغم الزيادة الكبيرة بالتكلفة. إن تبدلات الـ ECG المحروضة بالجهد لدى النساء تكون أقل نوعية منها لدى الرجال، لذلك، يفضل العديد من الأطباء إجراء اختبار الجهد مع التصوير لدى جميع النساء.

يمكن استخدام الـ CT عالي السرعة أو ذو المدفع الإلكتروني في كشف الـ CAD، حيث أن غياب التكلسات على الـ CT يرتبط بشكل كبير مع غياب تصلب عصيدي إكليلي واحد. في حين أن وجود تكلس إكليلي يعتبر مشخفاً للتصلب العصيدي الإكليلي، إلا أن امتداد الإصابة لا يمكن تقييمه بهذا الاختبار. كذلك، لم يتم حتى الآن تقييم الأهمية الإنذارية للتكلس الإكليلي على الـ CT.

إن المشعرين الأكثر أهمية في تحديد البقيا لدى مرضى الـ CAD الزمن هما وظيفة البطين الأيسر وامتداد النسيج العضلي القلبي ذو الخطورة العالية. حيث أن وجود سوء وظيفة بطين آيسر (و الذي يظهر إما بوجود قصور قلبي احتقاني على الفحص السريري أو انخفاض الجزء المقذوف على تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أو تصوير القلب بالنظائر المشعة أو تصوير البطين بالمادة المشعة) يشير عادة إلى سوء الإنذار. بالإضافة إلى ذلك، كلما زادت درجة سوء الوظيفة، كلما

الجدول 9-3: استطببات تصوير الأوعية الإكليلية لدى مرضى الخناق

المصري المستقر

- خناق غير محتمل رغم المعالجة الدوائية (تحضيراً لإعادة التوعية)
- نتائج عالية الخطورة باختبارات غير جراحة
- الخناق في سياق ضعف وظيفة البطين الأيسر
- كاختبار تشخيصي لدى مرضى تكون الاختبارات غير الجراحة لديهم غير ممكنة أو غير مشخصة.

ويعتبر المرضى المصابين بخناق مستقر مزمن الذين يخضعون للقثطرة القلبية أكثر احتمالاً لإظهار داء منتشر لديهم من المرضى الذين يراجعون للمرة الأولى بخناق غير مستقر أو AMI. والذين يكون أكثر احتمالاً لإظهار CAD أحادي الوعاء.

### التدبير الدوائي للخناق المستقر:

تتضمن مقارنة تدبير الخناق كلاً من تعديل عوامل الخطورة وتبديل نمط الحياة والمعالجة الدوائية وإعادة التوعية. بالإضافة إلى ذلك، هنالك آفات مرضية مرافقة أخرى يمكن أن تؤهب للخناق يجب السيطرة عليها (فقر الدم، قصور القلب الاحتقاني، الداء الرئوي الانسدادي المزمن، فرط النشاط الدرقي). وتعتبر السيطرة على ارتفاع الضغط والداء السكري وفرط شحوم الدم مع إيقاف التدخين ذات أهمية قصوى في السيطرة على تطور الإصابة لدى مرضى تصلب العصيدي الإكليلي، وقد تم وضع بعض المعايير الأساسية في التخفيض الهجومي لعامل الخطورة (الجدول 9-4). لدى المرضى البدينين، قد يكون تحقيق الوزن المثالي للجسم مفيداً في السيطرة على ارتفاع الضغط والداء السكري وفرط شحوم الدم وقد يرفع عتبة بدء الخناق، ويجب نصح المرضى حول تبديل العادات الغذائية، وقد يكون التقييم من قبل أخصائي تغذية أمراً مفيداً، غالباً ما يكون الجهد محدوداً بوجود الخناق، لكن يجب التشجيع على الفعالية المنتظمة بمستوى يمكن تحمله من أجل الحفاظ على حالة فيزيائية جيدة. وتعتبر التمارين متساوية القياس مثل رفع الأثقال والفعاليات ذات الشدة العالية غير منصوح بها (خاصة أثناء البرد، مثل التزلج أو تجريف الثلج)، إلا أن العديد من مرضى الخناق المستقر يمكن أن يجروا فعاليات عفيفة، بما فيه الجهد الفيزيائي المعتدل أثناء العمل. تشير المعلومات الحديثة المتوافرة إلى أن المعالجة المعيشية بالاستروجين لا تنقص من خطورة حدوث الحوادث القلبية الوعائية لدى النساء بعد سن اليأس المصابات بال CAD (رغم أن الدراسات الأولية اعتبرتها مفضلة). وبالتالي لا يجب وصفها كمعالجة وقائية أولية أو ثانوية لل CAD.

كما ذكرنا سابقاً، تشكل الفيزيولوجية الإمبراضية للخناق من عدم توافق الحاجة مع المتوفر. لذلك تهدف معالجة الخناق نحو تخفيف عدم التوافق ذلك إما بتعزيز الجريان الدموي الإكليلي (المصدر المتوفر) أو بزيادة استهلاك العضلة القلبية للأكسجين (الحاجة). يمكن تحسين الجريان الدموي الإكليلي بواسطة العديد من عمليات إعادة التوعية (انظر لاحقاً). يتم توجيه المعالجة الدوائية نحو السيطرة على المحددات الرئيسية لاستهلاك العضلة القلبية للأكسجين (أي معدل القلب وتوتر الجدار). إن جميع المرضى المعروف أو المشكوك بإصابتهم بال CAD

الجدول 9-4: أهداف تعديل عوامل الخطورة

| عوامل الخطورة                   | الهدف  |
|---------------------------------|--|
| اضطراب شحوم الدم                |  |
| زيادة LDL                       |  |
| لدى مرضى مصابين بال CAD         | LDL < 100 ملغ/دل   |
| أو مساويات CAD                  |  |
| دون CAD، مع CRF أكثر أو يساوي 2 | LDL < 130 ملغ/دل   |
| دون CAD، مع CRF أقل من 2        | LDL < 160 ملغ/دل   |
| زيادة شحوم الدم                 |  |
| انخفاض HDL                      | شحوم ثلاثية < 200 ملغ/دل<br>HDL > 40 ملغ/دل  |
| ارتفاع الضغط الشرياني           | ضغط الدم الانقباضي < 135 ملمز<br>ضغط الدم الانبساطي < 85 ملمز                      |
| التدخين                         | إيقاف تام  |
| البدينة                         | < 120 % من الوزن المثالي للجسم<br>حسب الطول  |
| نمط الحياة الهادئة              | 30-60 دقيقة من الفعالية متوسطة الشدة (مثلاً المشي وركوب الدراجة) 3-5 مرات أسبوعياً |

CAD = الداء الشرياني الإكليلي، مساويات CAD = داء شرياني إكليلي أو سباتي أو محيطي، أو داء سكري، CRF = عامل خطورة قلبية، HDL = البروتين الشحمي عالي الكثافة، LDL = البروتين الشحمي منخفض الكثافة.

يجب وضعهم على معالجة مضادة للصفائح (الأسبرين 81-325 ملغ يومياً، الكلوبيدوغريل 75 ملغ يومياً لدى المرضى ذوي الحساسية للأسبرين) ما لم يكن هنالك مضاد استطببات لذلك، وبسبب قدرة هذه العوامل على كبت الاستجابة الخثارية المعتمدة على الصفائح التالية لتمزق لويحة تصلب عصيدي، لذلك تؤدي إلى إنقاص حدوث احتشاء العضلة القلبية ومعدلات الوفاة لدى مرضى الخناق أو ما قبل الاحتشاء القلبي، ويمكن أيضاً أن تنقص من خطورة الاحتشاء القلبي لدى المرضى غير المصابين بال CAD لكنهم يملكون عوامل خطورة هامة.

من ضمن الخيارات العلاجية الدوائية للسيطرة على أعراض المرضى المصابين بالخناق المستقر المزمن، يكثر استخدام النترات وحاصرات بيتا وحاصرات أقتية الكالسيوم (الجدول 9-5). وبمعكس الأسبرين والمعالجة الخافضة للشحوم، لم يظهر أي من هذه العوامل فعالية في خفض معدل الوفيات لدى هؤلاء المرضى، رغم أنهم يملكون تأثيراً فعالاً متماثلاً في السيطرة على الأعراض. إن اختيار عامل معين يجب أن يكون أمراً فردياً، ويجب أخذ بعض العوامل بعين الاعتبار أثناء ذلك، مثل وظيفة البطين الأيسر وارتفاع الضغط والداء الرئوي المتزامن. وعندما يفشل عامل مفرد منها في السيطرة على الخناق، تعتبر المعالجة المشتركة مفيدة عادة. وعند اللجوء إلى التشارك، يجب تأمين مراقبة دقيقة لعلامات هبوط التوتر الانتصابي أو الحصار القلبي المتطور، خاصة عند مشاركة حاصرات بيتا مع حاصرات أقتية الكالسيوم. ولدى المرضى ذوي الأعراض المعقدة بالرغم من المعالجة الدوائية الهجومية، يستطب إجراء القثطرة القلبية.

| الصفات الدوائية         | أمثلة  | المضاد للخناق   | التأثيرات الجانبية                       | ملاحظات   |
|-------------------------|--|---|--|---|
| النترات العضوية         | متوفرة للإعطاء تحت اللسان، وموضعيًا ووريديًا وفمويًا | خفض الحمل القلبي > الحمل البعدي توسع وعائي إكليلي                                       | الصداع، التوهج، الركوند الانتصابية       | يتطور التحمل لها مع الاستعمال المستمر                                     |
| حاصرات بيتا الأدرينرجية | الميتوبرولول، الأتينالول، البروبرانولول، النادولول   | خفض معدل القلب خفض الضغط الدموي خفض التقلصية  | بطء قلبي، هبوط ضغط، تشنج قصبي، اكتئاب    | قد تزيد من سوء قصور القلب وسوء النقل AV يجب تجنبها في خناق التشنج الوعائي |
| حاصرات أكتية الكالسيوم  | الفيراباميل الديليتيازيم                             | كلًا الصنفين يحدث: خفض معدل القلب خفض الضغط الدموي خفض التقلصية التوسع الوعائي الإكليلي | بطء قلبي، هبوط ضغط، إمساك مع الفيراباميل | قد تزيد من سوء قصور القلب وسوء النقل AV                                   |
| الدهيدروبيريدينات       | النيفيديبين، الأملوديبين                             | هبوط الضغط الدموي التوسع الوعائي الإكليلي   | هبوط ضغط، تسرع قلبي انعكاسي              | الصيغ قصيرة التأثير يمكن أن تزيد من شدة الخناق                            |

AV= أديني بطيني

تشكل الأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينرجية مثبطات تنافسية للكاتيكول أمينات على مستقبلات بيتا، وتؤدي إلى إنقاص استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين عبر إنقاص معدل القلب والضغط الدموي والتقلصية. وتعتبر هذه العناصر فعالة في السيطرة على أعراض الخناق (خاصة الأعراض المحرصة بالجهد) وإنقاص الوفيات ونسبة عودة الاحتشاء بعد احتشاء العضلة القلبية. وقد تمت الموافقة على أربع حاصرات بيتا للاستخدام في معالجة الخناق (الميتوبرولول، الأتينالول، البروبرانولول، النادولول) وهي تختلف في قابلية انحلالها بالدم ومدة تأثيرها وانتقائيتها للمستقبلات بيتا. تكون مستقبلات بيتا-1 مسيطرة في القلب، حيث تتوسط زيادة معدل القلب وتقلصيته والنقل الأذيني البطيني AV. في حين أن مستقبلات بيتا-2 تتوسط التوسع القصبي والتوسع الوعائي. يؤدي حصر مستقبلات بيتا-1 إلى العديد من التأثيرات القلبية المفيدة، في حين أن حصر المستقبلات بيتا-2 قد يسبب تشنجًا قصبيًا ويزيد من التقبض الوعائي المحيطي. تعتبر الأتينالول والميتوبرولول حاصرات انتقائية للمستقبلات بيتا-1 بجرعات منخفضة، لكن بالجرعات المتوسطة أو العالية الأكثر استخدامًا من الناحية السريرية، تفقد جميع حاصرات بيتا انتقائيتها. تتضمن التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعًا كلاً من بطء القلب وهبوط الضغط والتشنج القصبي والتعب وسوء الوظيفة الجنسية. تقوم العناصر المحبة للدم (البروبرانولول والميتوبرولول) بعبور الحاجز الدموي الدماغي وقد تنتج تأثيرات عصبية مركزة (الوسن، الاكتئاب، الكوابيس الليلية). ويمكن لحاصرات بيتا أن تسرع حدوث قصور القلب الاحتقاني لدى مرضى سوء الوظيفة الانقباضية، لذلك يجب البدء بها وزيادتها بحذر ودقة لدى هذه الزمرة من المرضى. كذلك يمكن أن تؤدي إلى زيادة سوء شذوذات الجهاز الناقل المستبطنة ويجب استخدامها بحذر في هذا السياق. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تؤدي هذه العناصر إلى ارتفاع خفيف في الشحوم الثلاثية مع انخفاض بسيط في الكوليسترول HDL.

لقد تم تمييز فعالية النترات العضوية في السيطرة على الخناق منذ أكثر من قرن. وتبقى هذه الأدوية هي المعالجة المضادة للخناق الأكثر استخداماً لدى مرضى الخناق المزمن. يتم توسيع الشرايين إلى عبر استرخاء العضلية الملساء الوعائية. يؤدي توسع الشرايين إلى هبوط في المقاومة الوعائية المحيطية وبالتالي تناقص الحمل البعدي. وهناك تأثير أكثر عمقاً على الجهاز الوريدي، حيث يؤدي التوسع الوريدي إلى تجمع دموي وريدي وتناقص العمود الوريدي وبالتالي تناقص الحمل القلبي، تؤدي هذه التأثيرات إلى تناقص مميز في استهلاك العضلة القلبية للأوكسجين. وبالتالي تخفف من الخناق. كذلك تملك النترات تأثيراً موسعاً على الشرايين الإكليلية حوالي القلب، الأمر الذي يؤدي إلى تزايد الجريان الدموي الإكليلي. إلا أن هذا التأثير يكون بعده الأدنى في الشرايين الإكليلية ذات الإصابة البالغة. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي النترات إلى زيادة الدوران الدموي عبر الأوعية التفاضلية. وتكون معظم التأثيرات الجانبية للنترات نتيجة للاسترخاء الوعائي وتتضمن الصداع والركودة الانتصابية. هنالك العديد من صيغ الإعطاء المتوافرة وتفيد في الحالات الخاصة. حيث أن أقراص النترات تحت اللسان تعتبر مؤثرة في المعالجة الحادة للنوب الخناقية وكمعالجة وقائية قبل أي جهد يتوقع أن يعرض الخناق. في حين أن المستحضرات الموضعية والضموية تفيد في التدبير المزمن للخناق المستقر، وتستخدم النترات الوريدية في الخناق غير المستقر وAMI. يؤدي الاستخدام المزمن للنترات إلى حدوث تحمل. وهو تأثير يمكن خفضه إلى الحد الأدنى عبر السماح بفترة يومية خالية من النترات (إزالة مستحضرات النترات الموضعية خلال ساعات النوم أو وصف النترات الفموية بحيث لا تشمل جرعتها على مدار الساعة). يتم أخذ النتروغليسرين تحت اللسان في النوب الخناقية الحادة كل 5 دقائق حتى زوال الأعراض أو حتى إعطاء القرص الثالث. إن النوب الخناقية التي تستمر بعد المعالجة بثلاث أقراص من النتروغليسرين تحت اللسان تستدعي عادة اللجوء إلى التقييم الطبي.

ويمكن لهذا الاختلاط أن يكون كارثياً، ويؤدي إلى AMI ويحتاج إلى CABG إسماعلي في حوالي 4 و 3 % من المرضى بالترتيب. بالإضافة إلى ذلك، يشير إعادة تصوير الأوعية إلى عودة تضيق الآفة في حوالي 40-50% من المرضى خلال 6 شهور من العملية. لكن الاختلاطات السريرية الناجمة عن ذلك (نقص التروية الناكس) تحدث لدى أقل من ثلث هؤلاء المرضى. وتشكل عودة التضيق عملية معقدة تشمل الارتداد المرن للشريان وإعادة التشكل الوعائي وفطر تنسج الطبقة الداخلية للوعاء، ولا يمكن منعه بالمعالجة الدوائية باستخدام مضادات الصفائح أو مضادات التخثر أو الأدوية المضادة للخلق.

لقد شكل تطور الستنت الإكليلية ثورة في مجال علم القلبية التداخلي. يشكل الستنت stent رقعة معدنية يتم تركيبها على قمة بالون تصنيع وعائي وتوضع في موضع الآفة عند نفخ البالون. يبقى الستنت منزراً ضمن جدار الشريان ويؤدي إلى إحداث لمة وعائية أكبر مما يمكن الحصول عليه بالتوسيع بالبالون (راجع الشكل 9-1 B). يمكن استخدام الستنت لمعالجة حالات التسلخ المحدثة أثناء التوسيع، وتؤدي إلى خفض الحاجة إلى إجراء CABG إسماعلي (<1%). تؤدي الستنت إلى خفض واضح في معدل عودة التضيق إلى حوالي 20% ويمكن استخدامها لمعالجة داء التصلب العصيدي الحادث على طعوم المجازات. وعندما تحدث حالة عودة تضيق على ستنت، يؤدي تعريض منطقة إعادة التضيق إلى الأشعة بيتا داخل الدوران الإكليلي (معالجة التقصير brachytherapy) إلى منع عودة النكس بشكل كامل. بالإضافة إلى ذلك، تم تطوير ستنتات مفسولة بالأدوية يمكن تعريضها موضعياً لأدوية مثبطة للمناعة أو مضادة للتكاثر (مثل التاكروليموس، والسيروليموس [راباماسين]، والباكليتاكسيل [تاكسول])، وبالتالي تصبح فعالة جداً في منع إعادة التضيق. هنالك تقنيات تداخلية أخرى تشمل استئصال العصيدة التدويري والموجه، والمعالجة الإكليلية باللازر. وتلعب هذه الطرق دوراً لدى مرضى معينين مصابين بلويحات تصلبية عصيدية طويلة أو متكلسة أو لا مركزية، رغم أن تصنيع الأوعية بالبالون مع أو بدون ستنت يعطي نتائج مرضية لدى معظم المرضى.

قد أجريت دراسات واسعة في عقد السبعينات من القرن الماضي أكدت فعالية جراحة الـ CABG في السيطرة على الأعراض الخنافية وكذلك في إنقاص الوفيات لدى بعض المرضى. تتضمن هذه الجراحة مفاغرة جزء من الوريد الصافن أو الشريان الكمبري إلى الأبهري الصاعد مع مفاغرة الجزء القاصي من الطعم الوعائي إلى الشريان الإكليلي المريض بعد منطقة التضيق. كذلك، يتم استخدام مفاغرة الجزء القاصي من الشرايين الثديية الباطنة إلى الشريان الإكليلي المصاب بشكل متكرر. تؤدي هذه العمليات إلى إنشاء مجازة تتجاوز الأفات التصلبية العصيدية السادة، بحيث تسمح للدم بالجريان بحرية إلى الشرايين الإكليلية القاصية. وتحدث الاستفادة الكبرى لدى المرضى ذوي الأعراض الكبرى والإصابة الإقفارية الواسعة والداء الإكليلي الأكثر شدة على التصوير الوعائي. ومقارنة مع المعالجة الدوائية، تؤدي الجراحة إلى إنقاص نسبة الوفيات لدى مرضى الـ CAD الأيسر والمرضى المصابين إما بـ CAD يصيب ثلاث أوعية أو بـ CAD يصيب وعاءين مع كون إحدى التضيقات يتوضع في الشريان الإكليلي النازل الأمامي الأيسر بقسمه الداني. يمكن لمعظم المراكز أن تجري CABG مع نسبة وفيات حوالي الجراحة تبلغ 1-2% ومعدل لحدوث الاحتشاء في الفترة حول الجراحة أقل من 3%.

تلعب شوارد الكالسيوم دوراً هاماً في تقلص العضلية القلبية والعضلات الملس الوعائية، بالإضافة إلى دورها في إنتاج كمون العمل القلبي. ويؤدي حصر هذه التأثيرات بمعاكسات الكالسيوم إلى التقليل من معدل القلب وخفض التقلصية مع حدوث توسع وعائي محيطي. وكل ذلك يؤدي إلى إنقاص حاجة العضلة القلبية للأكسجين. بالإضافة إلى ذلك، يحدث توسع وعائي إكليلي، يؤدي إلى زيادة الجريان الدموي الإكليلي. خاصة في حالة وجود تشنج إكليلي. هنالك ثلاث أصناف رئيسية لمعاكسات الكالسيوم. تمتلك الديهيدروبيريدينات (مثل النيفيديين) خواص موسعة وعائية مسيطرة دون تأثير مخفض لمعدل القلب أو التقلصية أو النقل الـ AV. في الواقع، يمكن للتوسع الوعائي الواضح أن يؤدي إلى تسرع قلبي انعكاسي، وهو تأثير يقلل من استخدام مستحضرات النيفيديين قصيرة الأمد في معالجة CAD. وتملك المستحضرات طويلة الأمد للنيفيديين ومستحضرات الديهيدروبيريدينات الأحداث (الجيل الثاني)، مثل الأملوديين، مشكلة أقل في هذا المجال. تؤدي مركبات الفينيل ألكالامين (مثل الفيراباميل) إلى خفض معدل القلب وإبطاء النقل الـ AV. وضعف التقلصية. وتملك تأثيراً أقل على المقاومة الوعائية المحيطية من مستحضرات الديهيدروبيريدينات. وقد تسبب مشكلة لدى مرضى ضعف الوظيفة الانقباضية أو آفة مستبطنة في الجهاز الناقل القلبي. تتظاهر مستحضرات البنزوتيازيبينات (مثل الديليتيازيم) بتأثير موسع وعائي أقل من الديهيدروبيريدينات وتأثير خافض للوظيفة القلبية أقل من مركبات الفينيل ألكالامين. لذلك يجب أن يكون استعمال هذا العنصر الخاص مقتصر على مريض معين.

### إعادة التوعية لدى مرضى الخناق:

تلعب إجراءات إعادة التوعية دوراً علاجياً هاماً لدى المرضى الذين لا تكون المعالجة الدوائية لديهم فعالة في السيطرة على أعراض الخناق ولدى المرضى ذوي مشعرات الخطورة العالية سريرياً (الخنق غير المستقر، الخناق المترافق مع قصور قلبي، السعة الجهدية المنخفضة) أو باختبارات غير جارحة (سوء وظيفة البطين الأيسر أو نتائج اختبار جهد عالية الخطورة). ويوجد حالياً العديد من وسائل إعادة التوعية في الشرايين الإكليلية المريضة، وتتضمن إعادة التوعية جراحياً (جراحة طعم المجازة الشريانية الإكليلية coronary artery bypass graft surgery [CABG]) وتقنيات القثطرة عبر الجلد (تصنيع وعائي إكليلي عبر اللمة عبر الجلد percutaneous transluminal coronary angioplasty [PTCA]) والتقنيات التداخلية المرتبطة بها). ويعتبر انتقاء المريض المناسب للعملية المناسبة أمراً حيوياً.

مع التطورات التقنية وزيادة خبرة القائم بالعملية، يمكن لتقنيات إعادة التوعية عبر الجلد حالياً أن تصل إلى معدلات نجاح مرتفعة مع خطورة منخفضة نسبياً. يجري حالياً أكثر من 400000 عملية إعادة توعية عبر الجلد كل سنة في الولايات المتحدة لوحدها. تتضمن PTCA إمرار بالون قابل للنفخ بالطريق الراجع عبر الشريان الفخذي إلى الأبهري ليصل إلى الشريان الإكليلي المصاب. ثم يتم وضع البالون عبر منطقة التضيق ونفخه تحت الضغط. يؤدي ذلك إلى تكسر لويحة التصلب العصيدي وتمزيق الطبقة الداخلية للوعاء. ويمكن توسيع لمة الوعاء بنجاح في أكثر من 90% من الحالات. وبسبب الرض الموضعي للوعاء، قد يحدث تسلخ شرياني إكليلي ناجم عن عملية تصنيع الوعاء. وتختلط العملية أيضاً بتشكيل خثار في حوالي 2-8% من الحالات.

الكعبري). ويمكن أن يؤدي استخدام الأسبرين في الفترة بعد الجراحة والاستمرار به لسنة على الأقل إلى زيادة معدل بقاء الطعم. وعند حدوث التضيق على طعم مجازة. يكون الـ PTCA أو وضع الستنت فعالاً بشكل مميز. إلا أن نسبة إعادة التضيق تكون أعلى مما هي عليه في الأوعية الأصلية. يمكن تكرار عملية المجازة، إلا أن الخطورات الجراحية تكون بطريقة ما أعلى مما كانت عليه في العملية الأولى.

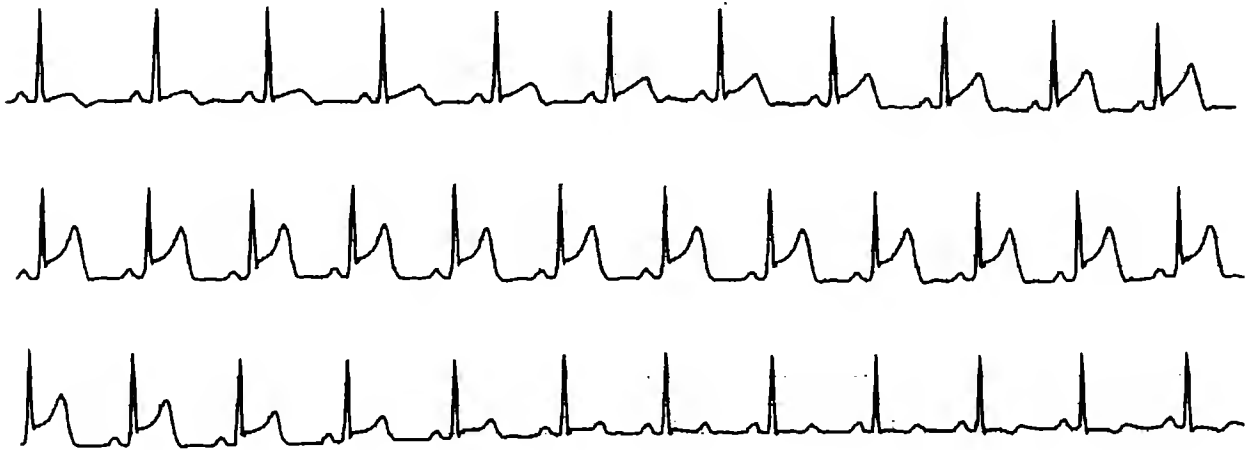
### الحناق المتغير:

بالإضافة إلى التضيقات الإكليلية المثبتة. يمكن للحناق أن ينجم عن انسداد إكليلي حركي. وينجم ذلك عن تشنج شريان إكليلي، والذي يمكن أن يحدث في موضع لويحة تصلب عصيدي (حناق برينزيميتال) أو في سياق شرايين إكليلية طبيعية بالتصوير الوعائي (حناق تشنج وعائي صرف). ويميل التشنج لأن يصيب شريان إكليلي قريب، لكنه قد يكون منتشرأ. وتكون المتلازمة السريرية مشابهة للحناق المعتاد، لكن يصف المرضى عدم الارتياح بأنه ألم. وتميل النوب لأن تحدث على الراحة، وخاصة في ساعات الصباح. وتترافق مع ارتفاع ST عابر واضح على التخطيط (الشكل 9-4). قد يتطور نقص تروية واضح ويؤهب لحدوث اضطرابات نظم بطينية وموت قلبي مفاجئ؛ إلا أن تطور احتشاء عضلة قلبية يعتبر نادراً نسبياً. قد لا يظهر المرضى عوامل الخطورة القلبية المعتادة، إلا أن التدخين يكون شائعاً كما أن استخدام الكوكايين قد يؤهب لحدوث نوبة. أثناء القثطرة القلبية، يمكن أن يتعرض التشنج الوعائي الإكليلي بعد تسريب شببيات القلويدات الإرغوت (الإرغونوفين) أو الأستيل كولين داخل الدوران الإكليلي. كما أن فرط التهوية يمكن استخدامه كاختبار محرض للتشنج الوعائي الإكليلي، مع حساسية تتجاوز 90%. يمكن معالجة الحناق المتغير بموسعات الأوعية. خاصة النترات وحاصرات أقتية الكالسيوم الموسعة للأوعية. تعتبر حاصرات بيتا غير الانتقائية مضادات استطباب في حناق التشنج الوعائي الحقيقي لأن حصر التأثيرات الموسعة للأوعية التي تنجم عن تحريض مستقبل بيتا-2 يمكن أن يؤدي إلى تقبض وعائي غير عكوس يتوسطه المستقبلات ألفا الأدرينرجية.

إن كلاً من تقنيات إعادة التوعية الجراحية وعبر الجلد تعتبر أفضل من المعالجة الدوائية في معالجة الأعراض الخنافية. وكما ذكرنا، يمكن لك CABG أن يقلل من نسبة الوفيات في مجموعة من هؤلاء المرضى. هذا التأثير لم يكن واضحاً بنفس الشدة في التقنيات عبر الجلد. تتساوى فعالية كلاً النمطين عند استخدامهما في سياق الحناق المستقر المزمّن أو الحناق غير المستقر، لكن خطورة واختلاطات كلا النمطين تكون أعلى نسبياً في الحناق غير المستقر. تشكل الجراحة تقنية جراحة أكثر وتملك معدل وفيات أعلى قليلاً في الفترة حوالي العملية، لكنها أكثر فعالية في السيطرة على الأعراض. وتحتاج إعادة عمليات أقل مما تحتاجه الـ PTCA. لا يوجد اختلاف واضح في التكلفة بين هاتين المقاربتين عندما تؤخذ الحاجة لتكرار العملية بعين الاعتبار.

لا تشكل تقنية إعادة التوعية عبر الجلد خياراً مطروحاً لدى المرضى المصابين بتضيق هام في الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر (تضيق >50% من اللمعة). وتعتبر الجراحة مطلوبة. يمكن تطبيق ذلك أيضاً لدى معظم المرضى المصابين بـ CAD متعدد الأوعية شديد وسوء الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر. في حين أن تقنية إعادة التوعية عبر الجلد تعتبر الخيار الأفضل لدى مرضى الداء أحادي الوعاء. وتظهر الدراسات التي تقارن بين هاتين المقاربتين لإعادة التوعية لدى مرضى الداء متعدد الأوعية مع الحفاظ على وظيفة البطين الأيسر (الجزء المقذوف >50%) عدم وجود اختلاف في معدل الوفاة بعد 1-5 سنوات من المتابعة. ما عدا لدى المرضى السكريين، الذي يحققون نجاح أفضل بالـ CABG. لذلك، يجب انتقاء مقارنة إعادة التوعية حسب حالة كل مريض.

لسوء الحظ، لا يؤدي كلا النمطين من المعالجة (عبر الجلد والجراحي) إلى إيقاف العملية التصلبية العصبية المستبطنة، ويحدث التصلب العصيدي مع تضيقات جديدة تصيب مواضع غير مصابة سابقاً في كلا الشرياني الإكليليين الرئيسيين وفي طعوم المجازات. حيث أن حوالي 50% من طعوم الوريد الصافن تصاب بالانسداد بعد حوالي 10 سنوات من العملية. ويكون هذا المعدل أقل بشكل واضح في الطعوم الشريانية (طعوم الشريان الشدي الباطن الأيمن أو الأيسر أو الشريان



الشكل 9-4: تسجيل مستمر لك ECG لدى مريض مصاب بحناق برينزيميتال (متغير). يبدأ البدء العفوي لعدم الارتياح الصدري خلال الشريط في القمة. ويتوافق مع ارتفاع عابر في الشدة ST. وفي الشريط السفلي (بعد عدة دقائق) يزول كل من الشعور بعدم الارتياح وارتفاع ST.

أن الغالبية العظمى من الاحتشاءات تحدث بين الساعة السادسة صباحاً والظهر. وقد يكون هذا النمط مرتبطاً بزيادة الكاتيكولامينات الجائفة في الدوران أو زيادة تراص الصفائح التي تحدث صباحاً في الحالة العادية.

يبدو المريض المصاب بالـ ACS عادة غير مرتاح أو مضطرب. وغالباً ما يكون معدل القلب مرتفعاً، بسبب زيادة الكاتيكولامينات أو قصور القلب، إلا أن ببطء القلب قد يحدث أحياناً تالياً لزيادة المقوية المبهمة أو حدوث حصار قلبي (شائع في الاحتشاءات التي تصيب الجدار البطني السفلي). كما أن الضغط الدموي الشرياني قد يرتفع بشكل خفيف. قد يكون الفحص القلبي طبيعياً. لكن كثيراً ما يتم سماع S4 ويعكس زيادة صلابة العضلة القلبية المحرصة بنقص التروية. كما قد نسمع نفخة قمية للقصور التاجي نتيجة لنقص تروية العضلة الحليمية الخلفية الأنسية. وكثيراً ما نشاهد دلائل على الاحتقان الرئوي وقد تعكس ارتفاع ضغط امتلاء البطين الأيسر التالي لانخفاض مطاوعة العضلة القلبية أو قد تشتت من سوء الوظيفة البطينية الحاد أو الموجود سابقاً. وعندما تصاب منطقة كبيرة من العضلة القلبية ويحدث اضطراب واضح في الوظيفة الانقباضية، قد تحدث وذمة رئوية واضحة وقد نسمع S3 مسيطر. وكما هو الأمر مع المتلازمات الخنافية، كثيراً ما نجد دلائل على وجود داء وعائي أو دسامي مترام.

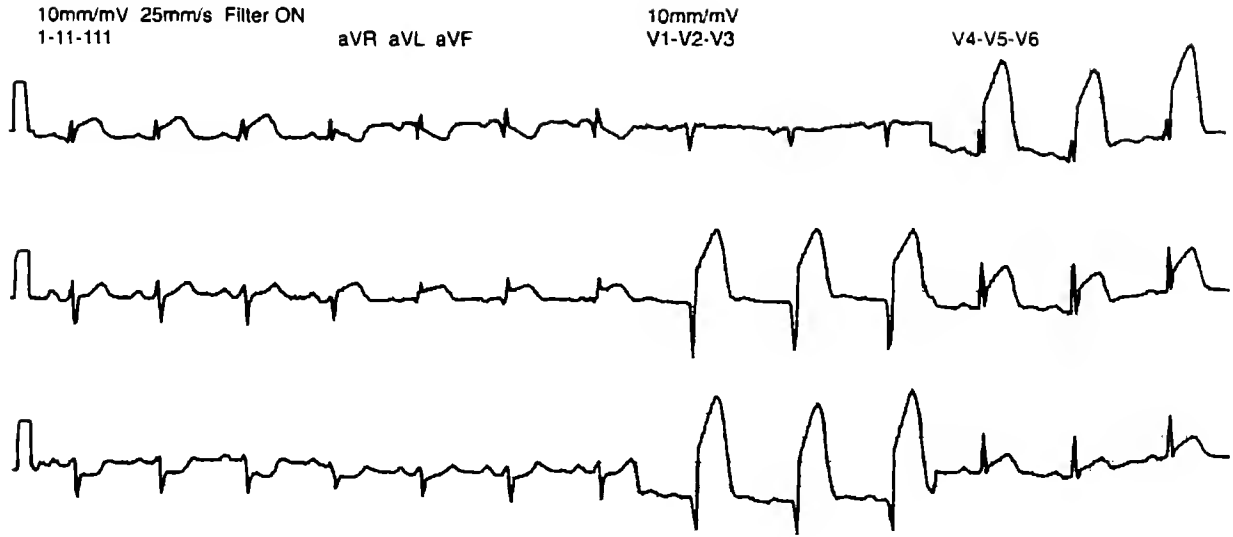
يجب إجراء ECG فوري لدى المرضى الذين يراجعون بألم صدري. لأنه غالباً ما يكون مشخصاً في سياق ACS. ويساعد في تقرير الخطأ العلاجية المناسبة، ويسمح بتمييز حدوث شذوذات النظم أو النقل المرافقة. يمكن تقسيم الـ ACS إلى زمريتين حسب موجودات ECG المرافقة. وهو تمييز ذو مظاهر فيزيولوجية إمراضية وإنذارية. يشير تعبير احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST (كان يعرف سابقاً بتعبير غير دقيق إمراضياً وهو الاحتشاء عبر اللعة transmural، أو بتعبير احتشاء العضلة القلبية ذو الموجة Q) إلى AMI يترافق مع ارتفاع الشدة ST (كـ 1 ميلي فولت في اتجاهات الأطراف الموافقة أو 2 ميلي فولت في الاتجاهات حول القلبية الموافقة) على سطح الـ ECG. تتجم هذه الاحتشاءات عن انسداد خثاري تام للشريان الإكليلي وقد تتظاهر في البدء على الـ ECG موجات T مؤنفة متناظرة (حاددة بشكل مضطرب). تزول هذه الموجات المؤنفة بعد عدة دقائق مع بدء تطور ارتفاع الشدة ST المميز (الشكل 5-9). راجع أيضاً الشكل 5-5، والجدول 5-3. وخلال سير يستغرق عدة ساعات - عدة أيام، تتناقص سعة الموجة R وتتطور موجات Q المرضية (>0.04 ميلي ثانية في المدة وأكثر من ثلث ارتفاع الموجة R المرافقة). يحدث احتشاء العضلة القلبية بدون ارتفاع الوصلة ST (كان يعرف سابقاً بتعبير الاحتشاء تحت الشفاف subendocardial، أو بتعبير احتشاء العضلة القلبية دون الموجة Q) والخنق غير المستقر كنتيجة لخثار داخل إكليلي عالي الدرجة لكنه غير ساد، وتترافق مع انخفاض الشدة ST و/أو انقلاب الموجة T على سطح الـ ECG (الشكل 6-9). لا تظهر الموجات Q المرضية في هذه المتلازمات. ويتميز مرضى احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع الوصلة ST بشكل عام بمساحة ذات خطورة للإصابة أكبر في العضلة القلبية ومعدل وفيات في المشفى أعلى مما هي عليه لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة

ويشكل مشابه. يمكن للأسبرين أن يحرض خناق التشنج الوعائي عبر تثبيط إنتاج البروستاغلاندينات الموسعة وعائياً الذي يحدث بشكل طبيعي. يعتبر خناق التشنج الوعائي الصرف نادراً. ومعظم التشنجات الوعائية الإكليلية تحدث في موضع لويحة تصلبية عصبية غير سادة. وبنفس الوقت، يكون الخناق الناجم عن CAD تصلبي عسدي ساد مثبت صرف نادراً، لأن معظم الشدقات الوعائية التصلبية المضيقة تظهر درجة ما من الاستجابة المشنجة للأوعية.

### المتلازمات الإكليلية الحادة:

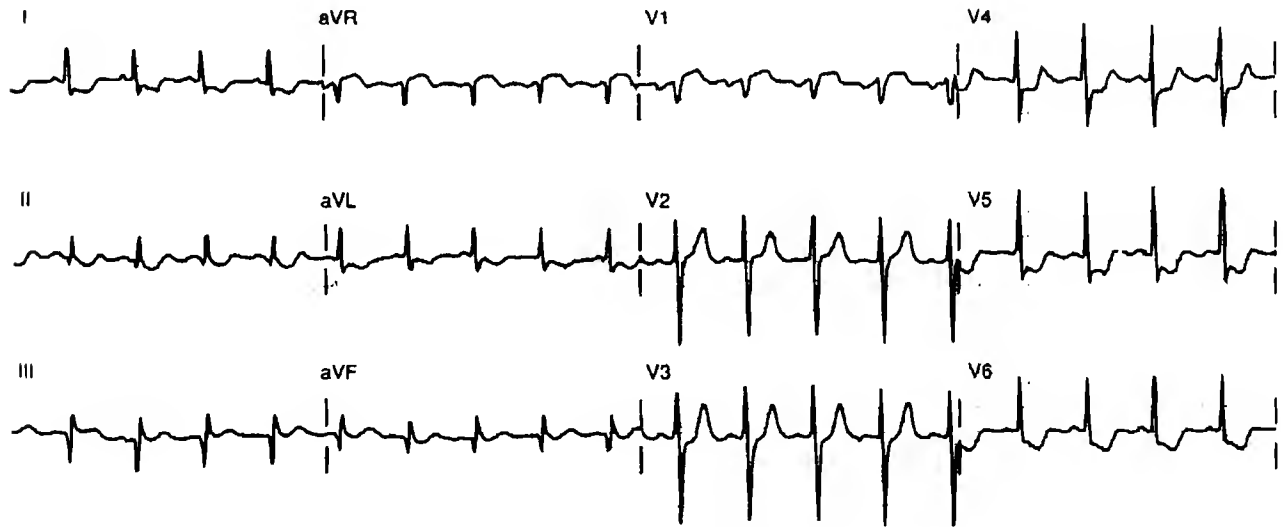
يشير تعبير المتلازمة الإكليلية الحادة acute coronary syndrome إلى المتلازمات السريرية للخنق غير المستقر NSTEMI والـ STEMI. ويبدو أن الفيزيولوجية الإمراضية للـ ACSs تتعلق بتفعيل أو تمزق لويحة عصبية تصلبية غير مستقرة، وتفعيل الصفائح والتصادف مع التشنج الوعائي الناتج وتشكل الخثرات داخل الإكليلية، والانخفاض الناجم في تأمين الأكسجين. وذلك بالمقارنة مع الخناق المستقر المزمن، الذي يميل لأن يحدث خلال فترات زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين متركبا على لويحة إكليلية تصلبية عصبية ثابتة. وعندما يؤدي الخثار داخل الإكليلي إلى الحد بشكل كبير جداً من الجريان الدموي أو سده بشكل كامل في الوعاء المصاب، يتطور نقص تروية العضلة القلبية. وعندما يتم استعادة الجريان الدموي بسرعة (<20 دقيقة) نتيجة لانحلال الخثرة العفوي أو انتهاء التشنج الوعائي، لا يحدث التخر العضلي القلبي عادة، وهذه هي متلازمة الخناق غير المستقر. أما إذا لم يتم استعادة الجريان الدموي واستمر نقص التروية لأكثر من حوالي 20 دقيقة، يبدأ تخر الجزء من النسيج العضلي القلبي المروي بالوعاء المسدود وقد يتطور إلى احتشاء كامل السماكة (عبر اللعة) خلال عدة ساعات ما لم يتم تحقيق إعادة الإرواء، وهذه هي متلازمة الـ AMI. قد لا يؤهب للـ ACS أحياناً بالخثار داخل الإكليلي، بل بدلاً عن ذلك، بزيادة واضحة في حاجة العضلة القلبية للأكسجين (ارتفاع الضغط غير المسيطر عليه، الانسمام الدرقي) أو بتناقص في تأمين الأكسجين للعضلة القلبية (فقر دم قديم، نقص أكسجة).

قد لا يكون بالإمكان تمييز أعراض الخناق غير المستقر أو الـ AMI في البدء بالنوعية عن الخناق المستقر. لكن، عدم الارتياح الصدري يكون عادة أكثر شدة، وأطول استمراراً (>30 دقيقة)، وغالباً ما يترافق مع زلة تنفسية وغثيان وزيادة تعرق، ولا يزول على الراحة أو بإعطاء النيتروغليسرين تحت اللسان. تختلف شدة هذه الأعراض بشكل كبير، ويمكن أن لا يتم كشف حوالي 20٪ من حالات الـ AMIs لأن الأعراض تكون خفيفة، أو غير نموذجية، أو غائبة كلياً. وتحدث حالات الاحتشاء الصامت هذه بشكل أكثر شيوعاً لدى مرضى الداء السكري. غالباً ما يراجع المرضى المسنين بأعراض لا نموذجية وقد لا يطلبوا المشورة الطبية إلا بعد عدة ساعات من بدء الـ AMI، عندما يتظاهرون بأعراض قصور القلب. ولدى المرضى ذوي القصة السابقة للخنق، غالباً ما يسبق الـ AMI بتسارع الخناق أو بحدوثه أثناء الراحة. ويمكن أن يؤهب كل من الشدة العاطفية أو الفعالية الجهدية الشديدة غير المعتادة، بالإضافة إلى الشدة الفيزيولوجية للجراحة، إلى حدوث الـ AMI. وقد تم ملاحظة نمط حدوث يومي للـ AMSs. حيث



الشكل 5-9: احتشاء عضلة قلبية أمامي جانبي حاد. هنالك ارتفاع في الشدة ST (تيار الأذية) عبر الاتجاهات أمام القلبية (V2 حتى V6) وفي الاتجاهات I و aVL. يشاهد انخفاض ST عكسي في الاتجاهات السفلية (II و III و aVF). وقد تطورت موجات Q عميقة في الاتجاهات V2 و V3.

مستشفى جامعة بوسطن



الشكل 6-9: انخفاض شدة ST واضح لدى مريض مصاب بآلم صدري طويل الأمد ينجم عن احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST. يشاهد انخفاض 1-3 مم في الشدة ST في الاتجاهات V4 حتى V6 وفي الاتجاهات I و aVL. وقد كان المريض معروف بإصابته سابقاً باحتشاء عضلة قلبية سفلي ذو الموجة Q.

يؤدي التخر العسلي القلبي إلى تمزق الخلية العسلية وبالتالي تحرير أنزيمات عسلية قلبية نوعية إلى التيار الدموي. ويمكن قياس هذه الأنزيمات عبر عينات وريدية متسلسلة. وتؤكد معايير منظمة الصحة العالمية لتشخيص AMI على وجود اثنين على الأقل من الموجودات الثلاث التالية: عدم ارتفاع صدري من نمط نقص التروية، تطور تبدلات على الـ ECG، ارتفاع في المشعرات المصلية لتخر الخلية العسلية. وحيث أن حوالي 20% من الـ AMI يمكن أن تكون

ST. بالرغم من ذلك، لا تختلف نسبة الوفيات بعد سنة من الاحتشاء، وتكون مرتبطة بازدياد معدل نكس الاحتشاء في الزمرة التي تترافق مع ارتفاع الشدة ST. وبالرغم من أهمية الموجودات التخطيطية، يكون الـ ECG البديهي غير مشخص لدى حوالي 50% من مرضى AMI. وتزداد القيمة التشخيصية بشكل واضح في الـ ECGs المتسلسل. وفي مثل هذه الحالات، قد يكون تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مفيداً في إظهار حركة طبيعية أو شاذة للجدار البطيني.

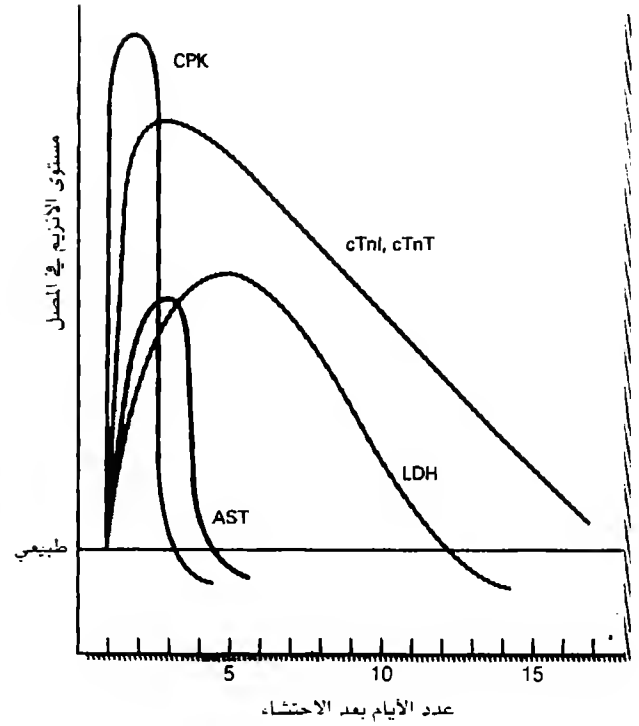


للكشف لفترة 10-14 يوم بعد الحالة الحادة. مما يسمح بتشخيص الـ AMI حتى بعد أسبوع من بدءه. وقد أدى استخدام هذه الطريقة إلى كشف أن العديد من المرضى الذين تم تشخيصهم سابقاً بإصابتهم بخناق غير مستقر تميزوا حالياً بوجود احتشاء عضلة قلبية صغير. ويبدو أن هؤلاء المرضى يملكون إنذاراً أكثر سوءاً من المرضى المشابهين المصابين بخناق غير مستقر دون زيادة في مستوى التروبونين المصلي.

### معالجة الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST: (الشكل 8-9)

قد يكون كلاً من احتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع الوصلة ST (NSTEMI) والخناق غير المستقر غير قابلين للتمييز سريرياً وتخطيطياً، ويتم تفريقهما فقط بوجود دلائل مصلية على تنخر عضلة قلبية في سياق الاحتشاء (راجع النقاش السابق). بالإضافة إلى ذلك، يمكن للمرضى الذين يراجعون بخناق غير مستقر أن تتطور الحالة لديهم إلى احتشاء عضلة قلبية عند حوالي 15% من الحالات. واعتماداً على ذلك، تكون المعالجة البدئية لهؤلاء المرضى متشابهة، وتتضمن القبول في المشفى وإعطاء المعالجة الهجومية المضادة للخناق. يمكن أن يصل معدل الوفيات خلال السنة الأولى لدى مرضى الخناق غير المستقر والـ NSTEMI إلى أكثر من 10%. وتتضمن مؤشرات زيادة الخطورة ضمن هؤلاء المرضى كلاً من العمر أكبر من 65 سنة، عوامل الخطورة الإكليلية المتعددة، و CAD انسدادى معروف، انخفاض الوصلة ST، نوبات متعددة من الخناق في الـ 24 ساعة الماضية، ارتفاع مستويات CK-MB أو التروبونين.

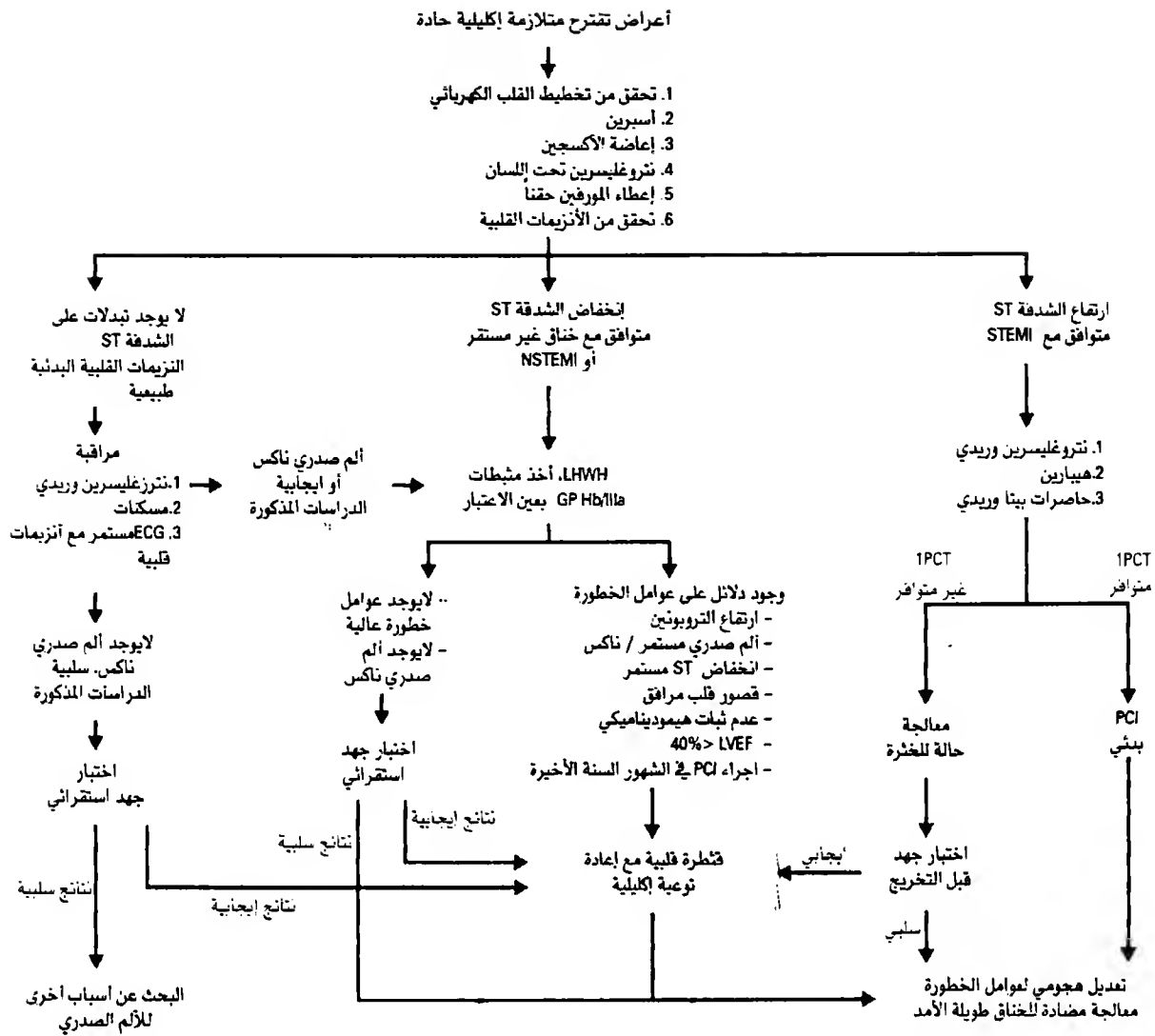
تشابه المعالجات الدوائية المستخدمة في علاج الخناق غير المستقر والـ NSTEMI تلك المستخدمة في الخناق المستقر المزمن، إلا أنه كثيراً ما يتم استخدام النتروغليسرين الوريدي بدلاً من المستحضرات الفموية. وكثيراً ما يتم وصف الراحة (لفترة 24-48 ساعة) والمسكنات والمعالجة المعيشية بالأوكسجين. تؤدي حاصرات بيتا إلى خفض معدل القلب والضغط الشرياني، وبالتالي تنقص حاجة العضلة القلبية للأوكسجين، لذلك يجب إعطاؤها في حالة عدم وجود مضادات استطباب، وتملك حاصرات أقتية الكالسيوم ما عدا الديهيدروبيريدينات فعالية مشابهة ويمكن إعطاؤها عندما يكون هنالك مضاد استطباب لإعطاء حاصرات بيتا. يمكن للدليتيمازيم الفموي أن يقلل من خطورة عودة الاحتشاء لدى المرضى المحافظين على وظيفة بطينية جيدة، لكن لا ينصح عادة بالاستخدام الروتيني لحاصرات أقتية الكالسيوم لدى المرضى ذوي الوظيفة البطينية المصابة أو القصور القلبي السريري. يمكن استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في حالة ارتفاع التوتر الشرياني المستمر رغم معالجته بحاصرات بيتا والنترات، ولدى مرضى قصور القلب أو سوء وظيفة البطين الأيسر الانقباضية، ولدى المرضى السكريين. لقد تبين أن الأسبرين ينقص نسبة الوفيات ومعدلات احتشاء العضلة القلبية لدى مرضى ACS ويجب إعطاؤه لجميع المرضى عند عدم وجود مضادات استطباب لاستخدامه. ولدى المرضى الذين لا يتناولون الأسبرين سابقاً، يجب مضغ الجرعة الأولى (162-325 ملغ) من أجل تحقيق مستوى علاجي في الدم بسرعة، أما الجرعات التالية (81-162 ملغ) فيمكن ابتلاعها. ويبدو أن الكلوبيدوغريل (جرعة تحميل 300 ملغ يتلوها جرعة يومية 81 ملغ) يمكن أن يكون على الأقل فعالاً بقدر الأسبرين في إنقاص الحوادث القلبية الجانبية ويجب استخدامه لدى



الشكل 7-9: السير الزمني النموذجي لكشف الأنزيمات المحررة بعد احتشاء العضلة القلبية. AST = اسبارتات أمينوترانسفيراز المصلي، CPK = الكرياتين كيناز، cTnI = التروبونين القلبي I، cTnT = التروبونين القلبي T، LDH = لكتات ديهيدروجيناز.

غير واضحة سريرياً (صامتة) كما أن الـ ECGs البدئية تكون غير مشخصة في حوالي 50% من حالات الاحتشاء، لذلك يعتبر التمييز المصلي لتنخر الخلية العضلية وسيلة تشخيصية هامة. لقد تم تمييز العديد من المشعرات المصلية، ويتميز كل واحد منها بنمط مختلف في الارتفاع بعد AMI (الشكل 7-9). يبدأ النظير الأنزيمي MB لأنزيم الكرياتين كيناز (CK-MB) بالدخول إلى التيار الدموي خلال 4-8 ساعات من بدء AMI، ويصل المستوى إلى الذروة عادة خلال 24 ساعة ومن ثم يعود إلى المستوى الطبيعي خلال عدة أيام. يعتبر الـ CK-MB نوعي نسبياً للأذية القلبية، لكنه قد يرتفع في حالات أخرى مثل الأذية العضلية الهيكلية المهمة، وبعد الجهد العنيف، وفي الصمة الرئوية. لقد تم استخدام نظائر أنزيمية لأنزيم لكتات ديهيدروجيناز المصلي وأنزيم اسبارتات أمينو ترانسفيراز المصلي أيضاً من أجل تشخيص الـ AMI، لكن قياسات هذه الأنزيمات قد تراجعت وتم استبدالها بتطور اختبارات التروبونين القلبي.

تشكل التروبونينات معقد من البروتينات تقوم بتنظيم التداخل بين الأكتين والميوزين المتواسط بالكالسيوم في العضلة. يقوم التروبونين C بربط الكالسيوم، في حين يرتبط التروبونين T إلى التروبوميوزين، ويرتبط التروبونين I إلى شرائط الأكتين، ويثبط تداخلها مع الميوزين. تشاهد هذه البروتينات في كل من العضلات الهيكلية والقلبية، وتوجد بعد نظائر حسب منشأها النسيجي. ويمكن كشفها بقياسات نوعية معتمدة على الأضداد. وحيث أن هذه البروتينات لا تكشف في الدم في الظروف العادية، لذلك يمكن حتى لمقادير صغيرة من التنخر العضلي القلبي أن تؤدي إلى اختبار إيجابي. وقد تم تطوير طرق لقياس التروبونين القلبي T أو I، تبدأ هذه النظائر الأنزيمية بالارتفاع في الدم المحيطي خلال 3-4 ساعات من بدء AMI، وتصل إلى 95-99% من الحساسية والنوعية خلال 10 ساعات. بالإضافة إلى ذلك، تبقى قابلة



الشكل 8-9: مخطط لعلاج المرضى المصابين بأعراض تشير إلى متلازمة إكليلية حادة

فعالية من الهيبارين غير المجزئ في معالجة الخناق غير المستقر/NSTEMI حيث تؤدي إلى معدلات أقل للوفاة ولحوادث نقص التروية الناكسة، وتقلل الحاجة لعمليات إعادة التوعية. ويلجأ العديد من الأطباء إلى المعالجة بالهيبارين لفترة 2-3 أيام من أجل تثبيت واستقرار اللويحة. ومع المعالجة الدوائية الهجومية، يمكن أن تستقر الحالة خلال 48 ساعة لدى 80% من المرضى. ويستطب اللجوء إلى الاستمرار بالأسبرين بعد إيقاف الهيبارين حيث أن نسبة حوادث نقص التروية الناكسة تزداد في حالة إيقاف الأسبرين.

يتضمن السبيل المشترك النهائي لترص الصفائح الارتباط المتصالب بين الصفائح بواسطة مولد الليفين (fibrinogen) وهي حديثة يتوسطها مستقبل الفليكوبروتين IIb/IIIa. ويؤدي حصر هذا المستقبل بواسطة أضداد أحادية النسيلة (abciximab) أو بواسطة معاكس للمستقبل بيتيدي (eptifibatide) أو غير بيتيدي (tirofiban، lamifiban، sibrafiban) إلى تثبيط صفائح أكثر كمالاً مما يتم الحصول عليه بواسطة الأسبرين، وقد يؤدي ذلك إلى انخفاض معدل حوادث نقص التروية الناكسة عندما تضاف هذه العناصر

المرضى ذوي الحساسية للأسبرين أو يضاف إلى الأسبرين لدى مرضى آخرين مصابين بالخلق غير المستقر/NSTEMI.

حيث أن الخثار يلعب دوراً مركزياً في الخناق غير المستقر/NSTEMI، لذلك تم إجراء دراسات على تطبيق العناصر المضادة للتخثر الأخرى لدى هؤلاء المرضى. ومن المثير للعجب أن المعالجة الحالة للخطر لم تبدو مفيدة في معالجة الخناق غير المستقر وقد تكون ضارة في الواقع. إلا أن إضافة الهيبارين الوريدي إلى الأسبرين لدى مرضى الخناق غير المستقر/NSTEMI يؤدي إلى نقص حوادث نقص التروية الناكسة (الموت، الخناق الناكس، الاحتشاء) أكثر مما تفعله المعالجة بالأسبرين فقط. ويملك الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (enoxaparin) تأثيرات مضادة للتخثر مشابهة لتأثيرات الهيبارين غير المجزئ. لكنه يملك العديد من الميزات الفعالة. فهذا الهيبارين يملك قابلية حيوية أكبر من الهيبارين العادي، ويصل إلى تأثير مضاد للتخثر موثوق بجرعة معطاة، ويملك نسبة أقل لإحداث نقص الصفائح، ولا يحتاج إلى مراقبة زمن الترومبويلاستين الجزئي المقل. وقد اعتبرت العديد من الدراسات هذه العناصر أكثر

واضح في طلب المشورة الطبية. إن أكثر من 50٪ من جميع وفيات احتشاء العضلة القلبية تحدث قبل مراجعة المشفى. ويعتبر تثقيف عموم الشعب في هذا المجال أساسياً وفعالاً في تعديل نسبة الوفيات من هذا المرض. كما أن بدء المعالجة الطبية في موضع الإصابة من قبل شخص خبير ومؤهل طبياً وقادر على تمييز ومعالجة اضطرابات النظم المهددة للحياة يؤدي إلى تحسين بقيا مرضى STEMI.

تتضمن العناية البدئية في المشفى للمرضى كلاً من تأكيد تشخيص STEMI (عادة عبر تمييز وجود تبدلات مميزة على ECG ذو 12 اتجاه). وبدء المعالجة التي تهدف إلى إنقاص نقص التروية والسيطرة على عدم الاستقرار الهيموديناميكي وإزالة الأعراض. يجب أن يتم وضع جميع المرضى على مراقبة مستمرة للـ ECG من أجل السماح بتمييز اضطرابات النظم الخبيثة ومعالجتها بشكل باكر. ويجب أن يتم إعطاء المرضى الذين لا يأخذون الأسبرين عادة أنواع الأسبرين المنحل القابل للمضغ (160-325 ملغ). وهي مقاربة تؤدي إلى إنقاص معدل الوفاة بشكل واضح. وعند المرضى ذوي الحساسية الصريحة للأسبرين، يجب إعطاء الأدوية المضادة للصفائح الأخرى (مثلاً الكلوبيدوغريل، الديبيريدامول). يجب إعطاء معالجة تمويضية بالأكسجين. وكذلك النتروغليسرين تحت اللسان، مع الانتباه لعدم وجود هبوط ضغط. يجب أن تكون الفعالية الفيزيائية محدودة خلال الـ 12-24 ساعة الأولى، ويجب إعطاء ملينات البراز لمنع حدوث الإمساك والشد الزائد أثناء النفوط. كما أن الاستخدام العقلاني للمورفين وريدياً (2-4 ملغ حسب الحاجة) يفيد في السيطرة الكافية على الألم والقلق. وغالباً ما نحتاج إلى تسريب النتروغليسرين وريدياً من أجل معالجة نقص التروية المستمر وكذلك قد يكون فعالاً في معالجة ارتفاع الضغط الشرياني الحاد والوذمة الرئوية بنقص التروية. و كما هو الأمر في الخناق غير المستقر/ NSTEMI، كثيراً ما يتظاهر مرضى STEMI بتسرع قلبي وارتفاع ضغط استجابة لزيادة المقوية الودية. ويؤدي ذلك إلى المزيد من زيادة حاجة العضلة القلبية للأكسجين، ويزيد من عملية نقص التروية. وغالباً ما يتحسن هذا الوضع بإعطاء التمسكين الكافي فقط، إلا أن استمرار ارتفاع معدل القلب يجب أن يعالج بحاصرات بيتا الوريدية ما لم يكن هناك هبوط ضغط أو احتقان رئوي شديد، أو آفة نقلية مميزة. أحياناً يكون هنالك بطء قلبي (أكثر شيوعاً في احتشاءات العضلة القلبية السفلية) وينجم عن تعزيز المقوية المبهمة و/أو نقص تروية العقدة الجيبية. وعندما يؤدي بطء القلب إلى حدوث الأعراض، يجب إعطاء الأتروبين (0.5 ملغ وريدياً). إن المرضى الذين يراجعون باحتقان رئوي خفيف كثيراً ما لا يكونون مصابين بفرط الحمل الحجمي، وفي الواقع بسبب تسرع التنفس وفرط التعرق لديهم، يمكن أن يكون الحجم مستنزفاً لديهم نوعاً ما. يجب اتخاذ الحيلة في تدبير مثل هؤلاء المرضى لأن المعالجة المفرطة بالمدرات يمكن أن تؤهب لهبوط الضغط. وكثيراً ما تؤدي المعالجة البسيطة لنقص التروية إلى زوال مشكلة الاحتقان الرئوي. وبالرغم من أن المعالجة الوقائية بالعناصر المضادة لاضطرابات النظم غير مستطبة، لكن يجب أن تكون متوافرة بسرعة عند حدوث اضطراب نظم مميز.

#### معالجة إعادة الإرواء:

لقد حدثت ثورة في تدبير مريض الـ STEMI بعد تطور طرق لإعادة تأمين الجريان الدموي في الشريان الإكليلي المسدود المتهم.

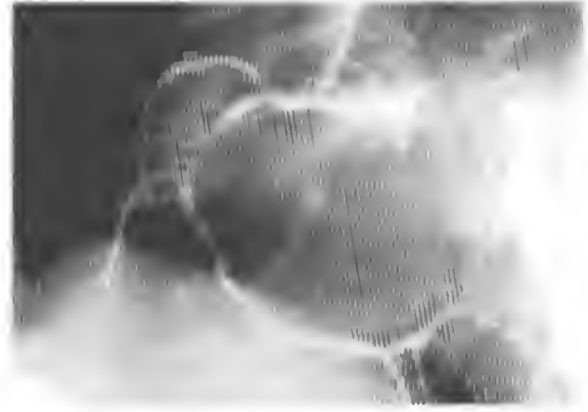
إلى الأسبرين والهيبارين في معالجة الخناق غير المستقر/ NSTEMI. وتكون الفائدة قوية بشكل خاص لدى المرضى الخاضعين لعمليات إعادة توعية إكليلية عبر الجلد. إلا أن هذه العناصر يمكن أن تؤدي إلى نقص صفيحات واضح وتترافق مع زيادة خطورة النزف. وبالرغم من أن هذه الخطورات يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار وتتم موازنتها مع الفوائد المحتملة الفعالة لها. إلا أنه يجب استخدام مثبطات IIb/IIIa لدى مرضى الخناق غير المستقر/ NSTEMI الذين يظهرون ميزات عالية الخطورة (استمرار ألم نقص التروية الصدري، تبدلات مستمرة على الـ ECG، ارتفاع التروبونين) أو الذين يخططون لإجراء إعادة توعية عبر الجلد.

بسبب معدل الوفيات المرتفع نسبياً لدى مرضى معينين مصابين بالخناق غير المستقر/ NSTEMI و زيادة خطورة الاحتشاء الناكس، يفضل العديد من الأطباء اللجوء إلى خطط علاجية هجومية عبر القثطرة الباكرواعتماد عمليات إعادة التوعية عبر الجلد أو جراحياً. في حين يقوم آخرون بترك هذه العلاجات للمرضى الذين فشلت لديهم محاولة تحقيق استقرار الحالة بالمعالجة الدوائية أو الذين يملكون مشعرات خطورة عالية بالاختبارات غير الجارحة. وتشير الدراسات في عقد التسعينات من القرن الماضي إلى أن كلتا المقاربتين يمكن أن تكون بنفس شدة التأثير، إلا أن المقاربة المحافظة أكثر تكون أكثر أماناً. كما تظهر العديد من الدراسات الأحدث حول وضع الستنتات الإكليلية والاستخدام الروتينسي لمثبطات IIb/IIIa تناقصاً في الوفيات أو الاحتشاءات القلبية دون زيادة في خطورة النزف وطول الإقامة في المشفى والتكلفة الإجمالية. بالخلاصة، تشير المعلومات المتوافرة إلى ضرورة اتباع المقاربة الجارحة باكراً لدى مرضى الخناق غير المستقر/ NSTEMI الذين يتظاهرون بخناق ناكس بالرغم من المعالجة الطبية الهجومية، أو بارتفاع مستويات التروبونين، أو بانخفاض الشدقة ST المستمر، أو بقصور القلب المرافق، أو بضعف الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر (الجزء المقذوف للبطين الأيسر < 40٪)، أو بعدم الاستقرار الهيموديناميكي، أو بموجودات الخطورة العالية على اختبار الجهد غير الجارح، أو الذين خضعوا لعملية إعادة توعية إكليلية عبر الجلد خلال الـ 6 شهور المنصرمة. وعند المرضى المصابين بخناق شديد معقد، يمكن استخدام مضخة البالون داخل الأبهرية ذات النبض العاكس كجسر إلى إعادة التوعية. تؤدي هذه المضخة عبر إنقاص الحمل البعدي للبطين الأيسر وتعزيز ضغط الإرواء الإكليلي الانبساطي إلى خفض حاجة العضلة القلبية للأكسجين مع زيادة تأمين الأكسجين للقلب، وبالتالي تشكل معالجة فعالة لنقص التروية.

#### معالجة احتشاء العضلة القلبية الحاد المترافق

##### مع ارتفاع الشدقة ST: (الشكل 8-9)

ينجم احتشاء العضلة القلبية المترافق مع ارتفاع الشدقة ST (STEMI) عن انسداد تام وحاد لشريان إكليلي تالياً لتمزق لويحة تصلب عصيدي وما يتلو ذلك من حدوث خثار. لا يمكن تجاهل أهمية الوقت في معالجة STEMI لأن شدة احتشاء العضلة القلبية تزداد مع زيادة أمد انسداد الشريان الإكليلي. وتحدث أعلى معدلات للوفاة في الساعات الأولى بعد بدء الاحتشاء، وتنشأ معظم الوفيات عن اضطرابات النظم. وتجم معظم حالات التأخير الحرجة في المعالجة عن تجاهل المريض لأعراضه أو فشله في تمييز هذه الأعراض، مما يؤدي إلى تأخير



الشكل 9-9: تصوير الشريان الإكليلي الأيمن لدى مريض مصاب باحتشاء عضلة قلبية سفلي حاد. يظهر الشكل الأيسر انسداداً كاملاً في الشريان الإكليني الأيسر. ويشير الشكل الأيمن إلى استعادة الجريان بعد 90 دقيقة من إعطاء مغل البلاسينوجين من النمط النسيجي عبر الوريد.

الحالة للخطر. وفي الواقع تزداد نسبة الوفيات لديهم بحل الخثرة. يعتبر الوقت أمراً هاماً في تحديد ملائمة المعالجة الحالة للخطر، حيث أن المرضى الذين يراجعون خلال 6 ساعات من بدء الأعراض يتمتعون بالفائدة القصوى المرجوة من المعالجة. وتكون الفائدة أكبر كلما كان بدء المعالجة بشكل أبكر. قد يستفيد المرضى الذي يراجعون بعد 6-12 ساعة من بدء الأعراض، خاصة عند وجود نمط دمة للألم الصدري ويتوقع استمرار حدوث نقص التروية. بعد 12 ساعة لا يكون هناك فائدة واضحة من إعطاء المعالجة الحالة للخطر.

تظهر مضادات استقلاب المعالجة الحالة للخطر في الجدول 9-7. وهي تتميز المرضى ذوي الخطورة العالية غير المقبولة للاختلاطات النزفية. إن الاختلاط الفعال والأهم لحل الخثرة هو النزف داخل

خاصة المعالجة الحالة للخطر وإعادة التوعية عبر الجلد. وربما أن المكون الأكثر أهمية للتقييم البدني لدى هؤلاء المرضى هو تمييز أولئك المرضى الذين يكونون مرشحين لمثل هذه المعالجة لإعادة الإرواء.

تهدف المعالجة الحالة للخطر thrombolytic therapy إلى حل الخثرة الإكليلية السادة، وبالتالي إعادة جريان دموي إكليلي كافي (الشكل 9-9). يحتاج جواز استخدام المعالجة الحالة للخطر إلى كون المريض مصاب بألم صدري من نمط نقص التروية. ولديه دلائل على الـ ECG لاحتشاء حاد (ارتفاع الشدة ST) ولا يوجد مضادات استقلاب لحالات الخثرة (الجدول 9-6 و 9-7). وقد أظهرت العديد من التجارب العشوائية حدوث الفائدة أيضاً لدى المرضى الذين يتظاهرون بألم نقص تروية صدري مع نمط حصار فرع الحزمة الأيسر على الـ ECG. ولا يبدو أن مرضى AMIs دون ارتفاع ST أو مرضى الخناق المستقر يستفيدون من هذه المعالجة

الجدول 9-7: مضادات استقلاب المعالجة الحالة للخطر في احتشاء العضلة

#### القلبية الحاد

##### مطلقة:

تسلخ الأبهر

التهاب التامور الحاد

أي نزف فعال\*

نزف دماغي سابق

تشق داخل القحف

أم دم دماغية أو تشوه شرياني وريدي

##### نسبية:

التأهب للنزف/ اضطراب التخثر

جراحة كبرى، بزل وعاء غير قابل للضغط، رض على الرأس أو رض هام

على الجسم خلال 2-4 أسابيع

حادث غير نزفي أو نزف هضمي خلال 6 شهور

اعتلال شبكية تكاثري

ارتفاع ضغط شرياني شديد غير مسيطر عليه (SBP < 180 ملمز. DBP < 95 ملمز)

إنعاش قلبي رئوي طويل الأمد

الحمل

\* لا تتضمن النزف الطمئي

DBP - الضغط الشرياني الانبساطي، SBP = الضغط الشرياني الانقباضي

الجدول 9-6: معايير انتقائية للمعالجة الحالة للخطر في احتشاء العضلة

#### القلبية الحاد

1. ألم صدري يتوافق مع احتشاء عضلة قلبية حاد

2. تبدلات تخطيطية:

ارتفاع الشدة ST  $\leq 1$  مم في اثنان أو أكثر من اتجاهات الأطراف

الموافقة أو  $\leq 2$  مم في اثنان أو أكثر من الاتجاهات أمام القلبية

الموافقة

حصار فرع حزمة أيسر حديث أو يفترض أنه حديث

انخفاض الشدة ST مع موجة R مهيمنة في الاتجاهات V2 و V3 إذا

كان يعتقد أنها تعكس احتشاءاً خلفياً

3. الزمن منذ بدء الأعراض:

أقل من 6 ساعات: الفائدة القصوى

6-12 ساعة: فائدة أقل لكن تبقى مرغوبة في حال استمرار ألم نقص

التروية

أكثر من 12 ساعة: فائدة واضحة قليلة ما لم ترافق دمة تعكس ألم

صدرياً مستمراً

4. العمر (العمر الفيزيولوجي أكثر أهمية من العمر الحقيقي):

أقل من 75 سنة: فائدة واضحة

أكثر من 75 سنة: فائدة أقل وضوحاً

الجدول 9-8: الخطط العلاجية والجرعات للعناصر الحالة للخثرة شائعة

| الاستخدام              |  |
|------------------------|--|
| العنصر الحال للخثرة    | الخططة والجرعة   |
| t-PA (Alteplase)       | 1.5 ملغ جرعة وريدية، يتلوها 0.75 ملغ/كغ من وزن الجسم (بحيث لا يتجاوز 50 ملغ) خلال 30 دقيقة. يتلوها 0.5 ملغ/كغ (لا تتجاوز 35 ملغ) خلال 60 دقيقة |
| r-PA (Retaplast)       | جرعتين 10 وحدات وريدية، تعطى بفواصل 30 دقيقة   |
| TNK-tPA (Tenecteplase) | جرعة وريدية واحدة من 0.35 ملغ/كغ (تدور الجرعة حول 5 ملغ الأقرب، وتتراوح من 30-60 ملغ)  |
| المستريوكيناز          | 1.5 مليون وحدة وريدية خلال 60 دقيقة  |

الشريان المصاب تكون أسرع وأكثر اكتمالاً عند استخدام t-PA مقارنة مع الـ SK ويبدو أن ذلك تتم ترجمته إلى تناقص معدل الوفيات مع الـ t-PA خاصة عند إعطائه بشكل جرعة تحميلية مضاعفة. وفي تجربة GUSTO، أدى الـ t-PA إلى إنتاج تناقص واضح في المعدل الوفيات بحوالي 1٪ من المعدل المطلق عندما يقارن مع الـ SK. وتحدث الغالبية العظمى من هذه الاستفادة لدى المرضى الأصغر سناً (العمر > 70 سنة) الذي يراجعون خلال الساعات الأربع الأولى بعد بدء احتشاء أمامي. وفي المرضى الأكبر سناً، والمرضى الذي يراجعون بعد 4 ساعات من بدء الأعراض، والمرضى المصابين باحتشاءات في مناطق أخرى غير الجدار الأمامي، يكون الاختلاف بين هذين العنصرين في حدوده الدنيا. وقد أظهرت التجارب على t-PA و TNK-Tpa أن هذه العناصر تترافق مع معدل أعلى لاستعادة وساعة الوعاء المصاب ومعدل أخفض للنزف داخل القحف من t-PA إلا أن الفائدة في مجال الوفيات تكون متساوية تقريباً بين جميع مفعلات البلاسمينوجين.

تعتبر المعالجة بالأسبرين متمماً إجبارياً للمعالجة الحالة للخثرة بغض النظر عن العنصر الحال للخثرة المستخدم وتظهر فائدة إضافية على خفض معدل الوفيات بالإضافة إلى انخفاض معدل حدوث حوادث نقص التروية الناكس. وقد تبين أن التسريب الوريدي للهيبارين (المعطى لفترة 48 ساعة) يساهم في الحفاظ على وساعة الشريان الإكليلي المصاب بعد حل الخثرة باستخدام مفعلات البلاسمينوجين، لكن يمكن لا تظهر تأثيرات مماثلة مع الـ SK. وتشير دراسات حديثة إلى أن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي يكون على الأقل ذو تأثير مساوي مثل الهيبارين غير المجزئ عندما يستخدم كمعالجة متممة مع الـ t-PA. وقد يترافق مع معدل أعلى لاستعادة وساعة الوعاء ومعدل أقل لعودة الانسداد، يمكن للهيبارين أيضاً أن يزيد من خطورة الاختلاطات النزفية بعد المعالجة الحالة للخثرة، خاصة عند استخدامه بجرعات عالية، لذلك تبرز الحاجة هنا إلى مراقبة دقيقة ولصيقة لزمن الترومبولاستين الجزيئي عند المرضى الذين يتلقون هيبارين غير مجزئ.

إن استخدام تقنيات إعادة التوعية عبر الجلد (تصنيع الأوعية البديهي وتركيب الستنت البديهي) كوسيلة بديئة في استعادة الإرواء الإكليلي لدى مرضى الـ AMI أصبحت تلقى قبولاً متزايداً، تتمتع هذه المقاربة بأعلى احتمال لاستعادة الجريان الدموي الإكليلي الطبيعي (أكثر من 95٪ مع استخدام الستنتات داخل الإكليلية ومثبطات الـ IIb/IIIa)، كما تبين في دراسات عديدة أنها تنقص من حوادث نقص التروية الناكسة. ويحتمل أن تنقص من معدل الوفيات بالمقارنة مع المعالجة الحالة للخثرة في الـ AMI، إلا أن هذه النتائج يمكن الحصول عليها فقط في المراكز التي تجريها بتقنية عالية من قبل طاقم عالي التخصص. وفي المشافي غير المجهزة بتقنيات تصنيع الأوعية، يشكل الوقت المصروف لنقل المريض إلى مركز آخر من أجل إجراء PTCA بدئي تأخيراً غير مبرر في محاولة استعادة الإرواء الإكليلي، لذلك، يجب في هذه الحالة اللجوء إلى المعالجة الحالة للخثرة. يلعب الـ PTCA دوراً هاماً لدى المرضى ذوي مضادات الاستطباب لحل الخثرة ويبدو أنه يعتبر مفيداً بشكل خاص لدى مرضى الصدمة قلبية المنشأ. إن المرضى الذين يفشلون في إظهار التحسن بعد المعالجة الحالة للخثرة أو الذي يصابون بنقص تروية ناكس بعد معالجة حالة للخثرة ناجحة بشكل بدئي يعتبرون أيضاً مرشحين لاستعادة التوعية عبر الجلد. إن استخدام مثبطات IIb/IIIa الفليكوبروتينية (abciximab) من

القحف، وتزداد خطورة هذا الاختلاط بشكل واضح لدى المرضى ذوي القصة السابقة لحادث نزفي، والمصابين بارتفاع ضغط غير مسيطر عليه، وذوي وزن للجسم أقل من 70 كغ، والمتقدمين بالعمر (< 65 سنة). وتتبدل الخطورة بين العناصر الحالة للخثرة المختلفة، حيث تكون بطريقة ما أعلى مع مفعّل البلاسمينوجين من النمط النسيجي (t-PA) مما هي عليه مع الستريبتوكيناز (SK)، وقد تزداد قليلاً مع الاستخدام المتزامن لمضادات التخثر. يبلغ المعدل الكلي لحدوث النزف داخل القحف بعد انحلال الخثرة حوالي 0.5٪. ولا يعتبر العمر مضاد استطباب للمعالجة الحالة للخثرة. رغم أن المرضى المسنين جداً (العمر < 75 سنة) يملكون نسبة خطورة أعلى لحدوث النزف داخل القحف عند تطبيق المعالجة الحالة للخثرة، كما أنهم يملكون معدل وفيات مرتفع جداً بسبب AMI.

لقد تمت الموافقة على العديد من العناصر الحالة للخثرة لاستخدامها في AMI، وتتضمن SK وأشكال معاوضة مختلفة للـ t-PA (t-PA و TNK-tPA) (الجدول 8-9)، كذلك يتوفر مركب مفعّل ST-البلاسمينوجين متزاوج الانحلال، لكنه ما يزال قليل الاستخدام. وبالرغم من وجود اختلافات بسيطة بين فعاليات هذه العناصر واختلاطاتها النزفية، إلا أن الاختيار الفردي للعنصر يكون أقل أهمية من تحديد توقيت إعطاء حال للخثرة. يمكن للستريبتوكيناز أن يسبب تفاعلات تحسسية حادة وكثيراً ما يترافق مع هبوط ضغط خفيف، لكنه قد يكون كافياً ليستدعي إيقاف التسريب. تشكل أضرار الـ SK خلال أيام من الإعطاء، لذلك يجب عدم إعطاء الـ SK لمرضى تناولوه سابقاً. تعتبر مركبات الـ t-PAs أكثر تكلفة بشكل واضح من الـ SK وتترافق مع معدل أعلى لحدوث النزف داخل القحف (0.7 ٪ مقابل 0.5٪)، لكنها تكون أكثر نوعية للخثرة ولا تترافق مع حالة انحلال معممة. يعطى الستريبتوكيناز على تسريب لفترة ساعة، في حين أن t-PA تعطى بشكل جرعة هجومية بدئية (تحميلية مضاعفة) يتلوها تسريب لفترة 90 دقيقة. ويمكن لمفعلات البلاسمينوجين الأحدث أن تعطى بشكل جرعة وحيدة (TNK-tPA) أو مضاعفة (t-PA) دون تسريب تالي، وتؤدي على تحسين واضح في سهولة الإعطاء.

بشكل عام، تؤدي المعالجة الحالة للخثرة إلى خفض معدل الوفيات بسبب AMI بحوالي 22٪. وتشير دراسات التصوير الوعائي التي تقارن خطط المعالجة الحالة للخثرة إلى أن استعادة الجريان الدموي في

هيموديناميكي واضح. وتحتاج اضطرابات النظم العرضية إلى المعالجة دوماً، في حين أن اضطرابات النظم اللاعرضية يمكن تدبيرها غالباً بشكل محافظ. ويعتبر معظم اضطرابات النظم هذه نتيجة لعملية نقص التروية، إلا أن هنالك عوامل مسرعة أخرى عكوسة يجب استبعادها مثل اضطرابات الشوارد ونقص الأكسجة والانسداد الدوائي.

تتميز المعقدات البطينية الباكورة والازدواج البطيني والفترات القصيرة من التسرع البطيني غير الثابت (VT) بزيادة نسبة الحدوث في الفترة حوالي الاحتشاء. ومثل هذا الانتباز قد يزول بشكل فعال عند تطبيق الأدوية المضادة لاضطرابات النظم. لكن غياب الأعراض لا يبدو من الضروري اللجوء إلى المعالجة. لا يعتبر وجود انتباز بطيني متكرر مشعراً لتطور اضطرابات نظم أكثر خطابة. وتترافق المعالجة التجريبية المضادة لاضطرابات النظم مع معدل وفيات أعلى. كثيراً ما تحدث حالات النظم البطيني السببي المتسارع (بطيء VT) بعد إعادة التوعية الإكليلية الناجح وأيضاً لا تكون بحاجة لمعالجة نوعية.

إن معظم وفيات الـ AMI هي بسبب اضطراب نظم. وتنتج عن VT مستمر أو رجفان بطيني. وقد نجمت النسبة الهامة من تناقص الوفيات بسبب AMI المشاهدة خلال العقدين الماضيين عن تطوير مراقبة قلبية مستمرة والمعالجات الفعالة لحالات VTs. يجب معالجة الرجفان البطيني وVT غير المستقر هيموديناميكياً فوراً بواسطة مزيج الرجفان الكهربائي (200-360 جول)، والذي يكون من المنطقي بعده إعطاء الأدوية المضادة لاضطرابات النظم وريدياً (ليدوكاتين). أميودارون) لفترة 24 ساعة. يمكن معالجة الـ VT المستمر والثابت هيموديناميكياً في البدء بالأدوية المضادة لاضطرابات النظم. مع ترك التحويل القلبي الكهربائي electrical cardioversion لحالات اضطرابات النظم المستمرة. يعتبر الـ VT متعدد الأشكال عادة مشعراً لنقص تروية ناكس أو مستمر. وتبرز الحاجة هنا إلى اتباع معالجة مضادة لنقص التروية هجومية. وعندما يحدث رجفان بطيني أو VT مستمر خلال الـ 48 ساعة الأولى بعد AMI. لا يدل على نفس سوء الإنذار الذي يرافقه حدوثها في فترة أبعد من المرحلة بعد الـ AMI. تحدث تسرعات النظم فوق البطينية العابرة عادة في حوالي ثلث مرضى الـ AMI. في حين يشكل الرجفان الأذيني حوالي نصف هذه الحالات الشائعة من اضطرابات النظم. يمكن أن يؤدي النظم القلبي المتسارع إلى زيادة شدة نقص التروية ويؤهب للاضطرابات الهيموديناميكية. ويستطب التحويل القلبي الكهربائي الفوري في مثل هذه الحالات. تكون حاصرات بيتا عادة فعالة في السيطرة على معدل الرجفان الأذيني. مع التأكيد على عدم وجود مضاد استقطاب لاستخدامها. كذلك تعتبر حاصرات أقتية الكالسيوم فعالة لكن يجب تجنبها لدى مرضى قصور القلب. وقد تمت مناقشة اضطرابات النظم هذه بشكل مطول في الفصل 10.

كثيراً ما تختلط اضطرابات النظم البطينية أيضاً في حالات AMI. إن ببطء القلب الجيبي الذي يحدث في الساعات 4-6 الأولى بعد AMI يكون ناجماً عادة عن تحريض المستقبلات الواردة المبهمة القلبية أو نتيجة للأدوية. في حين أن ببطء القلب الجيبي الذي يحدث بعد أكثر من 6 ساعات من بدء AMI يكون عادة تظاهرة لسوء وظيفة العقدة الجيبية أو نقص تروية أذينية وغالباً ما يكون عابراً. وما لم يترافق ببطء القلب الجيبي مع عدم استقرار هيموديناميكي أو نظم هروب

أجل حصار عملية التصاق الصفيحات يمكن أن يؤدي إلى انخفاض معدل اختلاطات نقص التروية ويحسن من الفائدة الكلية لعمليات إعادة التوعية البديئة عبر الجلد في الـ AMI.

### معالجات إضافية:

إن مرضى الـ STEMI يجب أن يتلقوا معالجة باكورة بحاصرات بيتا الوريدية (ميثوبرولول 5 ملغ كل 5 دقائق بجرعة كلية تبلغ 15 ملغ. وذلك حسب تحملها). وتتلوها المعالجة الفموية. مع التأكيد على عدم وجود مضادات استقطاب لذلك. تؤدي مثل هذه المعالجات إلى إنقاص معدل الوفيات في هذا التعداد السكاني. ولا تملك حاصرات أقتية الكالسيوم دوراً واضحاً في تدبير مرضى STEMI ويجب استخدامها بحذر شديد لدى مرضى سوء الوظيفة البطينية. وتعتبر مستحضرات النيفيديين من نمط قصير أمد التأثير مضادة استقطاب، وذلك بسبب تسرع القلب الانعكاسي وزيادة معدل الوفيات المرافقة التي ترافق استخدامها في هذه الحالات. تؤدي مشطبات الأنزيم القالب للأنجيوتانسرين إلى انخفاض ناتج في معدل الوفيات في STEMI ويجب اعتمادها باكراً في الفترة بعيد الاحتشاء ما لم يكن هنالك مضاد استقطاب. لا تؤدي النترات إلى تبديل واضح في الوفيات لدى مرضى الـ AMI، ورغم ذلك تعتبر المعالجة الوريدية بالنيتروغليسرين خطة منطقية ومقبولة لدى المرضى الخاضعين لنقص تروية و/أو احتقان رئوي. وتعتبر وسائل تعديل عوامل الخطورة بشكل هجومي أمراً أساسياً بعد أي ACS. ويجب أن تتضمن السيطرة على الداء السكري وارتفاع الضغط وفرط شحوم الدم وإيقاف التدخين.

### الاختلاطات:

#### اضطرابات النظم وشذوذات النقل:

يمكن تقسيم معظم اختلاطات الـ AMI إلى مشاكل بنيوية أو ميكانيكية أو كهربائية (الجدول 9-9). وتتميز اضطرابات النظم القلبية بحدوث متكرر ضمن الـ AMI. وقد تكون لا عرضية أو تؤدي إلى اضطراب

#### الجدول 9-9: اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الحاد

##### ميكانيكية:

قصور البطين الأيسر

قصور البطين الأيمن

الصدمة قلبية المنشأ

##### بنيوية:

تمزق جدار حر

فتحة بين البطينين

تمزق عضلة حلزونية مع قصور تاجي حاد

##### كهربائية:

اضطرابات نظم:

اضطرابات نظم بطينية

انتباز بطيني

اضطرابات نظم متسارعة (بطينية، فوق بطينية)

موت قلبي مفاجئ

شذوذات نقل:

حصار قلب من الدرجة الأولى والثانية والثالثة

حصار حزيمة وحصار فرع حزمة

##### أخرى:

التهاب تامور، متلازمة دريسلر

القلبي وعدم تحميل القلب. تعرّف الصدمة قلبية المنشأ cardiogenic shock بوجود زيادة في ضغوط الامتلاء البطيني. وتناقص النتاج القلبي، وهبوط الضغط الجهازى، ونقص إرواء الأعضاء الحيوية (ارتباك، شح بولي، نهايات باردة). وعادة ما يكون هؤلاء المرضى مصابين باحتشاءات كبيرة تشمل أكثر من 40% من البطين الأيسر وتملك معدلات وفاة تتجاوز 70%. قد تكون العناصر عضلية الانحياز وموسعات الأوعية مفيدة، لكن هؤلاء المرضى غالباً ما يكونون بحاجة لوضع مضخة بالون داخل أبهرية من أجل تحقيق استقرار الحالة، رغم أن هذا النمط من المعالجة لم يثبت فعاليته في تحسين البقاء حتى الآن. وتشير الدراسات إلى أن مرضى الصدمة القلبية يمكن أن يستفيدوا من عمليات إعادة التوعية الإكليلية عبر الجلد أو جراحياً بشكل فوري. بحيث تتخفض نسبة الوفيات بحوالي 20%. قد يكون حل الخثرة غير فعال نسبياً لدى هؤلاء المرضى لأن ضغط الإرواء الإكليلي المنخفض يؤدي إلى تأمين غير كافٍ للعنصر الحال للخثرة إلى موضع الانسداد الإكليلي.

بسبب الصعوبات في تدبير مرضى القصور القلبي الشديد، كثيراً ما يتم اللجوء إلى المراقبة الهيموديناميكية عبر قثطرة شريان رئوي ذو بالون في قمته (قثطرة سوان-غانز). وقد يكون بالإمكان تحديد ضغط الامتلاء البطيني الأيسر (الضغط الإسفيني الشعري الرئوي) والضغط الوريدي المركزي والنتاج القلبي والمقاومة الوعائية المحيطية، واستخدامها في توجيه المعالجة (الضغوط الطبيعية كما تظهر في الجدول 3-1). وبسبب زيادة صلابة النسيج العضلي القلبي ناقص التروية، يكون الضغط الإسفيني الشعري الرئوي المثالي لدى مرضى AMI أعلى من الطبيعي، ضمن مجال يبلغ عادة 16-20 ملمز. وتترافق الضغوط الأعلى من ذلك مع وذمة رئوية. يمكن لقثطرة سوان-غانز أن تكون مفيدة أيضاً في تمييز الاختلالات الميكانيكية للـ AMI (انظر لاحقاً).

### احتشاء البطين الأيمن:

كثيراً ما تترافق الاحتشاءات السفلية للعضلة القلبية مع احتشاءات البطين الأيمن لأن التروية الدموية لهاتين المنطقتين تشقت من الشريان الإكليلي الأيمن. في حين تعتبر احتشاءات البطين الأيمن المعزولة نادرة الحدوث. تؤدي احتشاءات البطين الأيمن إلى صورة سريرية تتضمن هبوط الضغط ورتين صافيتين (ضغط اسفيني شعري رئوي طبيعي) وارتفاع الضغط الوريدي الوداجي (ارتفاع ضغط القلب الأيسر)، وبغياب القياسات الهيموديناميكية، يمكن تشخيص احتشاء البطين الأيمن مع هبوط الحجم أو الصمة الرئوية الحادة. وقد يترافق قصور البطين الأيمن الحاد مع نازلة y مسيطرة على مخطط الضغط الأذيني (الشكل 9-10). وإيجابية علامة كوسماول، وزيادة النبض المعجائبي، وكلها علامات تحاكي آفة تامورية. إن وجود احتشاء بطين أيمن كاختلاط لاحتشاء عضلة قلبية سفلي يضع المريض ضمن زمرة ذات معدل وفيات أعلى. يمكن وضع تشخيص احتشاء بطين أيمن عبر إظهار ارتفاع الشدقة ST في الاتجاهات حول القلبية اليمنى (ارتفاع أكثر من 0.1 ميلي فولت في الاتجاه V4R). ولهذا السبب، يجب إجراء ECG على اتجاهات اليمنى لدى جميع مرضى الاحتشاءات السفلية. غالباً ما يحتاج تدبير هبوط الضغط لدى مرضى مصابين باحتشاء بطين أيمن إلى تعويض حجم مكثف بالإضافة إلى العناصر عضلية الانحياز (الدوبوتامين). يمكن للمدرات والمعالجة الموسعة للأوعية أن تحرض حدوث هبوط ضغط في هذه الحالة. ومع الوقت غالباً

بطيئني خبيث، يمكن ببساطة مراقبته فقط. وعندما تصبح المعالجة ضرورية، يتم إعطاء الأتروبين الوريدي. ويكون الهدف هو تحقيق معدل قلبي يبلغ حوالي 60 دقيقة مع زوال الأعراض. ويكون استخدام الناظم المؤقت أمراً نادراً.

يمكن أن يؤدي كل من نقص التروية والاحتشاء إلى أذية الجهاز الناقل. وبالتالي يسبب درجات مختلفة من حصار القلب. يمكن أن يؤدي نقص تروية العقدة AV إلى حصار قلب من الدرجة الأولى وحصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (وينكباخ). وغالباً ما تترافق أنماط النظم هذه مع احتشاء عضلة قلبية سفلي ولا يبدو أنها تؤثر على البقاء. في حين يعتبر حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز II اختلاطاً نادراً للـ AMI (>1% من الحالات). وينجم عادة عن أذية جهاز هيس-بوركنج في سياق احتشاء عضلة قلبية أمامية شديدة. ويتميز بمعدل عالي للتطور إلى حصار قلب تام (من الدرجة الثالثة) وبشكل استقطاباً لوضع ناظم الخطى المؤقت عبر الجلد أو وريدياً. يحدث حصار القلب التام لدى حوالي 5-15% من حالات AMI، وبسبب مصدر الجريان الدموي الثنائي للجهاز الناقل (من الفروع الحاجزية للشريان الإكليلي الأيمن والأمامي النازل الأيسر)، يمكن لهذا النمط من الحصار أن يرافقه احتشاء أمامي أو سفلي. وعندما يحدث في سياق احتشاء عضلة قلبية سفلي، يكون الحصار عادة على مستوى العقدة AV، ويترافق علة مع نظم هروب ثابت، ويميل لأن يكون مؤقتاً (عدة أيام). أما عندما يترافق مع احتشاء أمامي، يصاب عادة جهاز هيس-بوركنج. وعادة ما يكون هنالك نظم هروب بطيئني غير مستقر، ويرتفع معدل الوفيات. يحدث الحصار في مستوى واحد أو أكثر من فروع الجهاز الناقل (مثلاً حصار الحزيمة الخلفية أو الأمامية اليسرى، حصار فرع الحزمة الأيمن RBBB أو الأيسر LBBB) عند حوالي 5-10% من حالات AMIs، ويكون أكثر شيوعاً في الاحتشاء الأمامي منه في الاحتشاء السفلي. نادراً ما يحتاج الحصار القلبي من الدرجة الأولى أو حصار وينكباخ إلى معالجة، لكن عندما يترافق مع بطة قلبي عرضي، يمكن إعطاء الأتروبين وريدياً. ولا يتم تطبيق ناظم الخطى أبداً تقريباً. وكذلك، لا يحتاج المرضى المصابين بحصار حزيمة خلفية يسرى أو أمامية يسرى معزولة أو RBBB إلى علاج نوعي. ويقترح اللجوء إلى ناظم الخطى لدى مرضى مصابين بحصار ثنائي الحزيمة جديد (LBBB أو RBBB مع حصار حزيمة أمامية يسرى أو خلفية يسرى) ولدى مرضى حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز II، ومرضى حصار القلب التام.

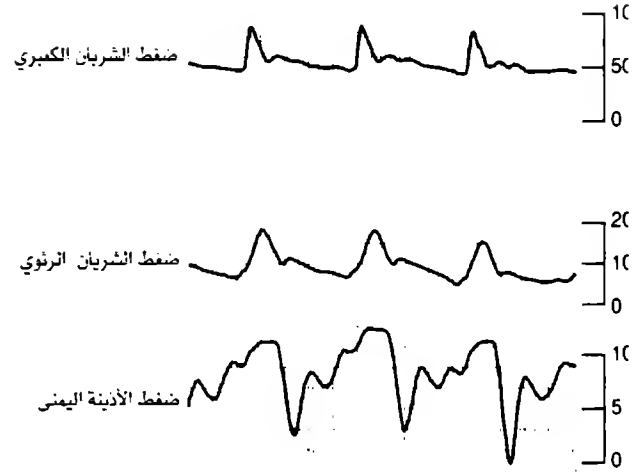
### فشل المضخة:

غالباً ما يكون مرضى AMI الأمامي غير مستقرين هيموديناميكياً، مع حدوث هبوط ضغط جهازى أو احتقان رئوي أو الاثنين معاً. لدى مرضى هبوط الضغط الجهازى المعزول دون احتقان رئوي، يجب استبعاد تأثيرات هبوط الحجم والأدوية. يمكن أن يؤدي إعطاء السوائل بحذر إلى تحسن تالي. يشير تطور الاحتقان الرئوي إلى سوء الإنذار. في حين أن حدوث الاحتقان الرئوي بشكل معزول دون هبوط ضغط قد يكون مرتبطاً بانخفاض المطاوعة البطينية أو سوء الوظيفة الانقباضية البطينية ويستجيب إلى المعالجة بموسعات الأوعية (النيتروغليسرين) والمدرات. في حين يحتاج مرضى هبوط الضغط مع الاحتقان الرئوي إلى المعالجة بالعناصر عضلية الانحياز (مثل الدوبامين والدوبوتامين) وموسعات الأوعية في محاولة لتعزيز النتاج

الأيمن، مما يعكس تحويل الدم المؤكسج من البطين الأيسر إلى الأيمن. يسمح تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية بالدوبلر برؤية الجريان غير الطبيعي. إن كلاً من VSD الحاد وتمزق العضلة الحليمية يمكن أن يؤدي إلى حدوث صدمة قلبية المنشأ. تتضمن المعالجة إعطاء العناصر عضلية الانحياز. والموسعات الوعائية ومضخة البالون داخل الأبهري المعكسة للنبض. وهي بشكل عام وسائل مؤقتة أثناء تحضير المريض للجراحة القلبية الإسعافية من أجل تصحيح VSD أو العضلة الحليمية المتمزقة. يؤدي تمزق الجدار الحر للبطين الأيسر إلى حدوث تدمي تاموري hemopericardium وسطام تاموري واختراق كهربائي ميكانيكي. تكون البقيا نادرة هنا وتعتمد على التمييز الفوري للآفة وإصلاحها جراحياً. غالباً ما تحدث هذه الاختلالات الميكانيكية للـ AMI بين اليوم الثالث والخامس بعد بدء الآفة. وتترافق مع معدل وفيات مرتفع جداً. وتكون مجتمعة مسئولة عن حوالي 15٪ من الوفيات الناجمة عن AMI. يبدو أن المعالجة الحالية للخثرة تعجل من ظهور هذه الاختلالات لكنها لا تزيد من حدوثها بشكل واضح.

تتطور أم الدم الكاذبة pseudoaneurysm عندما يحدث تمزق جدار حر لكنه يلتئم بالتامور ويحدث ورم دموي وخثار متعضي. ومع الوقت، تندفع هذه المنطقة للخارج، محافظة على استمرارية جدار البطين الأيسر عبر عنق ضيق. لا يكون جدار أم الدم الكاذبة حاوياً على نسيج عضلي قلبي، بل فقط التامور، ويمكن أن يتمزق. بالمقابل، تشير أم الدم الحقيقية إلى منطقة من العضلة القلبية المحتشية التي تترقق وتمتد عبر عملية إعادة تشكيل بطيني. تؤدي مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين وإعادة الإرواء الباكر إلى الحد من عملية إعادة التشكيل هذه، وبالتالي تقلل من تشكل أم الدم. تملك أم الدم الحقيقية، قاعدة عريضة، وتكون جدرانها حاوية دوماً على بعض المكونات العضلية القلبية. ونادراً ما تتمزق. غالباً ما تكون أم الدم الكاذبة والحقيقية حاوية على خثرات وتعتبر مصدراً مهماً وفعالاً للصدات الجهازية. تتطور صدمات اللمعة في حوالي نصف مرضى الـ STEMI الأمامي والقمي، حتى دون وجود أم دم مشكلة. تؤدي المعالجة المضادة للتخثر عند هؤلاء المرضى باستخدام الهيبارين وريدياً يتلو الوارفارين الفموي لفترة 3-6 شهور إلى إنقاص خطورة الحوادث الصمية.

يؤدي احتشاء العضلة القلبية عبر اللمعة إلى حدوث تخريش تاموري موضع، وتكون الاحتكاكات التامورية شائعة في الفترة حوالي الاحتشاء. وتبعاً لذلك، يقوم تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية بكشف انصبابات تامورية في حوالي 25٪ من المرضى بعد الاحتشاء القلبي. والغالبية العظمى من هؤلاء المرضى لا تظهر أعراض التهاب التامور، ويكون السطام نادراً جداً. أحياناً قد يحدث ألم تاموري. ويمكن أن يختلط مع ألم نقص تروية صدرية ناكس. تتألف متلازمة دريسلر من التهاب تامور التهابي. وربما مناعي، يترافق مع أعراض جهازية مثل الحمى والدعث. ومع ارتفاع الكريات البيض ومعدل سرعة التفل بالفحص المخبري. هذه المتلازمة نادرة الحدوث نسبياً وتحدث بعد 1-2 شهر من AMI. وتعتبر المعالجة بالجرعات العالية من الأسبرين هي المعالجة المتألية. وتكون الستيروئيدات القشرية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مضادات استقلاب نسبية في الشهر الأول بعد AMI. وذلك بسبب تداخلها مع عملية اندمال العضلية القلبية.



الشكل 9-10: تسجيلات تخطيط القلب الكهربائي ECG والقطرة الشريانية وقطرة سوان غانز الموضوعة في السرير لدى مريض مصاب باحتشاء بطين أيمن. هنالك هبوط ضغط. والناتج القلبي منخفض (مقاساً بتقنية التدديد الحروري- غير ظاهر هنا). تبدو ضغوط الشريان الرئوي طبيعية. وهناك ارتفاع في ضغط الأذينة اليمنى مع موجة y نازلة سيطرة.

ما تتحسن وظيفة البطين الأيمن، وربما يكون ذلك مرتبطاً بالتأثيرات الحامية لدوران thebesian.

#### الاختلالات الميكانيكية:

تتضمن الاختلالات الميكانيكية للـ AMI كلاً من تمزق العضلة الحليمية وVSD وتمزق الجدار البطيني الحر. وعادة ما يتظاهر المرضى المصابين بهذه الاختلالات بهبوط هيموديناميكي. يؤدي تمزق العضلة الحليمية إلى قصور تاجي حاد. وتؤدي الزيادة المفاجئة في حجم الأذينة اليسرى إلى زيادة واضحة في ضغط الأذينة اليسرى، مما يؤدي إلى وذمة رئوية حادة. ويسبب ترويتها الدموية الأحادية من الشريان الإكليلي الأيمن، تكون العضلة الحليمية الخلفية الأنسية هي الأكثر عرضة للإصابة من العضلة الحليمية الخلفية الوحشية. وتحدث هذه الحالة عادة في سياق احتشاء عضلة قلبية سفلي. يمكن سماع نفخة قمية عالية شاملة للانقباض، لكنها تبهرت مع حدوث هبوط الضغط. يمكن التفكير بالتشخيص عند وجود موجات v كبيرة في مخطط الضغط الاسفيني الشعري الرئوي. يعتبر تصوير القلب بالأصوات فوق الصوتية مشخفاً لهذا الاختلال. يمكن أن يختلط كلاً من الاحتشاء السفلي والأمامي بحدوث VSD حادة. ويمكن التنبؤ بها عادة بظهور نفخة انقباضية جديدة ذات صوت أجش على أسفل الحافة القصية اليسرى وقد يكون من الصعب تمييزها عن القصور التاجي الحاد. يمكن تأكيد التشخيص بكشف زيادة (خطوة للأعلى) في إشباع الأكسجين في الدم القادم من الأذينة اليمنى إلى البطين



## التدبير بعد الاحتشاء:

إعادة التوعية. يجب متابعة وسائل تعديل عوامل الخطورة بشكل هجومي. مع بدء معالجة مخفضة للشحوم عندما يكون الوضع مناسباً. مع استشارة المرضى فيما يخص العادات الغذائية وإيقاف التدخين والمطاوعة الدوائية. بعد التخرج يمكن للمرضى أن يزيدوا من مستويات الفعالية تدريجياً خلال عدة أسابيع. ويتم إجراء اختبار جهد قياسي محدد بالأعراض بشكل عام بعد 4-6 أسابيع من AMI من أجل تقييم السعة الجهدية وفعالية الأدوية وعتبة نقص التروية. وقد يكون الانخراط في برنامج إعادة تأهيل قلبي سابق مفيداً للعديد من المرضى. ليس فقط في إدخال الجهد ضمن فعاليتهم اليومية. بل أيضاً من أجل مراقبة المرضى للعلامات المبكرة لنقص التروية الناكس ومن أجل تأمين معلومات حول تعديل عوامل الخطورة. وتأمين دعم عاطفي للمرضى خلال طور الشفاء من المرض.

لدى المرضى الذين نجوا من AMI. يمكن للراحة طويلة الأمد في السرير أن تكون ضارة ويشجع على التحريك الباكر. وتزداد الفعالية تدريجياً بعد الـ 24 36 ساعة الأولى. وذلك ضمن برنامج إعادة تأهيل قلبي متدرج موضوع مسبقاً. وبعد AMI غير مختلط. يمكن للمرضى أن يكونوا قادرين على التخرج إلى المنزل بعد 4-7 أيام. ويمكن للمرضى الذي خضعوا لعملية تصنيع وعائي/تركيب سستت باكرة والذين يتمتعون بوظيفة انقباضية بطينية يسرى جيدة أن يتخرجوا بسرعة أكبر. في حين أن المرضى غير المعالجين بإعادة توعية إكليلية عبر الجلد يجب أن يخضعوا إلى اختبار جهد تحت أعظمي قبل تخرجهم لتمييز المرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة بحوادث نقص تروية ناكسة. ويجب تحويل هؤلاء المرضى إلى القنطرة القلبية وتقنيات

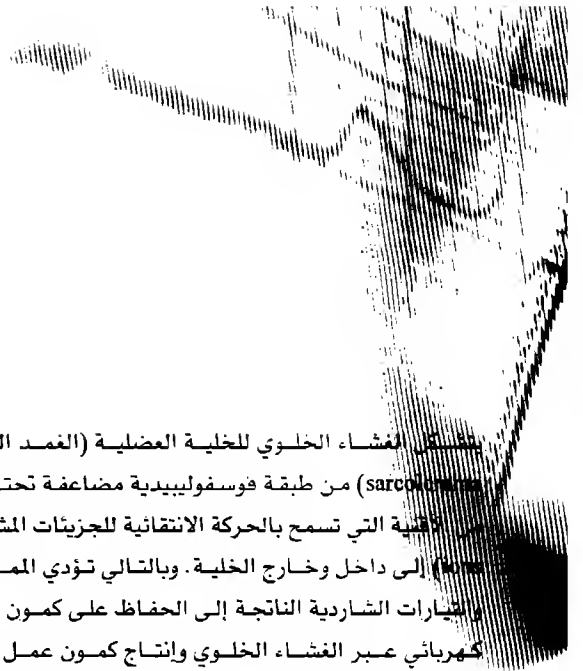
## آفاق مستقبلية:

3. تقييم فعالية وسلامة معالجة نقل المورثات عبر تسريب عوامل النمو (عامل النمو الظهاري الوعائي، عامل نمو عضلات القلب، الأسامي) ضمن الدوران الإكليلي لتحريض التكون الوعائي أو أنزيم تركيب أوكسيد النتريك من أجل استعادة الوظيفة الظهارية. لدى مرضى الداء الشرياني الإكليلي الشديد.
4. تقييم ارتباط CD40 CD40 كمسعر للخثار في المتلازمات الإكليلية الحادة

1. تقييم إضافي لاستخدام وسلامة الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي ومثبطات الفليكوبروتينات IIb/IIIa كمعالجة متممة لحل الخثرة لدى مرضى STEMI.
2. تقييم إضافي لفعالية وسلامة المستنبتات المغطاة (الرابامابسين، التاكروليموس، التاكسول) في منع إعادة التضيق لدى المرضى الخاضعين لتقنية إعادة التوعية الإكليلية عبر الجلد.

## الفصل 10

# اضطرابات النظم القلبي



4 من كمون العمل إلى جريان البوتاسيوم إلى الخارج والصوديوم إلى الداخل ويؤدي إلى نزع استقطاب تدريجي للخلية من كمون الراحة إلى كمون العتبة (الشكل 10-1 B). وخلال كمون العمل مع فترة قصيرة بعده. تكون هنالك فترة زمنية لا يستطيع فيها مقدار كافٍ من تحريض زوال الاستقطاب إثارة كمون عمل. تسمى هذه الفترة بفترة العصيان المطلق absolute refractory period، وغالباً ما تكون مرتبطة بأمد الطور الثالث من كمون العمل.

يختلف مظهر كمون العمل في خلايا العقدة الجيبية والعقدة الأذينية البطينية (AV) عن مظهره في الخلايا العضلية النموذجية. حيث أن كمون الراحة الطبيعي لهذه الخلايا يكون أكبر (-60 ميلي فولت) والضربة البديئة لزوال الاستقطاب أبطأ ومعتمدة على الكالسيوم، ويكون الطور 4 أكثر وضوحاً. إن انحدار نزع استقطاب الطور 4 هو الذي يحدد المعدل القلبي الذي يزال استقطاب خلية بشكل عضوي عنده (التلقائية automaticity) حتى يصل إلى كمون العتبة. ومن ثم يتم إنشاء كمون عمل تم نقله إلى الخلايا المحيطة. وتتميز العقدة الجيبية عادة بأسرع طور 4 وبالتالي تقوم بدور ناظم الخطة pacer الطبيعي المعتاد للقلب، وتنتج معدلاً للتقلص (معدل القلب) يبلغ 60-100 ضربة /د. وعندما تفشل العقدة الجيبية، تتمتع العقدة AV بثاني أسرع معدل ناظم خطى (حوالي 50 ضربة/د). في حين تملك الخلايا العضلية البطينية طور نزع استقطاب 4 بطيء وتؤدي إلى نظم قلبي بين 30-40 ضربة/دقيقة عند فشل نواظم الخطة الأعلى. وعندما تقوم بؤرة ناظم خطى سفلية بإنشاء ضربة مناسبة في سياق إبطاء بؤرة أعلى، تسمى هذه الضربة ضربة هروب escape beat (إذا كانت مفردة) ونظم هروب escape rhythm (إذا كانت مستمرة).

يملك الجهاز العصبي الذاتي تأثيرات هامة في إنشاء وانتشار النبضات القلبية. وتعتبر العقدة الجيبية والأذينية البطينية من أكثر المناطق غنى بالتعصيب في القلب وأكثرها تأثراً بتبدلات المقوية العصبية الذاتية. يؤدي التحريض الودي (سواءً كان مباشراً من النهايات العصبية الودية في القلب أو غير مباشر بتأثير الكاتيكول أمينات الجائلة في الدوران) إلى زيادة معدل القلب عن طريق زيادة طور 4 لزوال الاستقطاب وكذلك إلى زيادة سرعة النقل داخل الخلوي. ويملك التحريض نظير الودي تأثيرات معاكسة. يتم تنظيم المقوية المبهمية بشكل جزئي عبر مستقبلات الضغط baroreceptors في الجيب السباتي carotid sinus، الذي يتوضع عند تفرع الشريان السباتي الباطن والظاهر ويستجيب لزيادة الضغط الدموي بأن يؤدي إلى زيادة الناتج المبهمي، الأمر الذي يؤدي إلى تناقص معدل القلب وسرعة النقل العقدي AV.

يتشكل الغشاء الخلوي للخلية العضلية (الغمد الليفي العضلي sarcoplasmic) من طبقة فوسفوليبيدية مضاعفة تحتوي على العديد من القنوات التي تسمح بالحركة الانتقائية للجزيئات المشحونة (الشوارد ions) إلى داخل وخارج الخلية. وبالتالي تؤدي الممالات الكهربائية والتيارات الشاردية الناتجة إلى الحفاظ على كمون potential راحة كهربائي عبر الغشاء الخلوي وإنتاج كمون عمل استجابة لنزع الاستقطاب الكهربائي electrical depolarization في الخلية. وفي النسيج القلبي، ينتقل نزع الاستقطاب هذا بسرعة من خلية إلى أخرى بمساعدة اتصالات داخل خلوية مختصة (أقراص مندمجة intercalated discs). هنالك خلايا مختصة في القلب تسمح بإنشاء وتنظيم نبضات كهربائية ونقل هذه النبضات بسرعة إلى العضلية القلبية، بحيث تسمح للملايين الخلايا القلبية بالعمل معاً كوحدة واحدة منظمة متزامنة. ويؤدي الاضطراب في أي موقع ضمن هذا الجهاز إلى إنشاء وانتشار غير طبيعي للنبضات الكهربائية، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج أنماط شاذة من النظم القلبي (اللانظميات أو اضطرابات النظم arrhythmias) أو شذوذ في النقل الكهربائي (حصار قلبي heart block). وقد أدت التطورات في فهم منشأ هذه الاضطرابات إلى تطوير معالجات أكثر تأثيراً، دوائية وغير دوائية.

## آليات نشوء اضطرابات النظم:

### كمون العمل القلبي والنقل القلبي الطبيعي:

يمكن تسجيل الفعالية الكهربائية لخلية قلبية مفردة بمساعدة مساري مجهرية وتظهر أن كمون الراحة لخلية عضلية هو بين 80- وحتى 90 ميلي فولت. يتم الحفاظ على كمون الراحة هذا عن طريق تراكم البوتاسيوم داخل الخلية وإزالة الصوديوم من داخل الخلية بواسطة مضخة  $Na^+ - K^+ - ATPase$  التي تحتاج إلى طاقة. وعندما يتم زوال استقطاب خلية عضلية إلى مستوى عتبة محدد (كمون العتبة threshold potential)، ينتج كمون العمل نتيجة لسلسلة معقدة من الانحرافات الشاردية (الشكل 10-1 A). يمكن تقسيم كمون العمل إلى خمس أطوار. يشير الطور 0 إلى نزع استقطاب بدئي سريع يتوسطه زيادة نفوذية الغمد العضلي لشوارد الصوديوم. يتلو الطور 1 وهو طور إعادة استقطاب بدئي سريع ينجم عن حركة البوتاسيوم إلى خارج الخلية. يتحدد الطور المنبسط (الطور 2) لكمون العمل بشكل رئيسي بحركة شوارد الكالسيوم نحو الداخل، وكذلك بحركة الصوديوم والكلور والبوتاسيوم. يؤلف الطور 3 طور إعادة الاستقطاب في كمون العمل ويكون نتيجة لحركة شوارد البوتاسيوم إلى خارج الخلية. ويشير الطور

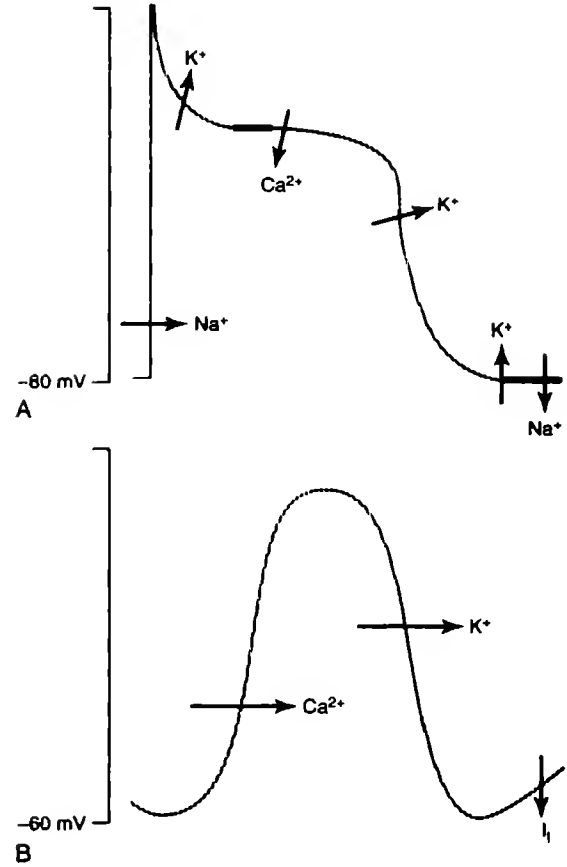
الجدول 10-1 : نشوء اضطرابات النظم

| آلية اضطراب النظم   | أمثلة   |
|---|---|
| شذوذات تشكيل النبضة   | زيادة التلقائية   |
| معدلات باكرة أذينية، ووصلية، وبطينية                            | تسرع قلب أذيني هاجر                                       |
| نظم وصلى متسارع   | نظم بطيني سببي متسارع                                     |
| خارجة انقباض  | إطلاق التلقائية   |
| بعض أشكال تسرع القلب البطيني (RVOT)                             | حالات ما بعد زوال الاستقطاب الباكرة (torsades de pointes) |
| حالات ما بعد زوال الاستقطاب المتأخرة (نظم الانسمام بالديجوكسين) | شذوذات نقل النبضة   |
| حصار القلب  | حصار مخرج العقدة الجيبية                                  |
| حصار AV من الدرجة الأولى والثانية والثالثة                      | تسرع قلبي لعمود الدخول AV-المقيدي                         |
| تسرع قلب لعمود الدخول AV باستخدام طريق إضافية (WPW)             | رجفان أذيني   |
| رجفان أذيني   | رجفان أذيني   |
| معظم أشكال تسرع القلب البطيني                                   | الرجفان والرجفان البطيني                                  |

AV = انقباض بطينية، RVOT = مسير مخرج البطين الأيمن، WPW = وولفس-باركنسون-وايت

باكراً مفردة أذينية أو بطينية عبر هذه الطريقة. كما أن بعض أنماط النظم المستمرة الثابتة (مثل تسرع القلب الأذيني المنتبذ. والنظم البطيني الذاتي أو الوصلي المتسارع. وبعض أشكال تسرع القلب البطيني VT) يمكن أن تؤدي إلى زيادة التلقائية.

هنالك شكل ثاني من شذوذ تشكل النبضة هو إطلاق التلقائية triggered automaticity، والذي يحدث في سياق الفترات ما بعد زوال الاستقطاب الشاذة. فهذه الفترات هي تذبذب للكمون الغشائي يمكن أن تصل مستوى العتبة. وبالتالي تؤدي إلى نشوء كمون عمل تالي. لا تحدث بشكل عفوي. بل على العكس، يتعرض بدوؤها بواسطة تفعيل سابق للقلب. إن فترات ما بعد زوال الاستقطاب التي تحدث خلال كمون العمل تسمى فترات ما بعد زوال الاستقطاب الباكرة. هذه الفترات الباكرة تحدث في سياق معدلات القلب البطيئة أو بعد توقف موجز. وتتسارع بنقص بوتاسيوم الدم أو حصار أقتية الكالسيوم. وتترافق مع تطاول QT على سطح مخطط القلب الكهربائي. وغالباً ما تكون مسئولة عن آلية torsades de pointes المحدثّة دوائياً (وهي شكل من VT متعدد الأشكال). تحدث فترات ما بعد زوال الاستقطاب المتأخرة بعد أن تتم عودة استقطاب الغشاء بشكل كامل. وتكون أكثر وضوحاً في معدلات القلب السريعة. ويسهل حدوثها في حالات فرط الحمل داخل الخلوي بالكالسيوم، وتكون مسئولة عن الآلية التي تستطيع معظم أنماط نظم الانسمام بالديجوكسين.

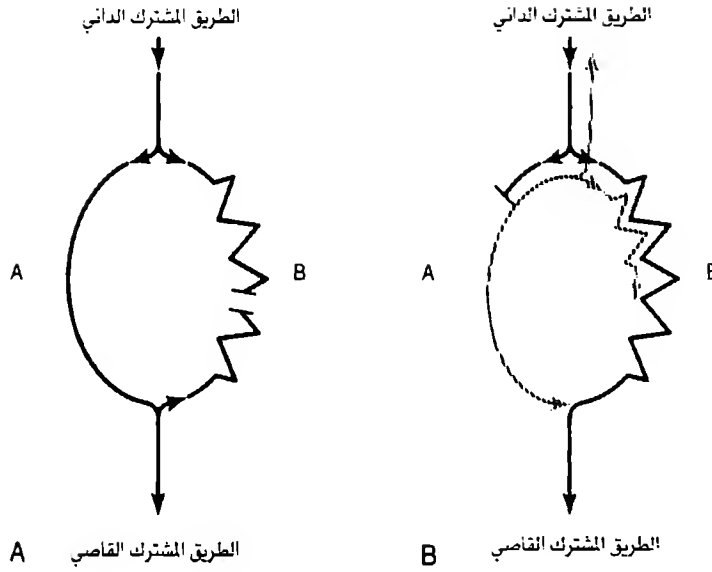


الشكل 10-1: إنشاء كمون العمل القلبي. A= كمون العمل البطيني مع تيارات شاردية مسيطرة. B= كمون عمل العقدة الجيبية مع تيارات شاردية مسيطرة. راجع النص للتفاصيل. Ca+2 = الكالسيوم. If = تيار مفعّل بفرط الاستقطاب. K+ = البوتاسيوم. mV = ميلي فولت. Na+ = الصوديوم.

تبدأ النبضة القلبية الطبيعية في العقدة الجيبية الأذينية، وتمر عبر الأذنيات إلى العقدة AV، حيث تبطئ. ومن ثم تستمر عبر جهاز هيس - بوركينج إلى العضلية القلبية البطينية، حيث تنتهي موجة زوال الاستقطاب بسبب عدم بقاء نسج إضافي ليزال استقطابه. ويحدث المزيد من النقل فقط بعد تشكل نبضة جديدة في العقدة الجيبية الأذينية.

### نشوء أنماط نظم شاذة

رغم أن الآلية الدقيقة لحدوث اضطراب نظم ما لا تزال غير معروفة، إلا أن معظم حالات اضطراب النظم يمكن أن توصف بأنها إما شذوذات في تشكل النبضة أو شذوذات في نقلها (الجدول 10-1). حيث أن الشذوذات في تشكل النبضة تؤدي إلى معدل سريع غير مناسب لإنشاء نبضات من قبل خلايا ناظم الخطى الجيبية الطبيعي أو من قبل بؤر نواظم خطى هاجرة. وقد يحدث ذلك بغياب محرض نوعي، لكنه غالباً ما يحدث في سياق نقص تروية أو شذوذات أخرى تصيب العضلية القلبية وكثيراً ما تكون نتيجة لزيادة طور 4 لنزع الاستقطاب (زيادة التلقائية). وقد تحدث حالات إزالة استقطاب



**الشكل 10-2:** آلية إعادة الدخول. تحتاج عملية إعادة الدخول إلى طريقين مختلفين ذوي صفات إعادة استقطاب ونقل متمايزة. A= تدخل النبضة إلى الطريقين وتنقل بسرعة إلى أسفل الطريق A وبيطة إلى أسفل الطريق B. وعندما تصل إلى القسم المشترك البعيد من الطريق. تتقدم نحو البعيد بالإضافة إلى عودتها راجعة في الطريق B. حيث يتم إخمادها بسبب تصادمها مع موجة زوال الاستقطاب الأمامية النازلة في هذه الطريق. B= زوال استقطاب باكراً يدخل الطريقين لكن يتم إيقافه (حصار) في الطريق A. بسبب بطة عودة الاستقطاب في هذا الطريق. تسافر الموجة للأسفل عبر الطريق B (نقل بطيء) ونزع استقطاب سريع) إلى القسم المشترك البعيد من الطريق. حيث تتقدم نحو البعيد بالإضافة إلى عودتها راجعة في الطريق A. ومن ثم تخضع لزوال استقطاب كامل وتصبح قادرة على النقل في الاتجاه العاكس. مما يسمح للنبضة بأن تعود وتدخل إلى العروة وتنتج نظاماً مرتداً.

هذا باكراً بشكل كافٍ، قد يكون غير قادر على النقل للأسفل ضمن الطريق A بسبب فترة المقاومة الطويلة في هذا الطريق (الشكل 10-2 B). وبالتالي تسير النبضة للأسفل عبر الطريق B (التي تملك فترة مقاومة قصيرة) وتصل إلى الطريق المشترك البعيد، حيث تستمر بسيرها نحو البعيد. لكن بسبب أن الطريق B تقوم بالنقل ببطء نسبياً، لذلك وفي الوقت الذي تصل فيه النبضة إلى القسم البعيد من الطريق A، لا يعود هذا الطريق B مقاوماً وتنقل النبضة فيه بسرعة بالاتجاه الراجع نحو الأعلى في الطريق A، لتعود وتدخل العروة عبر الطريق B، وتنقل بالطريق الراجع نحو الأعلى باتجاه الطريق المشترك القريب. إذا حدثت دورة إعادة الدخول في العقدة الأذينية البطينية، يظهر تخطيط القلب الكهربائي الناتج معقداً باكراً بسبب بدء تسرع قلبي، وقد نشاهد موجات P بالطريق الراجع.

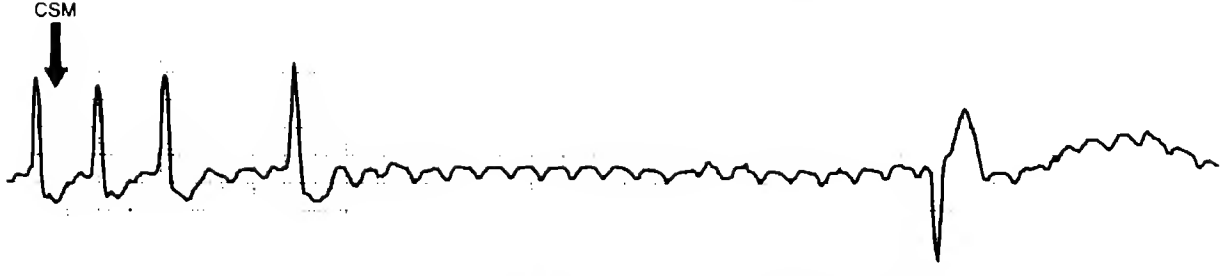
يمكن لإعادة الدخول أن تحدث في أية نقطة على طول الجهاز الناقل الطبيعي، بما فيه العقدة الجيبية الأذينية، والعقدة AV والنسيج العضلي القلبي الأذيني أو البطيني. كما أنها قد تحدث في بؤر صغيرة جداً ضمن النسيج القلبي مثل العقدة AV (دائرة إعادة دخول مجهرية) أو تصيب طرق مميزة تشريعياً مثل الطريق المجازة (دائرة إعادة دخول عيانية).

### مقارنة المريض المشكوك بإصابته باضطرابات نظم:

إن العديد من اضطرابات النظم (إن لم يكن معظمها) يحدث بشكل متقطع، ويراجع المريض عادة الطبيب بقصة "نوبة" سابقة لكن دون وجود اضطراب نظم في وقت تقييمه. لذلك، إن الشك بوجود مشكلة اضطراب نظم، إضافة إلى ضرورة وإسعافية المزيد من التقييم، يجب أن يتم غالباً بالاعتماد على القصة لوحدها. ويعتبر كل من الخفقان والغشي وما قبل الغشي والدوار والألم الصدري وأعراض قصور القلب هي القسم الأعظم من الشكاوي لدى مرضى المصابين باضطرابات نظم. يشير الخفقان Palpitation إلى الإدراك الحسي لضربة قلبية سريعة أو غير نظامية. إن تمييز النمط

قد تؤدي الشذوذات في نقل النبضة إلى تأخير أو تسريع النقل وتشكل الركيزة لعملية إعادة الدخول reentry، وهي الآلية الأكثر شيوعاً لاضطرابات النظم الهامة سريرياً. قد يؤدي تأخير النقل عبر العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينغ إلى حصار قلب عابر أو مستمر، وقد يترافق مع بطة قلبي عرضي. وأحياناً، يمكن للنقل من الأذينات إلى البطينات أن لا يتبع الطريق المعتاد عبر العقدة AV، بل يتم بواسطة جسر شاذ في النسيج العضلي القلبي، وهو ما يسمى بالطريق اللاحقة أو الطريق المجازة. وتكون هذه الطرق المجازة قادرة على نقل النبضات أسرع من العقدة AV وتؤدي إلى نزع استقطاب باكراً (استثارة باكراً) للبطينات بتظاهر بشذوذات تخطيطية قلبية مميزة وتسرع نظم بعودة الدخول (انظر لاحقاً).

تؤمن طريقة عودة الدخول وسيلة يمكن للموجة البدئية من زوال الاستقطاب أن تنتشر عبرها بشكل مستمر وبأسلوب تبادلي. ومن أجل حدوث عودة الدخول، يجب تأمين عدة شروط. أولاً، يجب أن يكون هنالك طريقي نقل مختلفين ومتمايزين. ثانياً، يجب أن يكون هنالك حصار أحادي الاتجاه في أحد الطريقين. ثالثاً، يجب أن يكون هنالك نقل أبطأ أسفل الطريق الآخر. ويمكن تحقيق هذه الشروط عندما يكون هنالك انسداد تشريحي للنقل يحدث في أحد الطريقين أو عندما يحدث حصار وظيفي بسبب الاختلافات في صفات النقل ومقاومة الطريقين. على سبيل المثال، في الشكل 10-2 يوجد طريقي مميزين. تقوم الطريق A بالنقل بسرعة لكن تملك فترة مقاومة أطول نسبياً. في حين أن الطريق B تقوم بالنقل ببطء لكنها تتميز بفترة مقاومة أقصر نسبياً. في الحالة العادية (راجع الشكل 10-2 A) تدخل نبضة إلى الطريقين عبر الطريق المشترك القريب. يحدث النقل للأسفل بسرعة في الطريق A، وعندما يصل إلى الطريق المشترك البعيد، يستمر باتجاه البعيد بالإضافة إلى عودته بالطريق الراجع للأعلى عبر الطريق B حتى يصطدم مع النبضة النازلة البطيئة التي تسير نحو الأسفل في هذا الطريق ويتم إخمادها. قد يبدو سطح الـ ECG طبيعياً، دون دلائل على ثنائية الطريق. عندما يتطور زوال استقطاب باكراً، يدخل أيضاً إلى الطريقين عبر الطريق المشترك القريب. وإذا حدث زوال الاستقطاب



الشكل 10-3: تمسيد الجيب السباتي (CSM) خلال رفرفة أذينية مع ما ينجم عن ذلك من إظهار موجات الرفرفة المستبطنة.

هذه الموجودات مشخصة لمصدر بطيني لاضطراب النظم لأن حصارات فروع الحزمة (نادراً) الافتراق الأذيني البطيني يمكن أن تحدث خلال تسرعات القلب فوق البطينية أيضاً.

عادة ما يكون الـ ECG المجري خلال اضطراب النظم مشخصاً. فعند عدم مشاهدة موجات P جيداً، يمكن أن يؤدي تحريك اتجاهات الأطراف إلى موضع جانب قصي (اتجاهات لويس) أو استخدام مسرى داخل مريئي (يوضع ضمن المري على بعد حوالي 40 سم بواسطة أنبوب أنفي معدي) أن يساعدان في تمييز الفعالية الأذينية. وعند المرضى الذين يراجعون بتسرع نظم فوق بطيني مستقر هيموديناميكياً، يمكن لتمسيد الجيب السباتي أو المعالجة الدوائية بالأدينوزين أو الفيرياميل أن تبطل أو تسبب حصار النقل في العقدة AV وتسمح بتمييز النظم المستبطن. يتم إجراء تمسيد الجيب السباتي مع كون المريض بوضعية الاستلقاء عبر تطبيق ضغط خفيف لفترة 5-10 ثواني فوق النبض السباتي عند زاوية الفك السفلي. ويجب أن يؤدي الاختبار الناجح إلى إبطاء المعدل البطيني (الشكل 10-3). وعند عدم ملاحظة أي تأثير، يمكن إجراء التمسيد فوق النبض السباتي المقابل. ولا يجب إجراء هذا الاختبار عند وجود حفيف سباتي (نفخة سباتية). لسوء الحظ يمكن للعديد من المرضى أن يراجعوا بعد زوال اضطراب النظم. وبالرغم من ذلك، قد تكون هنالك معايير على تخطيط القلب أثناء الراحة. تعتبر موجة دلتا مشخصة لمتلازمة وولف-باركسون-وايت (WPW)، التي تترافق مع نظميات إعادة دخول AV ورجفان أذيني. ويؤدي وجود دلائل على احتشاء عضلة قلبية سابق إلى رفع احتمال تسرعات القلب البطينية.

بسبب الطبيعة المتقطعة لاضطرابات النظم، يمكن لأجهزة التسجيل طويل الأمد أن تكون أكثر فعالية من ECG مفرد في كشف اضطراب النظم تخطيطياً. تقوم أجهزة مراقبة ECG المتقلة (هولتر) بتسجيل مستمر للنظم وتكون مفيدة في المرضى المصابين بنوب متكررة من أعراض اضطراب النظم المفروضة. هنالك أجهزة مراقبة يتم تفعيلها من قبل المريض أو أجهزة تسجيل ذات عروة، هذه الأجهزة يمكن للمريض أن يرتديها لعدة أسابيع وتعطي مراقبة مستمرة لنظم القلب لدى المريض. وعند حدوث الأعراض، يمكن للمريض تفعيل الجهاز. والذي يقوم عندها ولوحده بتسجيل النظم الحادث خلال عدة دقائق قبيل وبعد الحادثة (ظهور الأعراض). يفيد هذا النمط من المراقبة إذا كان المريض يصاب بأعراض غير متكررة. بالنسبة للمرضى الذين تكون أعراضهم غير متكررة بشكل واسع، يمكن وضع جهاز مراقبة قابل للزرع تحت الجلد في جدار الصدر، ويستطيع هذا الجهاز البقاء في مكانه لعدة شهور. يقوم المريض بتفعيل الجهاز عند حدوث الأعراض ومن ثم يتم نقل النظم المسجل بواسطة الهاتف إلى مركز

(منتظم أو غير منتظم، متقطع أو مستمر) ومعدل الخفقان عن طريق جعل المريض ينقر بإصبعه على الطاولة حسب نظم الخفقان يمكن أن يساعد في تحديد المسبب. على سبيل المثال، غالباً ما تكون الضربات الهاربة الحادثة أحياناً نتيجة لضربات أذينية أو بطينية باكراً. في حين أن فترات من الضربات القلبية السريعة غير المنتظمة قد تعكس رجفان أذيني انتيابي. إن إدراك الخفقان لا يرتبط دوماً مع اضطرابات النظم، حيث أن بعض المرضى قد يصابون بتسرع نظم دون خفقان، في حين أن هنالك مرضى آخرين يتظاهرون بخفقان دون وجود اضطرابات نظم. ويمكن تأكيد العلاقة بين الأعراض واضطراب نظم فقط عند إجراء تسجيل للـ ECG متزامن مع توثيق الأعراض الحادثة (انظر لاحقاً). يشير الغشي syncope إلى فقدان مفاجئ وعابر للوعي. إن الحصول على قصة كاملة حول الحوادث الحاصلة مباشرة قبل وبعد نوبة غشي يمكن أن يؤدي إلى اقتراح تشخيص لدى الغالبية العظمى من المرضى والذين يتم تحديد التشخيص لديهم في آخر الأمر. (انظر لاحقاً). قد يكون الألم الصدري تظاهرة للخفقان أو قد يعكس نقص تروية قلبية محدث باضطراب النظم. غالباً ما يكون الدوار وما قبل الغشي أعراض من منشأ غير قلبي. لكنها قد تكون نتيجة لاضطرابات نظم متسارع أو متباطئ. يمكن لهذه الأنماط من النظم أيضاً أن تؤهب أو تزيد من شدة قصور القلب الاحتقاني. ومن الضروري معرفة فيما إذا كان هنالك قصة سابقة لأفة قلبية. حيث أن المرضى المصابين باعتلال عضلة قلبية أو احتشاء عضلة قلبية سابق ويتظاهرون حالياً بخفقان أو غشي كثيراً ما يشيرون إلى تسرعات نظم بطينية، في حين أن المرضى المصابين بأفة دسامية قلبية أو ارتفاع ضغط شرياني يشيرون غالباً إلى رجفان أذيني. ومن الضروري أيضاً ملاحظة وجود قصة عائلية للأفة القلبية (اعتلال عضلة قلبية توسعي أو ضخامي. سبل مجازة، موت قلبي مفاجئ SCD، متلازمة QT طويلة).

بالإضافة إلى ملاحظة معدل النبض والنظم، يفيد الفحص الشامل في تمييز وجود دلائل على أفة قلبية مستبطنة. وعندما يتم فحص المرضى خلال نوبة اضطراب نظم، قد نجد العديد من المعايير التي تشير إلى طبيعة اضطراب النظم. حيث أن دلائل الافتراق الـ AV تقترح اضطراب نظم بطيني وتتضمن شدة متبدلة للـ S1 (بسبب التبدلات في الفاصلة PR) وموجات a شكيمة متقطعة في النبضان الوريدي الوداجي (بسبب تقلص الأذينة اليمنى أمام دسام مثلث الشرف مغلق)، وأصوات متافرة النغمات (نتيجة لحدوث الانقباض الأذيني خلال فترات مختلفة من الدورة القلبية، بحيث تحدث S3 و S4 متقطعة). يمكن للـ S2 أن ينقسم بشكل واسع أو عجائبي عند تطور حصار فرع حزمة خلال اضطراب نظم. وبالرغم من ذلك، لا تعتبر

نادرًا ما ينكس الرجفان البطيني الحادث في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد إذا تم علاج عملية نقص التروية المستبطنة ولا تكون بحاجة إلى معالجة خاصة لاضطراب النظم بعد ذاته. بالمقابل، غالباً ما ينكس VF الحادث بغياب نقص تروية حاد ويحتاج إلى معالجة هجومية. كما أن اضطرابات النظم التي تكون جيدة التحمل ولا تحتاج إلى معالجة لدى مرضى ذوي قلوب طبيعية بنوية يمكن أن لا يتم تحملها على الإطلاق لدى مريض مصاب بضعف في الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر أو آفة قلبية دسامية وتحتاج إلى معالجة هجومية في مثل هذه الحالات. يمكن لبعض اضطرابات النظم أن تكون ثانوية تالية لآفة مرضية مستبطنة. حيث أن هنالك شذوذات استقلابية (نقص بوتاسيوم الدم، نقص مغنيزيوم الدم، نقص الأكسجة، فرط نشاط درقي) وأفات حادة (قصور قلب احتقاني، خمج، فقر دم) يمكن أن تذهب لاضطرابات النظم، وكذلك الانزعاج العاطفي وبعض أنواع الطعام والشراب (منتجات حاوية على الكافيين، الكحول) وبعض الأدوية الموصوفة (مثل الديجوكسين، والتيوفيللين، ومضادات اضطراب النظم) وغير الموصوفة (مزيلات الاحتقان، بعض أنواع الصادات، الكوكايين). ورغم ضرورة معالجة اضطراب النظم المرافق لهذه الحالات بشكل فوري، لكن المعالجة طويلة الأمد غير ضرورية، مع التأكيد على زوال العامل المسبب أو السيطرة عليه.

تشكل اضطرابات النظم غير المرضية مشكلة سريرية صعبة. حيث أن بعضها (مثل التقلصات البطينية الباكراة وVT غير المستمرة) يمكن أن تشكل دلائل لآفة قلبية مستبطنة، ورغم أن اضطرابات النظم هذه بعد ذاتها تكون سليمة، إلا أنها قد تتطور إلى اضطرابات نظم أكثر خطراً. ولا يبدو أن المعالجة بمضادات اضطراب النظم في هذه الحالات تؤدي إلى خفض الوفيات، بل في الواقع تتوافق بعض هذه العناصر مع زيادة الوفيات بسبب تأثيراتها الجانبية. من الواضح أهمية وجود أعراض في اتخاذ قرار معالجة اضطراب نظم. أما في الحالات غير العرضية، فيجب مقارنة خطورة اضطراب النظم مع خطورة المعالجة قبل البدء بأي عنصر من مضادات اضطراب النظم.

### المعالجة الدوائية:

تعمل الأدوية المضادة لاضطرابات النظم عبر التداخل مع مظاهر متعددة من عمليات زوال استقطاب وعودة استقطاب النسيج العضلي القلبي. ويمكن تصنيفها اعتماداً على آلية العمل الدقيقة لها. ويعتبر تصنيف Vaughn Williams هو جهاز التصنيف الأكثر استخداماً، ويقوم بتصنيف هذه الأدوية اعتماداً على تأثيرات EP في الزجاج على ألياف بوركينج الطبيعية (الجدول 10-2). يعتبر هذا التصنيف بناءً مفيداً. لكن هنالك العديد من المحددات في تفسيره واستخدامه. أولاً، لا يبدو واضحاً بأن التأثيرات في الجسم البشري لدواء من صنف معين هي نفسها تأثيراته في الزجاج. ثانياً، يمكن لدواء ما أن يمتلك خصائص أكثر مما هي في صنف واحد. ثالثاً، يمكن للأدوية في نفس الصنف أن تختلف عن بعضها نوعاً ما في طبيعة تأثيرها وطبيعتها تأثيراتها الجانبية والفعالية السريرية في معالجة اضطراب نظم معين. رغم ذلك، يبقى التصنيف وسيلة اتصال مفيدة.

هنالك العديد من النقاط التي تستحق الذكر في مجال العناصر الدوائية المضادة لاضطراب النظم. إن العديد من الأدوية تغطي بجرعة قياسية، في حين أن هنالك أدوية أخرى يجب معايرتها بالاعتماد على التأثير السريري. لقد تم تحديد مستويات الدم العلاجية للعديد

مراقبة مركزي. إن جميع هذه الأجهزة تفيد في تشخيص اضطرابات النظم، وتحديد العلاقة (إن كانت موجودة) بين أعراض المريض واضطراب نظم. ومراقبة فعالية معالجة مضادة لاضطراب النظم، وتقييم عمل ناظم خطى صناعي. وعندما تكون أعراض المريض مرتبطة بالجهد، قد يكون من المفيد إجراء اختبار جهد.

يتم إجراء اختبار طاولة الانحدار برفع الرأس head-up tilt-table testing عبر ربط مريض إلى طاولة قابلة للانحدار. ومن ثم إمالة الطاولة 60-80 درجة شاقولياً لفترة 15-60 دقيقة. تؤدي هذه العملية عند مرضى الغشي العصبي القلبي المنشأ أحياناً إلى ظهور الأعراض. وتتضمن الآلية المفترضة هنا انخفاض الامتلاء البطيني بتأثير الوضعية. مما يؤدي إلى زيادة المقوية الودية مع ازدياد تالي في قوة التقلص البطيني. يتم تحسس هذا التقلص المتزايد من قبل مستقبلات ميكانيكية في القلب والتي تؤدي بشكل انعكاسي إلى زيادة المقوية المبهمية وسحب المقوية الودية، الأمر الذي يؤدي إلى هبوط ضغط ويطء قلبي. إن حساسية هذا الاختبار تقارب 85%، مع معدل إيجابية كاذبة منخفض نسبياً (<15%). ويمكن زيادة النتائج التشخيصية لهذا الاختبار عن طريق إعطاء إيزوبروترنول وريدياً.

تجرى الدراسات الكهريائية الفيزيولوجية EP الجارحة عبر تسجيل الفعالية الكهريائية للقلب من خلال مساري توضع بشكل مدروس داخل حجرات الأذينة والبطين الأيمن. قد يفيد هذا الاختبار لدى مجموعة من المرضى يشك بإصابتهم باضطرابات نقل في العقدة الجيبية أو العقدة AV. وقد تفيد النتائج في تحديد آلية الحصار القلبي وتقرير الحاجة لزرع ناظم خطى دائم. كما تستخدم دراسات EP بشكل أكثر شيوعاً في تقييم المرضى المعروفين بإصابتهم باضطرابات نظم أو المصابين بالغشي والذين يشك لديهم بكون تسرعات النظم هي السبب. يمكن إعادة إنتاج كلاً من تسرعات القلب فوق البطيني وتسرعات القلب البطيني عن طريق التحريض الكهريائي المبرمج. وقد يتم تكرار الاختبار من أجل تقييم فعالية المعالجة الدوائية في كبح تسرعات النظم. كذلك، قد تكون الدراسات الكهريائية الفيزيولوجية علاجية. وعندما يتم تحديد مصدر اضطراب النظم، يمكن استخدام تيار كهربائي من أجل اجتثاث الطريق أو البؤرة الشاذة ومنع نكس اضطرابات النظم.

## تدبير اضطرابات النظم القلبي:

عند البدء بمعالجة أي اضطراب نظم، يجب أخذ عدد من العوامل السريرية بعين الاعتبار. وتتضمن كلاً من طبيعة اضطراب النظم النوعي، والسياق الذي يحصل خلاله اضطراب النظم، ونتائج هذا الاضطراب، وعوامل الخطورة الفعالة للمعالجة. هنالك اضطرابات نظم معينة (مثل VT) يمكن أن تسبب عدم استقرار هيموديناميكي أو SCD وتحتاج إلى معالجة هجومية من أجل منع حدوث النكس. في حين أن هنالك اضطرابات نظم أخرى تعتبر مستقرة هيموديناميكياً لكنه تسبب أعراضاً غير محتملة (مثل الخفقان والدوار) وأيضاً يجب كبحها. وهنالك اضطرابات نظم معينة لا تشكل مشكلة في الواقع لكن يجب معالجتها لمنع حدوث الاختلالات على المدى الطويل (مثلاً منع الصدمة في الرجفان الأذيني). يمكن للعالية التي يحدث اضطراب النظم في سياقها أن تحدد الحاجة إلى المعالجة. على سبيل المثال،

الجدول 10-2: تصنيف Vaughn Williams للأدوية المضادة لاضطراب النظم.

| الصنف     | التأثير الفيزيولوجي*   | أمثلة  |
|-----------|--|--|
| الصنف I   | حصار أقتية الصوديوم، ينقص من السرعة القصوى للصدمة الخارجية في كمون العمل (الطور 0) |  |
| IA        | حصار متوسط الفعالية  | كوانيدين، بروكائين أميد، ديسوبيراعيد               |
| IB        | حصار قليل الفعالية   | ليدوكائين، توكائينيد، ميكسليتين، فينيتوتين         |
| IC        | حصار عالي الفعالية   | فليكائينيد، بروبافينون، موريكينزين                 |
| الصنف II  | حصار مستقبل بيتا الأدرينرجي  | بروبرانولول، ميتوبرولول، أتينولول                  |
| الصنف III | حصار أقتية البوتاسيوم (ما عدا ibutilide)، غالباً ما يطيل أمد كمون العمل            | أميودارون، سوتالول، بريتيليم، إبيوتيليد، دوفيتيليد |
| الصنف IV  | حصار أقتية الكالسيوم   | فيرباميل، ديليتيازيم                               |

♦ هنالك العديد من الأدوية التي تمتلك صفات فيزيولوجية مميزة لأكثر من صنف واحد

التأكد من السيطرة على المعدل البطيني بواسطة حاصر بيتا أو حاصر لأقتية الكالسيوم أو الديجوكسين قبل البدء بدواء من الصنف IA، إن 60-70٪ من المرضى الذين يعالجون بالبروكائين أميد تتطور لديهم أضرار مضادة للنوى (بشكل خاص أضرار مضادة للهستون). في حين تحدث متلازمة شبيهة سريرية بالذئبة في حوالي 20-30٪ فقط. وتكون عكوسة تزول بعد إيقاف الدواء. يتمتع الديزوبيراميد بتأثيرات عضلية الانحياز سلبية هامة ويجب استخدامه بحذر زائد (إن استخدم أصلاً) عند المرضى المصابين بسوء الوظيفة البطينية اليسرى. يمكن للكوانيدين (بسبب تأثيراته الحاصرة لمستقبلات ألفا الأدرينرجية) أن يؤدي إلى حدوث هبوط ضغط واضح وقد يسبب أيضاً الفشي في 0.5-2٪ من المرضى كنتيجة لتطاول QT وبالتالي VT متعدد الأشكال. هذا التأثير السابق لاضطراب النظم يمكن أن يشاهد أيضاً في عناصر أخرى من هذا الصنف.

تعتبر عناصر الصنف IB حاصرات ضعيفة لأقتية الصوديوم. وتفيد في معالجة تسرعات النظم البطينية، لكن بسبب تأثيراتها الصغرى على العقدة الجيبية أو AV لا تكون مفيدة في معالجة اضطراب النظم فوق البطيني. يشكل الليدوكائين العنصر الأكثر استخداماً سريرياً من هذا الصنف وهو الدواء الوريدي المفضل لدى مرضى تسرعات القلب البطينية. ويبدو أنه مفيد بشكل خاص في اضطرابات النظم المرتبطة بنقص التروية. إلا أن استخدامه وقائياً خلال احتشاء حاد غير مستطوب وقد يؤدي إلى زيادة الوفيات. يشكل التوكائينيد ممثلاً للليدوكائين يمكن إعطاؤه فمياً. لكنه استخدامه يتحدد أحياناً بسبب تطور كثرة الكريات غير المحبة. يعتبر الفينيتوتين دواءً فعالاً مضاداً للصرع يملك أيضاً صفات الصنف IB من مضادات اضطراب النظم. وهو مفيد بشكل خاص في معالجة اضطرابات النظم الأذينية والبطينية الناجمة عن الانسمام بالديجوكسين. تملك عناصر هذا الصنف تأثيراً منخفضاً نسبياً على الهيموديناميكية. وتكون الحالة قليل اضطراب النظم الهامة سريرياً نادرة.

تشكل عنصر الصنف IC حاصرات فعالة لأقتية الصوديوم. وهي معالجة فعالة لكل من تسرعات النظم البطينية وفوق البطينية. لكن تبين أن استخدام الفليكائينيد والموريسيزين في معالجة تسرعات النظم البطينية غير العرضية بعد احتشاء العضلة القلبية يؤدي إلى زيادة الوفيات، خاصة لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر. يبقى الفليكائينيد المعالجة الفعالة والأمنة نسبياً في تسرعات النظم فوق البطينية (خاصة الرجفان الأذيني الانتيابي) لدى المرضى ذوي القلوب الطبيعية بنوياً.

من الأدوية، إلا أن التركيز المطلق لدواء ما في دم المريض يكون ذو فائدة أقل كدليل للمعالجة من الفعالية السريرية للدواء ووجود أو غياب تأثيرات جانبية. وتعتبر نسبة العلاجية/السمية لمعظم مضادات اضطراب النظم منخفضة، وبالتالي تكون التأثيرات الجانبية السمية شائعة بالمستويات الفعالة علاجياً. ويعتبر فهم استقلاب هذه العناصر أمر هام جداً. حيث أن معظمها يتم استقلابه إما من قبل الكلية أو من قبل الكبد (الجدول 10-3)، ويجب خفض الجرعات عند مرضى سوء الوظيفة الكلوية أو الكبدية من أجل تجنب الانسمام. إن العديد من هذه الأدوية يمتلك تأثيرات عضلية الانحياز. وحتى في المستويات غير السمية تكون التأثيرات الجانبية غير القلبية شائعة. غالباً ما تتداخل هذه الأدوية مع أدوية أخرى وقد تتداخل مع أنماط أخرى غير دوائية للعلاج. على سبيل المثال، يؤدي الكوانيدين والأميودارون إلى زيادة مستوى الديجوكسين في المصل ويعزز من التأثير المضاد للتخثر للوارفارين. كذلك، يؤدي الكوانيدين إلى زيادة مقدار الطاقة اللازمة التي يحتاجها ناظم خطى صناعي من أجل تنظيم عمل القلب بشكل فعال (عتبة ناظم الخطى). في حين أن الأميودارون يؤدي إلى زيادة الطاقة اللازمة لإزالة رجفان القلب بشكل مؤثر (عتبة زوال الرجفان)، ولهذا السبب، تبرز الحاجة إلى فحص نواظم الخطى الصناعية ومزيلات الرجفان المحولة للقلب المزروعة بعد إعطاء العناصر المضادة لاضطراب النظم.

يظهر في الجدول 10-3 و10-4 تلخيص للمميزات الهامة لمعظم الأدوية المضادة لاضطراب النظم شائعة الاستخدام. إن المناقشة العميقة لكل عنصر على حدة هي خارج اهتمامات هذا الفصل. لكن هنالك بعض النقاط التي تحتاج إلى تذكير خاص.

تؤدي العناصر المضادة لاضطراب النظم من الصنف IA إلى حصار أقتية الصوديوم، بدرجة متوسطة وتفيد في المعالجة الفموية طويلة الأمد لكل من اضطراب النظم البطينية وفوق البطينية. كذلك يتوافر البروكائين أميد بمستحضر وريدي ويفيد في التدبير الحاد لاضطرابات النظم هذه. تؤدي هذه العوامل إلى إطالة أمد التوصيل وفترة المقاومة الفعالة لمعظم النسيج القلبي. بما فيها السبل الملحقة. وقد يشكل معالجة فعالة لمرضى تسرع القلب بعودة الدخول العقدي AV (AVNRT) أو تسرع القلب بعودة الدخول AV (AVRT). وبسبب أن هذه العوامل تبطل من النظم الجيبي العقدي العفوي ويمكن أن تمرز من النقل عبر العقدة AV من خلال تأثيرات حالة مبهمياً. يمكن أن تحرض معدلات بطينية أكثر سرعة لدى مرضى الرفرفة الأذينية. لذلك، عند استخدامها في معالجة الرفرفة الأذينية، يجب الانتباه إلى

الجدول 10-3: الصفات المميزة المختقة للأدوية المضادة لاضطراب النظم

| الدواء          | التأثير على ECG                     | التأثير على وظيفة LV | تداخلات دوائية هامة  | التأثير على عتبات نظم الخطين وإزالة الرجفان | الطريق الأساسي لاستقلابها |
|-----------------|-------------------------------------|----------------------|--|---|---------------------------|
| الكوانيديين     | تطاول QRS و QT                      | لا يوجد              | زيادة مستويات الديجوكسين وتأثيرات الوارفارين<br>يؤدى السهيبارين والقيراباميل والسيمندين إلى زيادة مستويات الكوانيديين<br>يؤدى الفينوباربيتال والفينيتوين والريفامبين إلى خفض مستويات الكوانيديين<br>يؤدى السيميدين والكحول والأميودارون إلى زيادة مستويات البروكاتين أميد<br>يؤدى الفينوباربيتال والفينيتوين والريفامبين إلى زيادة مستويات الديسوبيراميد | زيادة PT و DT بجرعات عالية                  | كبدى                      |
| البروكاتين أميد | تطاول ST, QRS, PR                   | عضلى الانحياز سلبى   | يؤدى البروبرانولول والميتوبرولول والسيمندين إلى زيادة مستويات الليدوكائين  | زيادة PT بجرعات عالية<br>زيادة DT           | كبدى وكلى                 |
| الديسوبيراميد   | تطاول QRS و QT                      | عضلى الانحياز سلبى   | يؤدى السيميدين إلى خفض التوافر الحيوى للتوكائينيد<br>زيادة مستوى التيوفيلين  | 9   | كبدى وكلى                 |
| الليدوكائين     | تقاصر QT                            | لا يوجد              | يؤدى الفينوباربيتال والفينيتوين والريفامبين إلى خفض مستويات الميكسليتئين   | تأثيرات متبدلة                              | كبدى                      |
| التوكائينيد     | تطاول PR و QRS                      | لا يوجد              | زيادة مستويات الديجوكسين   | زيادة PT تأثير متبدل على IXT                | كبدى وكلى                 |
| الميكسليتئين    | تطاول PR و QRS                      | عضلى الانحياز سلبى   | زيادة مستويات الديجوكسين والتيوفيلين والسيكلوسبورين. زيادة تأثير الوارفارين  | زيادة PT, تأثير متبدل على DT                | كبدى                      |
| البروبافينون    | تطاول PR و QRS                      | عضلى الانحياز سلبى   | يؤدى الفينوباربيتال والفينيتوين والريفامبين إلى خفض مستويات البروبافينون   | 9   | كبدى وكلى                 |
| الموريسيزين     | تطاول PR و QT, وتباطؤ المعدل الجيبى | عضلى الانحياز سلبى   | زيادة مستوى التيوفيلين   | زيادة DT                                    | كبدى                      |
| الأميودارون     | تطاول PR و QT, وتباطؤ المعدل الجيبى | لا يوجد              | يؤدى السيميدين إلى زيادة مستوى الموريسيزين   | تأقص DT                                     | كبدى                      |
| السوتالول       | وتباطؤ المعدل الجيبى                | عضلى الانحياز سلبى   | زيادة مستويات الديجوكسين والسيكلوسبورين. زيادة تأثير الوارفارين  | 9   | كلوى                      |
| البرينيليوم     | تطاول PR و QT                       | لا يوجد              | تأثيرات تراكمية مع حاصرات بيتا أخرى  | 9   | كلوى                      |
| الايوتيليد      | تطاول PR و QT                       | لا يوجد              | 9  | 9   | كلوى                      |
| الدوفيتيليد     | تطاول QT                            | لا يوجد              | يؤدى القيراباميل والديليتيازيم والسيمندين والكيكوكونازول إلى زيادة مستويات الدوفيتيليد   | تأقص DT                                     | كبدى وكلى                 |

DT - عتبة إزالة الرجفان، ECG = تخطيط القلب الكهربائى، LV = البطين الأيسر، PT - عتبة نظم الخطين، PR و QRS و QT - تشير إلى فواصل على سطح تخطيط القلب الكهربائى

العقدة AV. وتعتبر هذه العناصر فعالة في السيطرة على معدل تسرعات القلب فوق البطينية (SVTs). مثل الرجفان الأذيني، أو الرفرفة الأذينية. لكنها تعتبر غير فعالة في قلب اضطرابات النظم هذه إلى نظم جيبى طبيعى. ويمكن أن يؤدي إعطاء هذه الأدوية وريدياً إلى إنهاء بعض اضطرابات النظم فوق البطينية بشكل حاد وفوري، وخاصة أنماط نظم عودة الدخول التي تستخدم العقدة AV كطرف وحيد في دائرة عودة الدخول (أي AVNRT و AVRT). وبسبب قدرتها على إبطاء النقل في العقدة AV بشكل انتقائي. يمكن لهذه العناصر أن تزيد النقل

يعتبر البروبافينون مثلاً للفليكائينيد لكن مع تأثيرات حاصرة للمستقبلات بيتا. وبالتالي يمكن أن يعزز حدوث بضع القلب وحصار القلب وقصور القلب والتشنج القصبي. تشكل حاصرات بيتا وحاصرات الكالسيوم دون مركبات الديهيدروبيريدين الصنف II و IV من مضادات اضطراب النظم. بالترتيب. لقد تمت مناقشة هذه العناصر بشكل مسهب في الفصل 9. ويرتبط التأثير المضاد لاضطراب النظم في هذه الأدوية بشكل رئيسي مع قدرتها على إبطاء معدل العقدة الجيبية وخفض النقل عبر



## الجدول 10-4: التأثيرات الجانبية الشائعة لأدوية مقادة لاضطراب النظم منتقاة

| الدواء                 | التأثيرات الجانبية الأساسية  |
|------------------------|--|
| الكوانيديين            | غثيان، إسهال، تشنجات بطنية<br>الانسحاب بالكينين: تناقص السمع، طنين، ازدواج رؤية، عته<br>اندفاعات، قلة صفيحات، فقر دم انحلالى<br>هبوط ضغط، متلازمة الكوانيديين<br>متلازمة التثنية المحرصة دوائياً<br>غثيان، إقياء |
| البروكائين أميد        | غثيان، إقياء<br>اندفاعات، حمى، هبوط ضغط، اضطرابات تنفسية   |
| الديسوبيراميد          | مضادة للكولينرجية: جفاف الفم، ازدواج الرؤية، الإمساك، احتباس البول، الزرق مغلق الزاوية، هبوط الضغط   |
| الليدوكائين            | CNS: دوار، خدر حول الفم، تمييل، اضطراب الوعي، السبات، الاختلاجات   |
| التوكائينيد            | غثيان، إقياء، كثرة محبيبات<br>CNS: دوار، رجفان، تمييل، أتاكسيا، تخطيط  |
| الميكسيكليتين          | غثيان، إقياء<br>CNS: دوار، رجفان، تمييل، أتاكسيا، تخطيط  |
| الفليكائينيد           | قصور قلب احتقاني<br>CNS: ازدواج رؤية، صداع، أتاكسيا  |
| البروبافينون           | غثيان، إقياء، طعم معدني في الطعام  |
| الموريسيزين            | غثيان، دوار، صداع  |
| حاصرات بيتا            | تشنج قصبي، بطء قلبي، تعب، اكتئاب، عنانة<br>قصور قلب احتقاني  |
| حاصرات أقتية الكالسيوم | قصور قلب احتقاني، بطء قلبي، حصار قلب، إمساك  |
| الأميودارون            | كثرة الكريات غير المحببة، تليف رئوي، اعتلال كبدى، فرط نشاط أو قصور درقى، توضعات مجهرية في القرنية، تبدل لون الجلد للأزرق، غثيان، إمساك، بطء قلبي، هبوط ضغط عند الإغطاء الوريدي                                   |
| السوفتالول             | مثل حاصرات بيتا  |
| البريتيليوم            | هبوط توتر انتصابى  |
| الإيبوتيليد            | ارتفاع ضغط عابر، تسرع قلبي، زيادة سوء اضطراب النظم ( تحرير الكاتيول أمين البدئي)   |
| الدوفيتيليد            | حصار قلب، هبوط ضغط، غثيان<br>Torsades de points، صداع، دوار، إسهال   |

CNS= الجهاز العصبي المركزي

إعطاء الجرعات النظامية. يتمتع السوفتالول بتأثيرات كلاً من الصنف III وحاصرات بيتا معاً. وهو فعال بشكل خاص في معالجة تسرعات النظم البطيئة. كما أنه فعال نوعاً ما في عدد من اضطرابات النظم فوق البطيئة، بما فيها الرجفان الأذيني. يشكل الإيبوتيليد عنصراً معداً للحقن من عناصر الصنف III والذي يعتبر فعالاً في الإنهاء الحاد للرجفان الأذيني حديث البدء (>90 يوم)، ويعزز من نجاح صدمة القلب الكهربائية في اضطراب النظم هذا. يشكل الدوفيتيليد عاملاً نقيماً من الصنف III وهو فعال في علاج اضطرابات النظم الأذينية. حيث أنه يعتبر فعالاً بشكل خاص في معالجة والوقاية من الرجفان الأذيني والرفرفة الأذينية. ولا يملك هذا العنصر أي تأثير عضلي الانحياز سلبي. كما أنه أكثر فعالية من السوفتالول في القلب الحاد للرجفان الأذيني. ولا يترافق مع خطورة الانسحاب الرئوي والكبدى الذي يشاهد في الأميودارون. تؤدي جميع هذه العوامل بشكل روتيني إلى إطالة أمد الفاصلة QT وتترافق بشكل فعال مع ازدياد خطورة Torsades de points، إن نسبة حدوث اضطراب النظم هذا منخفضة جداً لدى المرضى الذين يتناولون الأميودارون. لكنه تصبح عالية إلى حد 20% لدى مرضى سوء الوظيفة البطيئة الذين يتناولون الدوفيتيليد. يؤدي البريتيليوم إلى تحرير بدئي للنور أدرينالين من النهايات العصبية وقد يؤدي إلى ارتفاع توتر شرياني عابر وتعزيز اضطراب النظم. فيما بعد يمنع تحرر النور أدرينالين وبالتالي يمنع

تحت مسرى المجازة وتكون مضادة استقطاب لدى المرضى المصابين بمتلازمة WPW أو تسرعات النظم الأذينية (الرفرفة أو الرجفان الأذيني أو تسرع القلب الأذيني المنتبذ). تعتبر هذه العوامل ذات انحياز عضلي سلبي ويجب استخدامها بحذر عند مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر أو قصور القلب الصريح.

يؤدي الصنف الثالث من الأدوية المضادة لاضطراب النظم إلى زيادة أمد فترة كمون العمل. يعتبر الأميودارون عنصراً أساسياً في الصنف III، لكنه يتمتع بتأثيرات فيزيولوجية لجميع الأصناف الأربعة. ويشكل هذا الدواء معالجة فعالة لدى طيف واسع من كلاً من اضطرابات النظم البطيئة وفوق البطيئة وهو آمن للاستخدام لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر. ويعتبر هذا الدواء العلاج المفضل للرجفان الأذيني لدى مرضى قصور القلب ويمكن أن يؤدي إلى خفض وفيات اضطرابات النظم بعد احتشاء العضلة القلبية وكذلك لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية غير الناجم عن نقص التروية. هذا الدواء أكثر فعالية من مضادات اضطرابات النظم الأخرى في منع نكس VT أو VF وهو العلاج المفضل لمعالجة اضطرابات النظم هذه في سياق التوقف القلبي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إعطاء الأميودارون وريدياً في المعالجة الحادة لتسرعات النظم البطيئة المعقدة. ويتحدد استعماله نوعاً ما بسبب الخوف من تأثيراته الجانبية الهامة. خاصة التليف الرئوي، لكن يبدو أن هذا الاختلاط يعتبر اختلاطاً نادراً عند

الأذينة و/أو البطين الأيمن. حيث يتم تثبيته في موضعه. تظهر استطببات وضع ناظم الخطى المؤقت والدائم في الجدول 10-5.

هنالك نواظم خطى حديثة تسمح بتكييف وظيفة ناظم الخطى لتحقيق حاجات خاصة للمريض. وقد تم تطوير شفرة code لوصف هذه الوظائف المتعددة. حيث يعكس الحرف الأول من هذه الشفرة الحجيرة القلبية التي يتم نظم الخطى فيها (V = بطين، A = أذينة، D = حجرة مضاعفة/أذينة وبطين). في حين أن الحرف الثاني يشير إلى الحجيرة التي يتم فيها الإحساس بالفعالية الكهربائية (V = بطين، A = أذينة، D = حجرة مضاعفة/أذينة وبطين. O = ولا واحد). ويشير الحرف الثالث إلى نمط الاستجابة لناظم الخطى. فإذا كان ناظم الخطى يتحسس ضربة المريض الأصلية. قد يستجيب بالتثبيط (I) أو يقوم بإعطاء الضربة في نفس وقت الضربة الأصلية (T). أو بعد حدث أذيني محسوس لكن يتثبط بحدث بطيني محسوس (D). كما أن هنالك نواظم خطى أحدث تكون قادرة على تحسس مستوى فعالية مريض (عبر حساس للحرارة أو الاهتزاز أو التنفس) وتغيير معدل نظم الخطى استجابة لتحسس زيادة في الحاجة الاستقلالية. ويسمى ذلك بنمط المعدل ذو الاستجابة ويشار إليه بالحرف R بعد الأحرف الثلاث الأولى. وتظهر في الجدول 10-6 أمثلة على أنماط نظم الخطى الشائعة.

يعتمد اختيار نمط نظم الخطى على احتياجات المريض الشخصية. حيث أن نظم الخطى ثنائي الحجيرة يحافظ على التزامن AV. والذي يعتبر ميزة حيث أن توقيت الانقباض الأذيني يعتبر هاماً في تحقيق الحد الأقصى من النتاج القلبي. لذلك، يعتبر نظم الخطى ذو التزامن AV مفيداً جداً لدى مرضى سوء وظيفة البطين الأيسر والذين يمكن أن يؤدي فقدان التزامن لديهم إلى التآهب لقصور القلب. وعند المرضى ذوي القلب السليم بنويماً أو الذين يتم زرع ناظم الخطى لديهم فقط بسبب حدوث حوادث بطء قلب عرضية أحياناً، لا يعتبر الحفاظ على التزامن AV هاماً ويكون مسرى نظم القلب أحادي البطين كافياً. وعند مرضى الرجفان الأذيني المزمن. لا يكون التزامن AV ممكناً، وكذلك يكون مسرى نظم القلب أحادي البطين كافياً.

لقد تم برمجة إجراءات وقائية ضمن نواظم الخطى تحد من معدل نظم الخطى الأعلى، وبالتالي تمنع نظم الخطى البطيني السريع استجابة لتسرع نظم فوق بطينية. هنالك نواظم خطى أحدث يمكن أن تكتشف بدء حدوث تسرع نظم أذيني وتبدل إلى نمط نظم خطى مناسب (تبديل النمط mode switching). يمكن لسوء وظيفة ناظم الخطى أن تتظاهر بعدم قدرة ضربة ناظم خطى على نزع استقطاب القلب (فشل القبض)، أو شذوذات في التحسس (فرط الحس أو نقص الحس). أو بدء نظم الخطى عند معدل غير طبيعي. يمكن للعديد من نواظم الخطى أن تنقص من معدل نظم الخطى أو تغير نمط نظم الخطى بسبب استنزاف عمر البطارية.

### المعالجة غير الدوائية لحالات التسرع القلبي:

#### التحويل القلبي بالتيار المباشر وإزالة الرجفان:

يعتبر التحويل القلبي بالتيار المباشر direct current cardioversion وإزالة الرجفان defibrillation طرائق فعالة جداً في علاج تسرعات النظم الأذينية والبطينية، وهي الطرائق المفضلة في إنهاء

نكس اضطراب النظم. يتم إعطاء البريتيليوم وريدياً ويستطب في معالجة تسرعات النظم البطينية المهددة للحياة عندما تفشل الأدوية الأخرى.

هنالك العديد من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم الأخرى التي لا تدخل ضمن تصنيف Vaughn Williams لكنها تستحق الذكر. يشكل الأدينوزين نوويدياً داخلي المنشأ الذي يمكن عند إعطائه وريدياً بجرعات دوامية أن يؤدي إلى إبطاء عويص (لكنه عابر) في النقل AV ومعدل التصريف الجببي. غالباً ما يحدث التوهج والألم الصدري والزلة بعد حقن الأدينوزين لكنها تكون قصيرة الأمد بسبب قصر نصف عمر هذا العنصر (تقريباً 6 ثواني). يتمثل استخدامه الأساسي في علاج SVT. حيث يؤدي الأدينوزين إلى إنهاء أكثر من 95% من حالات AVNRT وAVRT. وخلال تسرعات النظم الأذينية السريعة، يمكن لحصار القلب العابر المحدث بالأدينوزين أن يساعد في عدم إخفاء النظم المستبطن. يؤدي التيوفيللين إلى حصار تأثير الأدينوزين، في حين يقوم الديبيريدامول بتفعيل تأثيراته. يؤدي الأتروبين إلى حصار تأثيرات العصب المبهم على القلب ويؤدي إلى زيادة المعدل الجببي مع نقل أسرع عبر العقدة AV. ويستطب في معالجة بطء القلب العرضي. يقوم الديجوكسين بتعزيز المقوية المبهمة ويؤدي إلى إبطاء المعدل الجببي والنقل عبر العقدة AV. ويعتبر مفيداً في السيطرة على الاستجابة البطينية للـ SVT وقد يكون فعالاً أيضاً في معالجة حالات AVNRT وAVRT.

### المعالجة غير الدوائية لحالات البطء القلبي: نواظم الخطى القلبية:

تشكل نواظم الخطى القلبية الصناعية artificial cardiac pacemakers أجهزة تقوم بإعطاء نبضة كهربائية صغيرة إلى منطقة محددة من القلب، مؤدية إلى نزع استقطاب الخلايا العضلية المتأثرة لتصل إلى كمون العتبة، وبالتالي تؤدي إلى بدء كمون فعال ينتشر إلى بقية القلب. يمكن استخدام هذه الأجهزة بشكل مؤقت لمعالجة بطء نظم قلبي عابر ناجم عن سبب عكوس أو قد يتم زرعها بشكل دائم لمعالجة آفات غير عكوسة تؤثر على تشكل النبضة أو نقلها بحيث تؤدي إلى حالات بطء نظم ناكسة أو مستمرة. يمكن لنواظم الخطى المؤقتة أن تقوم بإعطاء نبضة كهربائية بشكل غير مباشر عبر جدار الصدر (نظم الخطى عبر الجلد transcutaneous pacing). يحتاج نظم الخطى عبر الجلد هذا إلى طاقة أعلى من أجل أن يلتقط القلب كهربائياً وبالتالي يمكن أن يكون غير مريح نوعاً ما. كذلك، قد لا يكون بالإمكان تحقيق نظم خطى فعال عبر الجلد لدى بعض المرضى، خاصة البدينين. إلا أن هذا الجهاز يمكن أن يشكل نظاماً فعالاً في نظم الخطى لدى معظم المرضى، وقد يساعد في تحقيق استقرار مريض مصاب ببطء نظم لا يستقر إلا بزراعة ناظم خطى عبر الوريد أو دائم. كما أنه يفيد في تحقيق الوقاية لدى مرضى الحالات الحرجة الذين يملكون نسبة خطورة عالية للإصابة ببطء قلب مميز وهام. يتم إدخال نواظم الخطى الدائمة عادة عبر الوريد. ويتم إخفاء مولد النبضة في 'جيب' يتم إنشاءه في المنطقة الصدرية من جدار الصدر، ويتم تمرير المساري من مولد الطاقة عبر الوريد تحت الترقوة أو الرأسي ليدخل إلى

## الجدول 10-5: استقطابات إدخال ناظم خطى

|   |                             |
|---|-----------------------------|
| نظم الخطى مستطب بشكل واضح   | CHB مكتسب مع أو بدون أعراض* |
| CHB ولادي مع أعراض  |                             |
| حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (وينكباخ) مع بطء قلبي عرضي                             |                             |
| حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز II مع بطء قلبي عرضي                                      |                             |
| بطء نظم جيبى عرضي (معدل القلب < 40 ضربة /د)   |                             |
| بطء قلبي جيبى عرضي تالي للمعالجة الدوائية التي لا يوجد لها بديل مقبول                       |                             |
| سوء وظيفة العقدة الجيبية مع بطء قلب جيبى أو اضطرابات نظم معتمدة على بطء القلب ومهددة للحياة |                             |
| حساسية جيب سباتى عرضي مع توقف > 3 ثانية بعد CSM   |                             |
| CHB ولادي مع بطء قلبي معتدل   | نظم الخطى مستطب نوعاً ما    |
| حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز II لا عرضي   |                             |
| حصار ثنائي أو ثلاثي الحزيمة مع غشي يمزى إلى CHB عابر  |                             |
| CHB عابر أو حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز II بعد AMI                                   |                             |
| غشي عصبي قلبي المنشأ مع إيجابية اختبار الطاولة المنحدرة                                     |                             |
| بطء نظم جيبى لا عرضي  | نظم الخطى غير مستطب         |
| سوء وظيفة عقدة جيبية لا عرضي  |                             |
| بطء القلب أثناء النوم   |                             |
| حصار AV درجة أولى   |                             |
| حصار قلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (وينكباخ) لا عرضي                                      |                             |
| توقف لا عرضي وعابر خلال رجفان أذيني   |                             |
| RBBB مع غشي أو ما قبل الغشي   |                             |
| توقف > 3 ثانية لا عرضي عند إجراء CSM  |                             |
| غشي ناكس مع سلبية اختبار الطاولة المنحدرة أو لسبب غير محدد                                  |                             |

\* تتضمن الأعراض كلاً من الغشي والدوار والتخليط وقصور القلب الاحتقاني وضعف تحمل الجهد  
AMI = احتشاء عضلة قلبية حاد ، CHB = حصار قلب تام ، CSM = تمسيد الجيب السباتي، RBBB = حصار فرع الحزمة الأيمن

## الجدول 10-6: أنماط نواظم الخطى الشائعة

| نمط العمل   | حجرة التحسس | حجرة نظم الخطى | CODE | نمط ناظم الخطى |
|---|-------------|----------------|------|----------------|
| نظم خطى مستمر   | لا يوجد     | V              | VOO  | لا تزامن بطيئى |
| تنشيط نظم خطى بطيئى بواسطة QRS عفوي   | V           | V              | VV1  | احتياج بطيئى   |
| تنشيط نظم خطى أذيني بواسطة موجة P عفوية   | A           | A              | AAI  | احتياج أذيني   |
| نظم خطى بطيئى يتلو تحسس موجة P بعد تأخير AV مضبوط سابقاً، يتشبط   | A,V         | V              | VDD  | تزامن أذيني.   |
| نظم الخطى البطيئى بواسطة QRS عفوي. لا يوجد نظم خطى أذيني  | V           | A,V            | DVI  | تنشيط بطيئى    |
| نظم خطى بطيئى يتلو نظم خطى أذيني بعد تأخير AV مضبوط سابقاً، يتشبط نظم الخطى البطيئى والأذيني بواسطة QRS عفوي. لا يوجد تحسس موجة P                           | A,V         | A,V            | DDD  | تتالى مثالي    |
| نظم خطى بطيئى يتلو تحسس موجة P أو نظم خطى أذيني بعد تأخير AV مضبوط سابقاً، يتشبط نظم الخطى البطيئى بواسطة QRS عفوي، يتشبط نظم خطى أذيني بواسطة موجة P عفوية | V           | V              | VVIR | استجابة معدل   |
| مثل VVI أو DDD ، لكن معدل نظم الخطى يزداد مع ازدياد الحاجة الفيزيولوجية   | A,V         | A,V            | DDDR |                |

A = أذيني. AV = أذيني بطيئى، V = بطيئى

خلال الموجة T) يمكن أن يؤهب لحدوث VF. في حين يشير نزع الرجفان إلى تطبيق متزامن لصدمة كهربائية من أجل إنهاء حالة VF. هنالك نسب خطورة منخفضة (لكن حقيقية) ترافق التحويل القلبي. ولذلك، يجب دراسة عدة عوامل قبل إجراء العمليات الانتقائية في هذا المجال. يجب استبعاد فرط بوتاسيوم الدم، وكذلك يجب نفى

تسرعات النظم غير المستقرة هيموديناميكياً بالإضافة إلى تسرعات النظم التي تعتمد على المعالجة الدوائية. يشير التحويل القلبي إلى تطبيق متزامن لصدمة كهربائية على القلب في محاولة لإنهاء تسرع نظم. ويعتبر تزامن الصدمة مع المعقد QRS أمراً هاماً لأن التطبيق غير المناسب لصدمة كهربائية أثناء عود الاستقطاب البطيئى (أي

الإشعاعي في ذلك الموقع، وبالتالي إنهاء (استئصال) اضطراب النظم. يعتبر هذا الاستئصال فعالاً في إنهاء تسرعات النظم القلبي فوق البطينية الناجمة عن سبل لاحقة (متلازمة WPW) أو سبل ثانية في العقدة AV (انظر المناقشة لاحقاً). يصل معدل نجاح هذه العملية في شفاء اضطرابات النظم هذه إلى أعلى من 95%. ويبلغ معدل النجاح في استئصال الرفرفة الأذينية مقداراً أقل نوعاً ما (حوالي 90%). يترافق الاستئصال مع خطورة منخفضة نسبياً لحدوث الاختلاطات، حيث يحدث حصار AV كامل غير مقصود في أقل من 1% من الحالات. ولدى مرضى الرجفان الأذيني أو الفترة الأذينية الممتدة على محاولات التحويل القلبي أو السيطرة دوائياً على المعدل، يؤدي إحداث الحصار القلبي الكامل المحدث علاجياً عبر استئصال العقدة AV ومن ثم وضع ناظم خطى بطيني دائم إلى تقديم طريقة مميزة للسيطرة على المعدل البطيني. إن استئصال الـ VT بالمقنطرة يعتبر أكثر صعوبة من استئصال الـ SVT لكنه قد يكون أكثر فعالية في مرضى انتقائين. ويعتبر مرضى الـ VT أحادي الشكل مع غياب آفة قلبية بنيوية (أي VT مخرج البطين الأيمن، VT عودة دخول فرع الحزمة) مرشحين مناسبين. ويمكن توقع نسب نجاح تقارب 90% في هذه الحالات، في حين يكون من الصعب معالجة مرضى VT المرتبط باحتشاء قلبي سابق بواسطة الاستئصال. ويجب عدم محاولة هذه الطريقة إلا عندما يتظاهر المرضى بـ VT متزايد رغم المعالجة المضادة لاضطراب النظم.

تعتبر أجهزة التحويل القلبي-مزيلات الرجفان المزروعة الآلية automatic implantable cardioverter-defibrillator (AICD) هي مشابهة لناظم الخطى المضاد لتسرعات النظم، وتستخدم في معالجة تسرعات القلب البطينية، ومثل ناظم الخطى، يملك الـ AICD مولداً يتم دفعه في المنطقة الصدرية ويتصل إلى مسرى يتم وضعه عبر الوريد ويلتصق مع الشغاف القلبي. يقوم الجهاز بمراقبة معدل القلب، وليس شكلية QRS، ويقوم بتمييز تسرعات النظم بسبب كون أي نظم أسرع من المعدل المبرمج ضمن الجهاز. وبالتالي لا تستطيع الأجهزة الحديثة التمييز بين SVT مع استجابة بطينية سريعة (وتشمل تسرع القلب الجيبي) وبين VT. تملك معظم الـ AICDs استجابات علاجية محتملة عديدة لتحسس حادثة تسرع نظم. ويمكن إنهاء VT منخفض نسبياً بشكل ناجح عبر نظم خطى البطين على معدل أسرع (نظم الخطى المضاد للتسرع). وإذا لم يكن ذلك ناجحاً، يمكن للجهاز تطبيق شحنة كهربائية من 20-40 جول، والتي يمكن تكرارها عدة مرات مع تصعيد مستويات الطاقة في محاولة لإنهاء اضطراب النظم. وتملك العديد من الأجهزة الحديثة أيضاً إمكانات ناظم خطى في حالة حدوث ببطء نظم. تتبدل استطببات زرع AICD بشكل مستمر مع إظهار التجارب لتأثيراتها (أو غياب تأثيراتها) في حالات معينة، ويمكن لهذه المعالجة أن تقلل من نسبة الوفيات مقارنة مع المعالجة المضادة لاضطراب النظم لدى الناجين من VF أو VT غير مستقر هيموديناميكياً. كما أنها تقدم فائدة في معدل الوفيات لدى زمرة فرعية من المرضى ذوي نسبة الخطورة العالية لحدوث اضطراب نظم بعد احتشاء عضلة قلبية. كثيراً ما تكون المعالجة المضادة لاضطراب النظم ضرورية بعد زرع AICD من أجل خفض تواتر حوادث تسرعات النظم البطينية أو من أجل السيطرة على معدل SVTs بحيث يتم تقليل عدد الصدمات التي يتلقاها مريض من الجهاز. ومع أخذ فعالية الاستئصال بالتواتر الإشعاعي والـ AICDs بعين الاعتبار، تصبح المعالجة الجراحية لاضطرابات النظم نادرة جداً. وتستخدم أحياناً بعد فشل الاستئصال لدى مرضى سبل المجازات الإضافية. بالإضافة إلى ذلك، ولدى مرضى VT الممتد في سياق

مستوى الديجوكسين فوق العلاجي، حيث أن التحويل القلبي في سياق الانسمام بالديجوكسين يمكن أن يؤهب لحدوث اضطرابات نظم بطينية معقدة. ويعتبر التسكين الكافي أمراً هاماً ويمكن تحقيقه في الواقع بواسطة الإغطاء الوريدي للبنزوديازيبينات (مثل الميدازولام) أو عوامل التخدير قصير الأمد (البروبوفول). قد يحدث استئصال للعصارة المعدية بسبب أن المريض يكون غير قادر على حماية طريقه الهوائي خلال هذا النمط من التخدير، لذلك، يجب أن يكون المريض صائماً لفترة 6 ساعات على الأقل قبل إجراء هذه العملية. من الشائع حدوث بعض الجروح الجلدية الصغيرة في موضع تطبيق التيار الكهربائي. خاصة عند تطبيق عدة صدمات متعاقبة. وحتى عند اتباع التزامن المناسب، يمكن للتحويل القلبي أن يؤهب لحدوث VF، وهنا يجب اللجوء إلى إزالة رجفان سريع. عند مرضى الرجفان الأذيني، قد يحدث انصمام جهازي من خثرات أذينية بعد التحويل إلى النظم الجيبي الطبيعي. لذلك، من المهم لدى المرضى الخاضعين لتحويل قلبي انتقائي للرجفان الأذيني أن تتم معالجتهم أولاً بالمعالجة المضادة للتخثر بشكل كافٍ باستخدام الوارفارين لفترة 3 أسابيع على الأقل قبل 3 أسابيع بعد التحويل القلبي الكهربائي.

يتم تطبيق الصدمة الكهربائية عبر وسائد عريضة تطبق على صدر المريض. ويمكن ترتيب ذلك إما بواسطة وضع اثنين من الوسائد على جدار الصدر الأمامي (واحدة على الحافة القصية العلوية والأخرى على قمة القلب)، أو بواسطة تطبيق وسادة أمامياً على الحافة القصية العلوية اليمنى وتطبيق الأخرى خلفياً فوق المنطقة فوق الكتف اليسرى. إن التزليق باستخدام جل شاردى أو استخدام وسائد رقيقة شاردية يمكن أن يؤدي إلى تحسين التماس وينقص من حدوث الحروق. يمكن تحويل الرفرفة الأذينية بشكل متكرر إلى نظم جيبي طبيعي باستخدام صدمات منخفضة الطاقة (< 50 جول)، في حين أن الرجفان الأذيني كثيراً ما يتطلب طاقة أعلى (100-360 جول). يمكن تطبيق التحويل القلبي على الـ VT باستخدام صدمات منخفضة الطاقة (10-50 جول) في حين أن VF يحتاج دوماً لإزالة الرجفان باستخدام صدمات عالية الطاقة (أكثر أو تساوي 200 جول). وإذا كانت الصدمة الأولى غير ناجحة، يجب معايرة الطاقة للأعلى وتجربة عدة مواضع للوسائد قبل الاعتراف بالفشل. تقوم مزيلات الرجفان التقليدية بتطبيق نبضات كهربائية أحادية الطور، في حين أن هنالك أجهزة أحدث تطبق نبضات ثنائية الطور. وتحتاج هذه الأجهزة ثنائية الطور إلى طاقة أقل لتحقيق إنهاء ناجح لاضطراب النظم وتعتبر أكثر فعالية من الأجهزة أحادية الطور. هنالك العديد من تسرعات النظم التي تنكس بعد تحويل قلبي ناجح بدئي. وقد يساعد إعطاء دواء مضاد لاضطراب النظم إلى الحفاظ على النظم الجيبي لدى هؤلاء المرضى.

## الاستئصال بقنطرة التواتر الإشعاعي

### وأجهزة التحويل القلبي-مزيلات الرجفان المزروعة الآلية:

بسبب النكس المتكرر لتسرعات النظم رغم المعالجة الدوائية ويسبب خطورة الفترة قبيل اضطراب النظم في معظم الأدوية المضادة لاضطراب النظم، تم تطوير العديد من المقاربات غير الدوائية في التدبير المزمن لتسرعات النظم. يتضمن الاستئصال بقنطرة التواتر الإشعاعي radiofrequency catheter ablation تطبيق طاقة كهربائية بالتيار المتغير في مجال التواتر الإشعاعي إلى منطقة مختارة استراتيجياً من الشغاف القلبي. يمكن تمييز بؤرة مكونة لاضطراب النظم أو سبيل يسلكه اضطراب النظم دوماً (وضع خريطة)، ويمكن إحداث آفة مسببة للتواتر

إلى أقل من 40 ضربة/د. يتم تعصيب العقدة الجيبية بغزارة من قبل الجهاز العصبي الذاتي، حيث يزداد معدلها استجابةً للتحريض الودي وينخفض استجابةً للتحريض نظير الودي. ويمكن لهذه التأثيرات الذاتية أن تؤدي إلى تبدلات دورية في معدل القلب (تبدل <10٪) تسمى باضطراب نظم جيبى (الشكل 10-4). ويتزامن التبدل هنا مع الدورة التنفسية ويعكس التثبيط الانعكاسي التنفسي للمقوية المبهمة. مؤدياً إلى معدل قلبي أسرع. يعتبر اضطراب النظم الجيبى أقل شيوعاً لدى المرضى كبار السن نتيجة للتناقض المرتبط بالعمر في المقوية نظيرة الودية. وفي حالات نادرة يتجلى إحساس المريض عند طول أمد الحلقة (الفصلة بين موجتين P) بشكل توقف أو خفقان. هذا النظم يعتبر سليماً ولا يحتاج إلى معالجة نوعية.

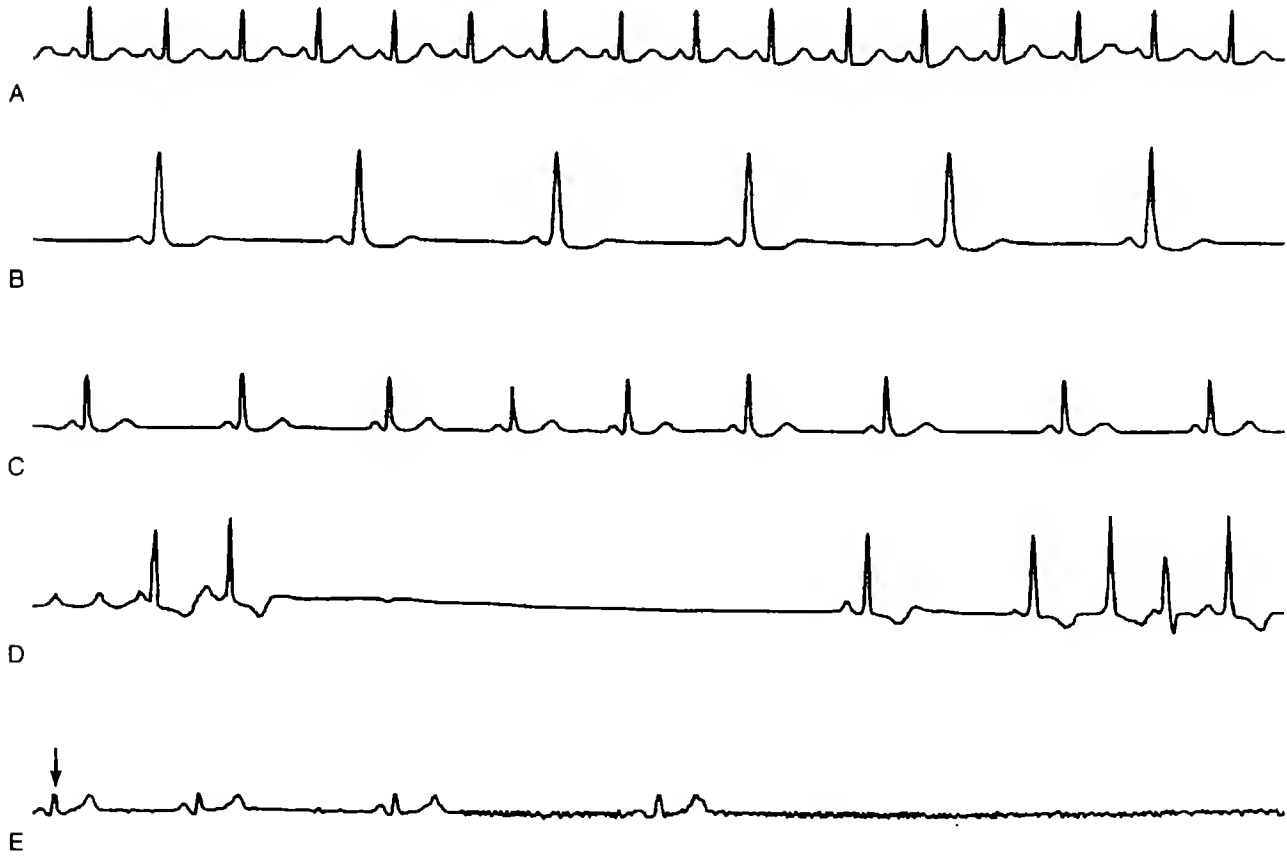
إن ما يسمى ناظم الخطى الأذيني المتقل wandering atrial pacemaker هو شكل متغير من اضطراب النظم الجيبى والذي ينحرف فيه ناظم الخطى المسيطر من العقدة الجيبية الأذينية إلى مواقع أذينية أو وصلية أخرى. يظهر على سطح ECG تبدلات في شكل

أم دم بطينية، يمكن أن يؤدي استئصال أم الدم إلى إنهاء اضطراب النظم، مع معدل نجاح يبلغ 70٪. وتحسين السيطرة الدوائية على اضطراب النظم لدى 20 ٪ آخرين.

### أنماط خاصة من اضطرابات النظم:

#### شذوذات النظم العقيدي الجيبى:

تتوضع العقدة الجيبية عالياً في الأذينة اليمنى، وتقوم بإزالة استقطاب الأذينية باتجاه أعلى-أسفل. مؤدية إلى ظهور موجة P على سطح ECG، والتي تكون إيجابية في الاتجاهات السفلية (II و III و aVF) وسلبية في الاتجاه aVR. يشير النظم الجيبى الطبيعي إلى نظم ينشأ من العقدة الجيبية ويملك معدل يتراوح بين 60-100 ضربة/د لدى الأشخاص البالغين المستيقظين. وتكون معدلات النظم الجيبى الطبيعي أعلى لدى الرضع والأطفال وأخفض خلال النوم. حيث ينخفض أحياناً



الشكل 10-4: شذوذات العقدة الجيبية. A= تسرع قلبي جيبى بمعدل 123 ضربة/د. يعتبر الانخفاض الرقيق للوصلة ST ظاهرة طبيعية مرتبطة بالمعدل. B= بطء قلب جيبى بمعدل 49 ضربة/د عند مريض يتناول الميتوبرولول. C= اضطراب نظم جيبى. يتبدل معدل القلب نتيجة لتبدلات في المقوية المبهمة مرتبطة بالتنفس. D= متلازمة العقدة الجيبية المريضة. رجفان أذيني شديد يتلو فترة عفوية طويلة من عدم الانقباض قبل استعادة النظم الجيبى (متلازمة "تسرع-بطء"). E= متلازمة فرط حساسية الجيب السباتي. يؤدي تمسيد الجيب السباتي الأيسر بلطف (السهام) إلى تباطؤ في المعدل الجيبى وبالتالي فترة طويلة من عدم الانقباض. يعود النظم الجيبى الطبيعي بعد توقف 6 ثواني (غير واضح هنا).

تسرع القلب الجيبي ما عدا في كونه يبدأ بشكل مفاجئ وبعد زوال استقطاب أذيني باكر. وهو يحدث عادة بمعدل 110-140 ضربة/دقيقة. ويمكن للمناورات التي تزيد المقوية المبهمة (مناورة فالسالفا، تمسيد الجيب السباتي) أن تنهي تسرع القلب. وتعتبر المعالجة المزمنة بالديجوكسين أو حاصرات بيتا، أو حاصرات آتية الكالسيوم مؤثرة عادة. كما أن الاستئصال بالتواتر الإشعاعي أو تعديل قسم من العقدة الجيبية قد يكون ضرورياً في الحالات المعقدة.

تستخدم معايير سوء وظيفة العقدة الجيبية *sinus node dysfunction* ومتلازمة العقدة الجيبية المريضة *sick sinus syndrome* في وصف العديد من الحالات التي تتميز بواحد أو أكثر من التظاهرات التالية: (1) توقفات جيبية، (2) بطء قلب جيبى مستمر، سواء نسبي أو مطلق، (3) شذوذات نقل داخل أذينية و/أو AV عقيدية، (4) SVTs (عادة رفرقة أو رجفان أذيني) مؤهبة لفترات بطء قلبي أو تتعرض بوجوده (متلازمات 'تسرع-بطء' أو 'بطء-تسرع')، (5) فشل نواظم الخطل خارج العقيدية في الاستجابة لتباطؤات القلب. وغالباً ما تكون متلازمة العقدة الجيبية المريضة (الشكل 10-4) نتيجة لتبدلات تنكسية في العقدة الجيبية وتتسارع باستخدام الأدوية الفعالة قلبياً مثل حاصرات بيتا وحاصرات آتية الكالسيوم والصنف III من الأدوية المضادة لاضطراب النظم. عادة ما تكون الأعراض متكررة وغالباً ما تعكس تسرع قلبي أو بطء قلبي. ويكون وضع ناظم خطى مستمر أمراً واجباً في حالات بطء القلب المرضية وقد يكون من الضروري السماح بالمعالجة الكافية لتسرع النظم بسبب أن جميع الأدوية الهادفة إلى السيطرة على تسرع القلب غالباً ما تؤهب لفترات من بطء القلب.

### اضطرابات النظم الأذيني:

تتجم المعقدات الأذينية الباكرة (*atrial premature complexes*) (APCs) عن حدوث شحنة باكراً من نواظم خطى قلبية غير جيبية وإنتاج موجات P على سطح ECG تختلف عن تلك الحادثة أثناء النظم الجيبي الطبيعي (الشكل 10-5). وحسب موضع نشوء الـ APC وتوقيتها تبعاً لفترة عصيان العقدة AV، يمكن لهذه المعقدات أن تترافق مع فاصلة PR طبيعية أو متقاصرة أو متطاوله أو قد تفشل في النقل إلى البطينين معاً (APC حاصر)، وهو السبب الأكثر شيوعاً للتوقف على سطح ECG. يمكن للـ APCs التي تنتقل إلى البطينات أن تحدث مركبات QRS طبيعية المظهر أو مركبات تنتقل بشكل شاذ ومنحرف، وذلك نتيجة حدوثها أثناء فترة عصيان جهاز هيس-بوركينج. وغالباً ما تكون هذه المركبات الشاذة من نمط حصار فرع الحزمة الأيمن بسبب طول فترة عصيان هذه الحزمة. وعند حدوث APC بشكل باكر كفاية، يمكن لموجة زوال الاستقطاب أن تؤدي إلى إعادة تضيق العقدة الجيبية الأذينية وسوف تؤدي إلى توقف غير معاوض، أي أن الفاصلة R-R التي تحيط بالـ APC سوف تكون أقل من ضعف الفاصلة R-R الطبيعية. لا تصل الـ APCs المتأخرة إلى العقدة الجيبية الأذينية قبل أن تزول عفواً وبالتالي يتبعها فترة توقف معاوض (الفاصلة R-R المحيطة بالـ APC تساوي ضعف الفاصلة R-R الطبيعية).

تحدث الـ APCs لدى مرضى في جميع الأعمار، مع أو بدون آفة قلبية مستتنة، رغم أن حدوثها يزداد في حالات قلبية (آفة دسامية تاجية، احتشاء عضلة قلبية، اعتلال عضلة قلبية) أو غير قلبية

الموجة P وتباطؤ دوري في معدل القلب مع تغلب نواظم خطى أبطأ. يعتبر هذا النظم تغيراً طبيعياً لدى الأشخاص الأصغر سناً، خاصة الرياضيين. ولا تكون المعالجة ضرورية عادة.

إن نظماً جيبياً ذو معدل يتجاوز 100 ضربة/د يشار إليه بتسرع قلبي جيبي (الشكل 10-4). و يكون هذا التسرع عادة إما متوسطاً بالكاتيكول أمين استجابة لحالة فيزيولوجية (الجهد، فقر الدم، هبوط الضغط، الألم، الحمى، الانسمام الدرقي) أو محدثاً بالأدوية عبر إعطاء محرضات أو مثبطات للمقوية المبهمة خارجية المنشأ (مماثلات بيتا، كاتيكول أمينات، تيوفيللين، كوكايين، كافين، أتروبين). خلال الجهد، يزداد معدل القلب بشكل متزايد حتى يصل إلى حد أقصى (يتحدد بالعمر) والذي يمكن توقعه نوعاً ما بالمعادلة 220 ضربة/د مطروحاً منه عمر المريض. وتتضمن معالجة تسرع القلب الجيبي علاج السبب المستبطن. وعندما يكون المريض عرضياً نتيجة لتسرع القلب، يمكن للعلاج بحاصر بيتا أن يكون فعالاً. إن معدل جيبياً لدى بالغ مستيقظ أقل من 60 ضربة /د يعتبر بطئاً جيبياً (الشكل 10-4). وهو شائع لدى البالغين الشباب، خاصة الرياضيين جيدي التدريب، ويحدث بشكل متكرر أثناء النوم. ينجم هذا الشذوذ عادة إما عن زيادة المقوية نظيرة الودية (و التي تتعرض بآفات معدية معوية أو بولية تناسلية. زيادة الضغط داخل القحف، احتشاء العضلة القلبية السفلي الحاد. زيادة الحساسية في مستقبلات الضغط السباتية) أو عن انخفاض المقوية الودية (كما في إعطاء حاصرات بيتا، قصور الدرق). إذا أدى بطء القلب إلى حدوث أعراض، نتيجة لهبوط الضغط أو أدى إلى تسرع نظم متواسطة ببطء القلب، تكون المعالجة مستطبة. يمكن للبطء القلبي المتواسط مبهمياً أن يستجيب للأتروبين. كما أن مماثل بيتا المسمى إيزوبروتيرينول يعتبر مفيداً أيضاً. ونادراً ما تكون هنالك ضرورة لاستخدام ناظم خطى صناعي مؤقت. لا توجد أدوية فعالة وأمنة في العلاج طويل الأمد لهذه الآفة. لذلك يكون وضع ناظم خطى دائم هو العلاج المفضل لدى مرضى بطء النظم الجيبي المرضي المزمن.

قد يحدث التوقف الجيبي إما نتيجة لفشل العقدة الجيبية في إصدار النبضة (توقف جيبى *sinus arrest*) أو نتيجة لفشل النبضة الناشئة في العقدة الجيبية في الانتشار في النسيج حوالي العقدة ونزع استقطاب الأذينية (حصار مخرج جيبى أذيني *sinoatrial block*). يتم تمييز هذه الشذوذات على سطح ECG بالغياب المفاجئ للموجة P المتوقعة. وفي حالة حصار المخرج الجيبي الأذيني، (اضطراب في النقل)، يكون أمد التوقف المتعلق بالموجة P الغائبة هو رقماً مضاعفاً للفاصلة P-P المعتادة. في حين أنه في حالة التوقف الجيبي (اضطراب تشكل النبضة) يكون أمد التوقف غير مرتبط بطول الدورة المعتادة. إن كلاً من فرط المقوية المبهمة ونقص التروية والاحتشاء وتليف العقدة الجيبية الأذينية والأدوية (الديجوكسين أو مضادات اضطرابات النظم) يمكن أن تساهم في حدوث التوقفات الجيبية. تعتبر المعالجة عادة غير ضرورية علاوة على تمييز وقلب العامل المسبب. وتعالج حالات التوقف العرضية بنفس طريقة علاج بطء القلب الجيبي المرضي.

إن اختلاف صفات التوصيل بين الخلايا في العقدة الجيبية والنسيج حول العقدي يؤمن البيئة المناسبة لحدوث تسرع القلب بعودة دخول العقدة الجيبية. يعتبر هذا الاضطراب مستولاً عن حوالي 10٪ من تسرعات القلب فوق البطينية وقد لا يكون بالإمكان تمييزه عن



الشكل 10-5: اضطرابات النظم الأذيني. A= نظم أذيني منتبذ هاجر. حيث تنقلب الموجات P في هذا الشريط من النظم ضمن الاتجاه II. مما يشير إلى بؤرة أذينية منخفضة منخفضة لاضطراب النظم هذا. B= انقباضات باكرة أذينية. حيث تنتقل الموجات P الباكرا (الأسهم) مع فاصلة PR أطول قليلاً. يتلو هذه المركبات الباكرا توقفات غير معارضة (راجع النص). C= تسرع أذيني متعدد البؤر يظهر نظم غير منتظم بشكل غير منتظم بمعدل يقارب 100 ضربة/د. مع ثلاث أشكال مختلفة للموجة P على الأقل (الأسهم) ودون نظم مستبطن مسيطر. D= الرجفان الأذيني. يكون النظم غير منتظم بشكل غير منتظم دون دلائل على فعالية كهربائية أذينية منظمة. يمكن لضربات المركب الواسع الحادثة أحياناً (الأسهم) أن تظهر مركبات بطينية باكرة أو مركبات فوق بطينية منتقلة بشكل شاذ. E= الرفرفة الأذينية. تشاهد موجات الرفرفة بشكل تموجات متميزة ومختلفة للخط القاعدي (نمط أسنان المنشار). ويبلغ معدل النقل 1/4، أي أربع موجات رفرفة لكل مركب QRS.

متزامنة. وتضمن الآفة الشريانية الإكليلية، والآفة الدسامية، وآفات اعتلال العضلة القلبية، والقلب الرئوي والآفة القلبية الولادية، وغالباً ما يكون من الصعب علاج هذا النمط من اضطراب النظم. وعندما يكون نتيجة للانسمام بالديجوكسين، يؤدي إيقاف الدواء أو المعالجة بأضداد نوعية للديجوكسين إلى زوال اضطراب النظم. أما إذا لم يكن نتيجة للانسمام بالديجوكسين، فتعتبر حاصرات بيتا وحاصرات أقتية الكالسيوم هي الركائز الأساسية في المعالجة، مع ترك أدوية الصنف I وIII من العناصر المضادة لاضطرابات النظم للاستخدام في الحالات المعقدة. يمكن للاستئصال بالقثطرة أن يؤدي إلى إنهاء اضطراب النظم هذا في حوالي 75-90% من الحالات.

يترافق تسرع القلب الأذيني متعدد البؤر multifocal atrial tachycardia مع نظم غير منتظم يتميز بوجود ثلاث أشكال مختلفة للموجة P أو أكثر، مع معدل قلب يبلغ حوالي 100 ضربة/د (الشكل 10-5C). يحدث هذا الاضطراب بشكل أكثر شيوعاً لدى مرضى مصابين بآفة رئوية مستبطنة، ويشاهد أيضاً في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد، أو نقص بوتاسيوم الدم، أو نقص مغنيزيوم الدم. ويمكن أن

(الانسمام الدرقي، آفة تنفسية). كما أن كلاً من التدخين والكحول والكافيين يمكن أن يؤهب للـ APCs. غالباً ما تكون لا عرضية ولا تحتاج إلى معالجة خاصة أكثر من معالجة السبب المستبطن أو تجنب المؤهبات. عادة ما تتظاهر الـ APCs العرضية بحدوث الخفقان أو الإحساس بضربات هاربة وغالباً ما يكون بالإمكان السيطرة عليها بحاصرات بيتا. يمكن لهذه الـ APCs أيضاً أن تشكل عاملاً مؤهباً لبدء تسرعات نظم مستمرة.

في تسرعات القلب الأذينية الهاجرة المنتبذة ectopic atrial tachycardias تنشأ موجة زوال الاستقطاب في موضع أذيني غير جيبى، وتحدث بمعدل يتراوح بين 120-240 ضربة/د، وقد تكون عجائبية أو مستمرة. إن الموضع المنتبذ الأكثر شيوعاً هو موقع منخفض في الأذينة اليمنى، ويؤدي إلى موجة P سلبية في الاتجاهات السفلية على سطح ECG (II وIII و aVF) (الشكل 10-5A). وفي أغلب الأحيان يكون التوصيل AV هو 1/1، لكن عندما يحدث تسرع أذيني مع حصار AV، يجب توقع وجود انسمام بالديجوكسين. غالباً ما تحدث تسرعات القلب الأذينية لدى مرضى مصابين بآفة قلبية

تشكل معالجة الرجفان الأذيني عملية ثلاثية: (1) السيطرة على معدل القلب، (2) منع الاختلاطات الخثارية المطلقة للصمات، (3) استعادة النظم الجيبي والمحافظة عليه. وتعتبر السيطرة على المعدل البطيني أمراً هاماً لعدة أسباب، حيث أن الأعراض والاختلاطات المسببة لقصور هيموديناميكي تعتبر شائعة أكثر في المعدلات البطينية الأسرع، وكما لاحظنا، يمكن أن تؤدي الاستجابة المسرعة للنظم إلى حدوث نقص التروية عند مرضى الآفة الشريانية الإكليلية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي معدل القلب غير المسيطر عليه إلى تطور سوء الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو حاصرات آتنية الكالسيوم. أحياناً يراجع المرضى برجفان أذيني ومعدل نبض بطيني بطيء نسبياً مع غياب أدوية مخفضة للنظم، ويعكس ذلك عادة آفة مستبطنة هامة تصيب جهاز التوصيل.

بسبب الوظيفة الميكانيكية غير الفعالة للأذينات خلال الرجفان، قد تحدث ركودة للدم، خاصة في الزوائد الأذينية، وتؤدي إلى تشكل خثرات وبالتالي حوادث خثارية مطلقة للصمات. بغياب المعالجة المضادة للتخثر، يترافق الرجفان الأذيني مع معدل خطورة 5-6% سنوياً للحوادث الصمية. ويكون معدل الخطورة هذا أعلى جداً في سياق آفة دسامية رئوية (<10%)، وتتضمن العوامل السريرية الأخرى التي تزيد من خطورة حدوث الحادثة الصمية عند مرضى الرجفان الأذيني كلاً من حدوث صمات سابقة والداء السكري وارتفاع الضغط وقصور القلب والعمر المتقدم، ولا يوجد اختلاف في معدل حدوث الصمة بين الرجفان الأذيني الانتيابي والمزمن. ومع أخذ هذه الحقيقة بعين الاعتبار، يجب أن يتم معالجة أي مريض مصاب برجفان أذيني مستمر أو متقطع (رغم المعالجة) والذي لا يملك مضاد استقلاب للمعالجة المضادة للتخثر بالوارفارين، من أجل الحفاظ على نسبة عالية للتعديل (INR) تتراوح بين 2.0-3.0.

تعتبر استعادة النظم الجيبي الطبيعي هي الطريقة الأفضل للسيطرة على معدل القلب والحد من خطورة الصمات الخثارية وتحقيق الحد الأعلى من الاستقرار الهيموديناميكي لدى مرضى الرجفان الأذيني. لكن لا يبدو أن هذه المقاربة تنقص من الوفيات لدى هؤلاء المرضى عند مقارنتها مع مقارنة السيطرة الدوائية على المعدل والمعالجة المضادة للخثرات دون استعادة النظم الجيبي. وفي الواقع، هنالك دراستان حديثتان تشيران إلى أن السيطرة على النظم يمكن أن تترافق مع زيادة خطورة الحوادث الجانبية عندما تقارن مع السيطرة على المعدل. عندما يترافق الرجفان الأذيني مع ضعف في الاستقرار الهيموديناميكي، يصبح التحويل القلبي الكهربائي ( باستخدام 100-360 جول) هو المعالجة المثلى. ولدى المرضى المستقرين هيموديناميكياً المصابين برجفان أذيني منذ فترة لا تتجاوز 48-72 ساعة، تكون خطورة الصمات الخثارية منخفضة ويمكن محاولة إجراء التحويل القلبي الكهربائي أو الكيميائي دون معالجة مضادة للتخثر. ويمكن لعناصر الصنف IA (الكوانيديين، البروكائين أميد، الديزوبيراميد) والصنف IC (البروبافينون، الفليكائيد) والصنف III (السوتالول والأميودارون) أن تكون مفيدة في استعادة النظم الجيبي وفي المعالجة المحافظة على هذا النظم طويلة الأمد، لكن يجب موازنة فوائد مثل هذه المعالجات مع خطورة الانسداد بمثل هذه العناصر، ويجب أخذ احتمالية الحفاظ على النظم الجيبي بعين الاعتبار. إن المرضى المصابين برجفان أذيني قديم (> 12 شهر) أو بأذينات كبيرة يكونون

يعتبر استخدام الأمينوفيللين عاملاً مؤهباً أيضاً، تتوجه المعالجة نحو الداء المستبطن. وقد يكون من الصعب السيطرة على النظم في اضطراب النظم هذا، إلا أن الفيراباميل كثيراً ما يكون فعالاً.

يعتبر الرجفان الأذيني *atrial fibrillation* الشكل الأكثر شيوعاً من أشكال تسرعات القلب فوق البطينية المستمرة (الشكل 10-5D). ويعتبر نتيجة للعديد من عرى عودة الدخول الجائلة باستمرار في كلتا الأذنتين، مؤدية إلى حدوث إزالة استقطاب أذيني مشوش جداً مع تقلص أذيني ناتج غير فعال، ونبضات مقذوفة من العقدة AV بمعدلات تتجاوز 400 ضربة/د. وبسبب الخواص النقلية للعقدة AV، يمكن أن يتم حصار العديد من هذه النبضات عند هذا المستوى. ويكون النظم البطيني الناتج غير منتظم بشكل غير منتظم بمعدلات تتراوح بين 120-170 ضربة/د. وفي المعدلات البطينية السريعة، قد يظهر النظم بأنه منتظم، إلا أن القياسات الدقيقة قد تكشف عدم الانتظام. ويشير وجود نظم بطيني منتظم بشكل حقيقي في سياق رجفان أذيني إلى تطور نظم وصلي أو بطيني، وكلاهما قد يكون انعكاساً للتسمم بالديجوكسين. قد يكون الرجفان الأذيني انتيابياً أو مزمنياً وقد يكون اضطراب النظم الوحيد الموجود أو جزءاً من اضطرابات نظم أكثر عمومية (متلازمة العقدة الجيبية المريضة)، يظهر على سطح ECG موجات (P)، ويشير الفحص السريري لمريض مصاب برجفان أذيني إلى تبدلات في شدة S1، ونظم قلبي غير منتظم، وغياب الموجات a على النبضان الوريدي الوداجي. وفي الفواصل R-R القصيرة جداً التي تحدث بشكل متقطع أثناء معدلات القلب السريعة، يؤدي وجود الحد الأدنى من الزمن للامتلاء الانبساطي وتناقص حجم الموجة الناتج إلى الفشل في إحداث نبض مجسوس. لذلك قد نجد عدم توافق بين معدل القلب المسموع ومعدل النبض المجسوس، مع كون المعدل المسموع انعكاساً أكثر دقة للمعدل البطيني الحقيقي.

يوجد علاقة واضحة بين الرجفان الأذيني والعمر، وتلاحظ زيادة حادة في نسبة الحدوث بعد العقد السابع من العمر. قد يحدث الرجفان الأذيني دون وجود شذوذ قلبي واضح، لكنه يكون أكثر شيوعاً في سياق آفة قلبية مستبطنة، وتتضمن آفة قلبية دسامية (خاصة رئوية)، وقصور القلب، والآفة القلبية بنقص التروية. ويعتبر ارتفاع الضغط الشرياني هو الآفة القلبية الوعائية الأكثر شيوعاً في التأهب لتطور رجفان أذيني. كذلك يمكن أن يؤدي كلاً من التهاب التامور والانسداد الدرقي والصمة الرئوية وذات الرئة وتناول الكحول الحاد المضطرب إلى التأهب لحدوث رجفان أذيني، كما أنه يحدث بعد الجراحة في حوالي ثلث المرضى الذين خضعوا لجراحة قلبية. غالباً ما يكون الرجفان الأذيني غير عرضي أو يترافق مع أعراض صغرى فقط مثل الخفقان. وفي المرضى المصابين بآفة شريانية إكليلية سادة، يمكن لمعدل القلب السريع المرافق لبداية الرجفان الأذيني أن يؤهب لحدوث نقص التروية. في حالة المرضى المصابين بتضييق أبهري أو تاجي أو لدى المرضى المعتمدين على المساهمة الأذينية في النتاج القلبي (مرضى ضخامة البطين الأيسر أو مرضى اعتلال العضلة القلبية التوسعي أو الضخامي)، يمكن أن يؤدي فقدان التقلصية الأذينية الفعالة عند بدء الرجفان الأذيني إلى انضغاط هيموديناميكي مميز. بالإضافة إلى ذلك، لدى مرضى سبل المجازة (انظر لاحقاً)، يمكن للرجفان الأذيني أن يؤدي إلى معدلات بطينية سريعة بشكل شديد مع فشل هيموديناميكي ناتج.



على المعدل البطيني بواسطة الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو حاصرات أقتية الكالسيوم. يمكن أن تؤدي عناصر الصنف IA إلى إبطاء معدل الرفرفة وتعزيز النقل العقيدي AV، مما يؤدي إلى نقل 1/1 للرفرفة مع معدلات بطينية سريعة جداً. يعتبر الاستئصال بالقثطرة بالتواتر الإشعاعي لحلقة الرفرفة بعودة الدخول فعالة جداً. وتؤدي إلى استعادة النظم الجببي لدى 90-95 % من المرضى.

### اضطرابات النظم العقيدي الأذيني البطيني (الوصلي):

عندما ينخفض المعدل القلبي الأذيني بشكل كافي، سوف تظهر العقدة AV للعيان كنظم خطي مسيطر عند معدل 40-60 ضربة/د. ويسمى ذلك نظم هروب وصلي *junctional escape rhythm* (الشكل 6-10 A وB). أحياناً يمكن لنظام الخطي الوصلي أن يتخطى بشكل غير مناسب ناظم الخطي الأذيني في ضربة واحدة (مركب وصلي باكر) أو لفترات مستمرة من الزمن بمعدلات 60-100 ضربة/د (نظم وصلي متسارع). أو بمعدلات أعلى من 100 ضربة/د (تسرع قلبي وصلي). تتسارع هذه النظم تدريجياً (أنماط نظم غير انتيائية) أو تحدث فجأة (أنماط نظم انتيائية). يظهر الـ ECG في أنماط النظم الوصلي هذه مركب QRS ضيق مماثل للـ QRS في النظم الجببي الطبيعي. وكثيراً ما تشاهد أدلة على نزح الاستقطاب الأذيني بالطريق الراجع. مع انقلاب موجة P يحدث إما مع وصلة PR قصيرة جداً أو فوراً بعد مركب QRS. تعتبر أنماط النظم هذه شائعة لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية السفلي أو بعد جراحة قلبية. ويجب أيضاً استبعاد الانسداد بالديجوكسين كسبب لها. ولا توجد ضرورة لتطبيق معالجة نوعية لهذه الأنماط من النظم القلبي.

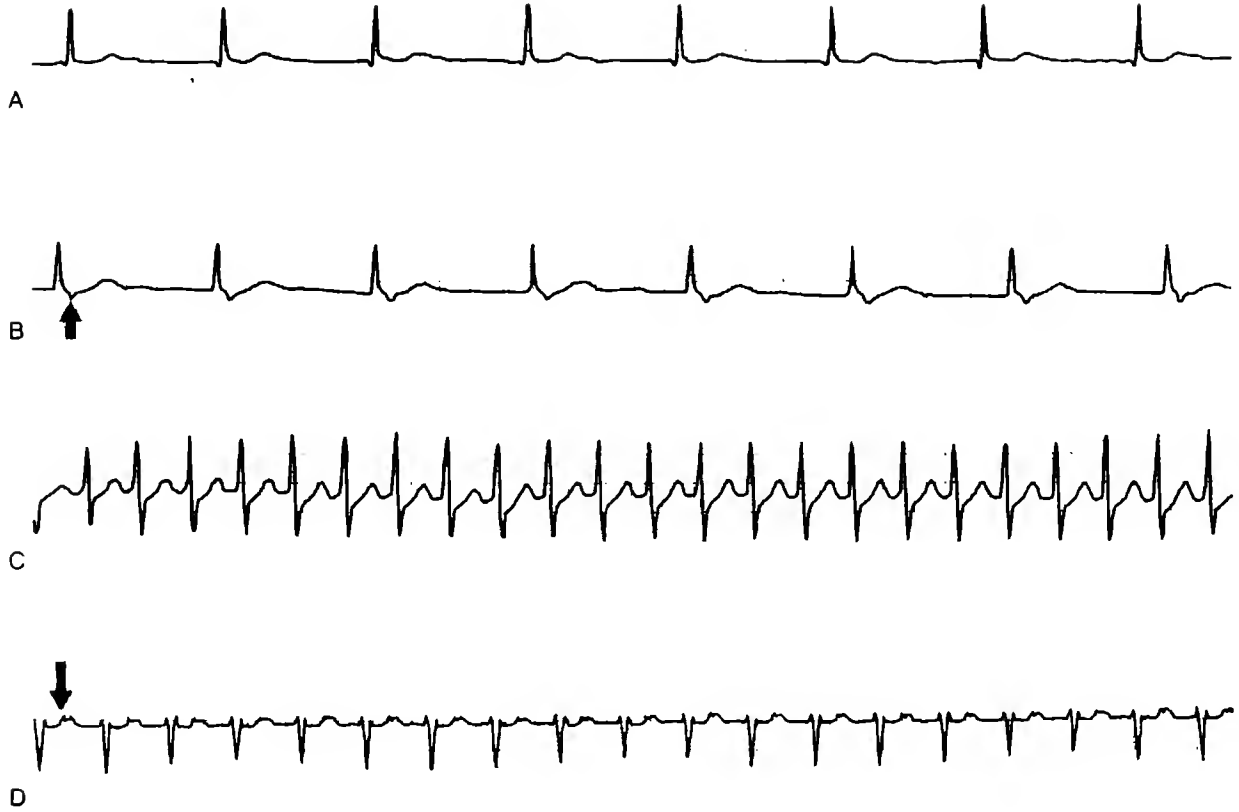
يعتبر تسرع القلب بعودة الدخول العقيدي (*AV nodal AV reentrant tachycardia*) النمط الأكثر شيوعاً للـ SVT الانتياي ويتميز ببدء وإنهاء مفاجئين لمركب QRS ضيق مع تسرع قلبي منتظم بمعدلات 150-250 ضربة/د (الشكل 6-10 C). قد يشاهد مركب QRS عريض إذا كان هنالك نقل شاذ في جهاز هيس-بوركينج. قد تحدث هذه الأنماط للنظم في أي عمر، وتكون أكثر حدوثاً نوعاً ما لدى النساء. وقد تحدث في غياب آفة قلبية عضوية، وقد تكون قصيرة الأمد أو مستمرة. وقد تسبب أعراض الخفقان والألم الصدري والزلة وما قبل الفشي. تعتبر AVNRT نتيجة لحلقة عودة دخول مجهرية تستخدم طريقتين متميزتين في العقدة AV. وتبدأ عادة بـ APC يدخل حلقة عودة الدخول ويستخدم الطريق البطي، بشكل الطرف المتقدم نحو الأمام والطريق السريع بشكل الطرف ذو الاتجاه الراجع. ويتم زوال استقطاب الأذينات والبطينات بشكل تلقائي كامل تقريباً، مع حدوث الموجة P بالطريق الراجع في القسم الانتهائي من المركب QRS أو في الشدة ST (تسرع قلبي قصير RP). وفي حالات نادرة (10٪)، تسافر حلقة عودة الدخول في الاتجاه المعاكس ويزول استقطاب البطينات قبل الأذينات، مما يؤدي إلى موجة P بالطريق الراجع تحدث بعد الموجة T (تسرع قلبي طويل RP). يمكن للمناورات المبهمة (تمسيد الجيب السباتي، مناورة فالسالفا، السعال) أن تنهي نوبة منها عبر إحداث زيادة عابرة في حصار العقدة AV. كما يؤدي الأدينوزين (6-12 ملغ وريدياً) إلى إنهاء النوبات في أكثر من 95٪ من الحالات ويعتبر المعالجة المثلى في حالة فشل المناورات المبهمة. وفي حالات نادرة، يكون التحويل القلبي بالتيار المباشر ضرورياً. ويعتبر الإبطاء الوريدي لكل من حاصرات بيتا أو الديجوكسين أو حاصرات أقتية الكالسيوم مؤثراً أيضاً بشكل شديد في المعالجة الحادة. كما تعتبر الأشكال الفموية

أقل احتمالاً للبقاء في النظم الجببي بغض النظر عن المعالجة المضادة لاضطرابات النظم. في حين أن المرضى المصابين برجفان أذيني منذ فترة تتجاوز 72 ساعة أو الذين تكون مدة اضطراب النظم لديهم غير معروفة، يكونون ذوي خطورة متزايدة لتطويع خثرات أذينية ويجب علاجهم بالسيطرة على المعدل وبالمعالجة المضادة للتخثر لفترة 3 أسابيع على الأقل قبل محاولة إجراء التحويل القلبي. هنالك طريقة بديلة يتم فيها إجراء تصوير للقلب بالأشعة فوق الصوتية عبر المري، فإذا لم تكن الخثرات الأذينية موجودة، يمكن إجراء التحويل القلبي بشكل آمن. يجب الاستمرار بالمعالجة المضادة للتخثر لفترة 3 أسابيع على الأقل بعد نجاح التحويل القلبي لأن التقلص الأذيني الفعال قد يتأخر في العودة.

في حالات نادرة، قد لا يكون بالإمكان السيطرة على المعدل البطيني بالوسائل الدوائية ويصبح من الضروري إجراء الاستئصال بالقثطرة للعقدة AV مع زرع ناظم خطي دائم من أجل تحقيق سيطرة كافية على معدل القلب. وفي الحالات المعقدة، قد تكون الجراحة كافية. وتتضمن هذه العملية المربكة إجراء آفات جراحية في الأذينات تعترض حلقات إعادة الدخول وقد تستعيد النظم الجببي لدى أكثر من 90٪ من المرضى. يمكن إجراء هذه العملية أيضاً بواسطة الاستئصال بالتواتر الإشعاعي في مختبر الـ EP.

في المرضى الشباب المصابين برجفان أذيني انتياي دون وجود آفة قلبية بنوية مستبطنة، غالباً ما ينشأ اضطراب النظم في بؤرة ضمن الأوردة الرئوية. وكثيراً ما يؤدي الاستئصال بالتواتر الإشعاعي لفوهات الأوردة الرئوية أو العزل الكهربائي للأوردة الرئوية عن الأذينة اليمنى إلى إلغاء اضطراب النظم، ويجب أخذه بعين الاعتبار في هذا السياق. تعتبر الرفرفة الأذينية *atrial flutter* نتيجة لحلقة إعادة دخول مجهرية تؤدي إلى إنتاج زوال استقطاب أذيني في معدل 250-350 ضربة/د (راجع الشكل 5-10 E). ويكون المعدل البطيني الأكثر شيوعاً حوالي 150 ضربة/د، نتيجة لحصار 1/2 في العقدة AV. قد تؤدي أشكال مختلفة من الحصار AV أو نمط وينكباخ من الحصار AV إلى إنتاج نمط غير منتظم من نزح الاستقطاب البطيني. وقد تحدث درجات أعلى من الحصار مع معدلات القلب البطينية البطيئة الناجمة عندما يكون هنالك آفة مستبطنة في جهاز التوصيل أو عند استخدام دواء حاصر للعقدة AV. وكما هو الأمر في الرجفان الأذيني، قد يكون هذا النظم غير عرضي، رغم أن الخفقان يكون شائع الحدوث. وفي المبدلات البطينية الأسرع، قد يحدث نقص تروية أو ضعف هيوموديناميكي. ويظهر ECG في الحالة النموذجية تموجات على الخط القاعدي مع نمط أسنان المنشار *sawtooth* في الاتجاهات السفلية (II وIII و aVF) ودون شدة سواء كهربائي بين موجات الرفرفة. ويمكن للمناورات المبهمة أن تزيد مؤقتاً من سوء الحصار AV وتجعل موجات الرفرفة أكثر وضوحاً.

قد تحدث الرفرفة الأذينية لدى المرضى المصابين وغير المصابين بآفة قلبية بنوية وقد يؤهب لها كل من الانسداد الدرقي والتهاب التامور وتناول الكحول. يتم تطبيق نفس الاعتبارات الملاحظة سابقة في الرجفان الأذيني في تدبير الرفرفة الأذينية، رغم أن السيطرة على المعدل تكون أكثر صعوبة في الرفرفة الأذينية وتكون خطورة حدوث الصمات الخثرية منخفضة نوعاً ما. وعند استخدام التحويل القلبي الكهربائي، غالباً ما تكون الصدمات منخفضة الطاقة نسبياً مؤثرة (25-50 جول). وعند استخدام عناصر الصنف IA من الأدوية المضادة لاضطراب النظم في قلب الرفرفة الأذينية إلى نظم جببي، يكون من الواجب السيطرة أولاً



الشكل 10-6: اضطرابات النظم العقيدي الأذيني البطيني (AV). A = نظم هروب وصلي عند معدل 58 ضربة/د لدى شخص عولج بالديجوكسين والميتوبولول من أجل السيطرة على الرجفان الأذيني المستبطن لديه (تنظيم الرجفان الأذيني). B = نظم هروب وصلي عند معدل 50 ضربة/د يظهر موجات P بالطريق الراجع بعد كل مركب QRS (السم). C = تسرع قلب بعودة الدخول عقيدي AV عند معدل 185 ضربة/د. تختفي الموجات P بالطريق الراجع ضمن المركب QRS. D = تسرع قلب بعودة الدخول AV سوي الاتجاه عند معدل 146 ضربة/د لدى مريض مصاب بمتلازمة وولف باركنسون وايت. تشاهد الموجات P بالطريق الراجع بوضوح تبدل من شكل الموجة الطبيعية (السم).

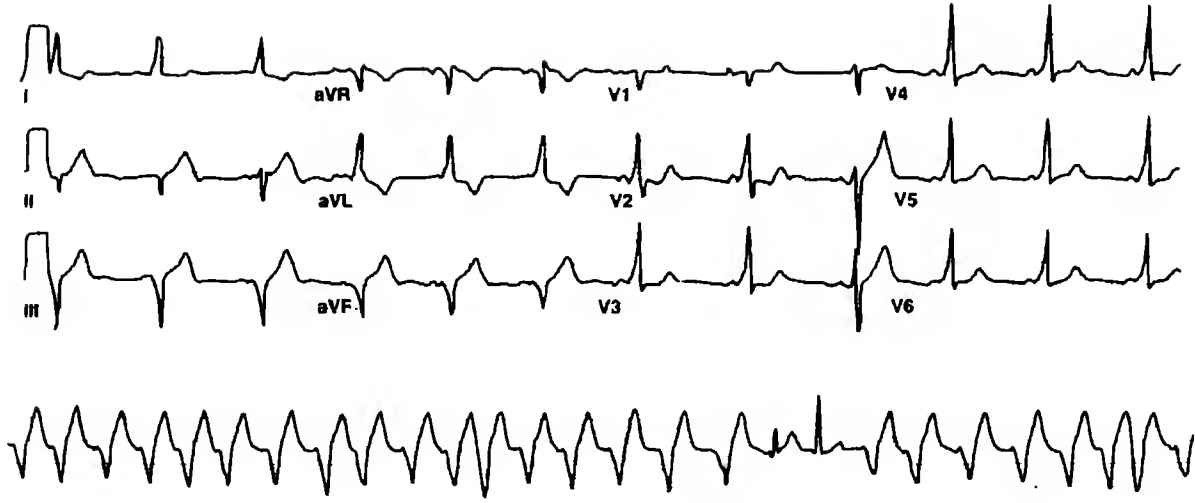
الصفات البيئية المناسبة لحدوث تسرعات النبض بعودة الدخول العيانية باستخدام سبيل المجازة كطرف أول من حلقة عودة الدخول واستخدام العقدة AV كطرف ثاني لها. تشكل متلازمة WPW الطريق الإضافي الأكثر شيوعاً وتتجم عن الوصل المباشر من النسيج الأذيني إلى العضلية القلبية البطينية (الشكل 10-7). وتكون الطرائق الأخرى أقل حدوثاً وقد تصل النسيج الأذيني مباشرة مع جهاز هيس-بوركنج (الطريق الأذينية العقيدية أو Lown-Ganong-Levine). إن الغالبية العظمى من مرضى السبل المجازة يملكون قلباً طبيعياً من الناحية التشريحية، رغم وجود تزايد في نسبة حدوث الطرائق الإضافية لدى المرضى المصابين بتشوه أبستاتين في الدسام مثلث الشرف.

عندما يقوم سبيل المجازة في متلازمة WPW بالنقل حسب الاتجاه للأمام، قد يحدث قبيل استثارة للبطينات، أي يتم نقل نزع استقطاب أذيني إلى البطينات بسرعة أكبر عبر السبيل المجازة من السرعة عبر العقدة AV وتؤدي إلى فاصلة PR قصيرة ( $< 0.12$  ميلي ثانية). يتم نزع استقطاب المنطقة من البطين في موضع السبيل المجازة بشكل أكبر، قبل إزالة استقطاب بقية البطين بواسطة طرق النقل المعتادة.

لها فعالة في المعالجة المزمنة. تعتبر عناصر الصنف 1A وIC وIII من الأدوية المضادة لاضطراب النظم مفيدة في الحالات المقاومة. ويمكن أن يؤدي تطبيق الاستئصال بالقطرة بالتواتر الإشعاعي على طرف واحد من حلقة عودة الدخول إلى شفاء AVNRT لدى أكثر من 90% من الحالات، مع نسبة خطورة منخفضة لتحرير حدوث حصار القلب التام ( $< 2\%$ ) وضرورة استخدام ناظم خطى دائم.

### اضطرابات النظم في التبادل الأذيني البطيني:

في الحالة الطبيعية، تشكل العقدة AV الطريق الوحيد الذي يسمح لموجة زوال الاستقطاب بالانتقال من الأذينات إلى البطينات. لكن قد يكون هنالك شرائط شاذة من النسيج (طرائق إضافية أو سبل مجازة) والتي تشكل طرق نقل إضافية. وتختلف صفات النقل لهذه المجازات عن صفات النقل في العقدة AV، بأنها يمكن أن تنقل بمعدلات سرعة عالية جداً دون تطوير حصار للنقل (أي أنها لا تظهر صفة النقل المتناقص التي يبيدها النسيج الوصلي الطبيعي). يمكن لسبل المجازات أن تنقل في اتجاه واحد فقط أو تكون ثنائية الاتجاه. وتؤمن هذه



الشكل 10-7: متلازمة وولف-باركنسون-وايت (WPW). يشير القم العلوي إلى تخطيط قلب ذو 12 اتجاه لدى مريض مصاب بـ WPW. ويظهر فاصل PR قصيرة وتباطؤ الموجة للأعلى في المركب QRS في عدة اتجاهات (موجات دلتا). يشير القم السفلي إلى رجفان أذيني سريع لدى مريض مصاب بـ WPW. إن عدم انتظام أطوال الحلقات ومركبات QRS العريضة المرافقة لمركبات QRS طبيعية، والمعدل السريع جداً يشير إلى تشخيص الرجفان الأذيني بوجود سبيل مجازة أذينية بطينية.

في هذه الحالة إلى تباطؤ النقل عبر العقدة AV مع ما ينتج عن ذلك من تفضيل استثارة البطينات عبر النقل الـ AV الإضافي. وتكون المعدلات البطينية السريعة جداً محتملة هنا وقد تذهب إلى فشل هيموديناميكي وموت مفاجئ.

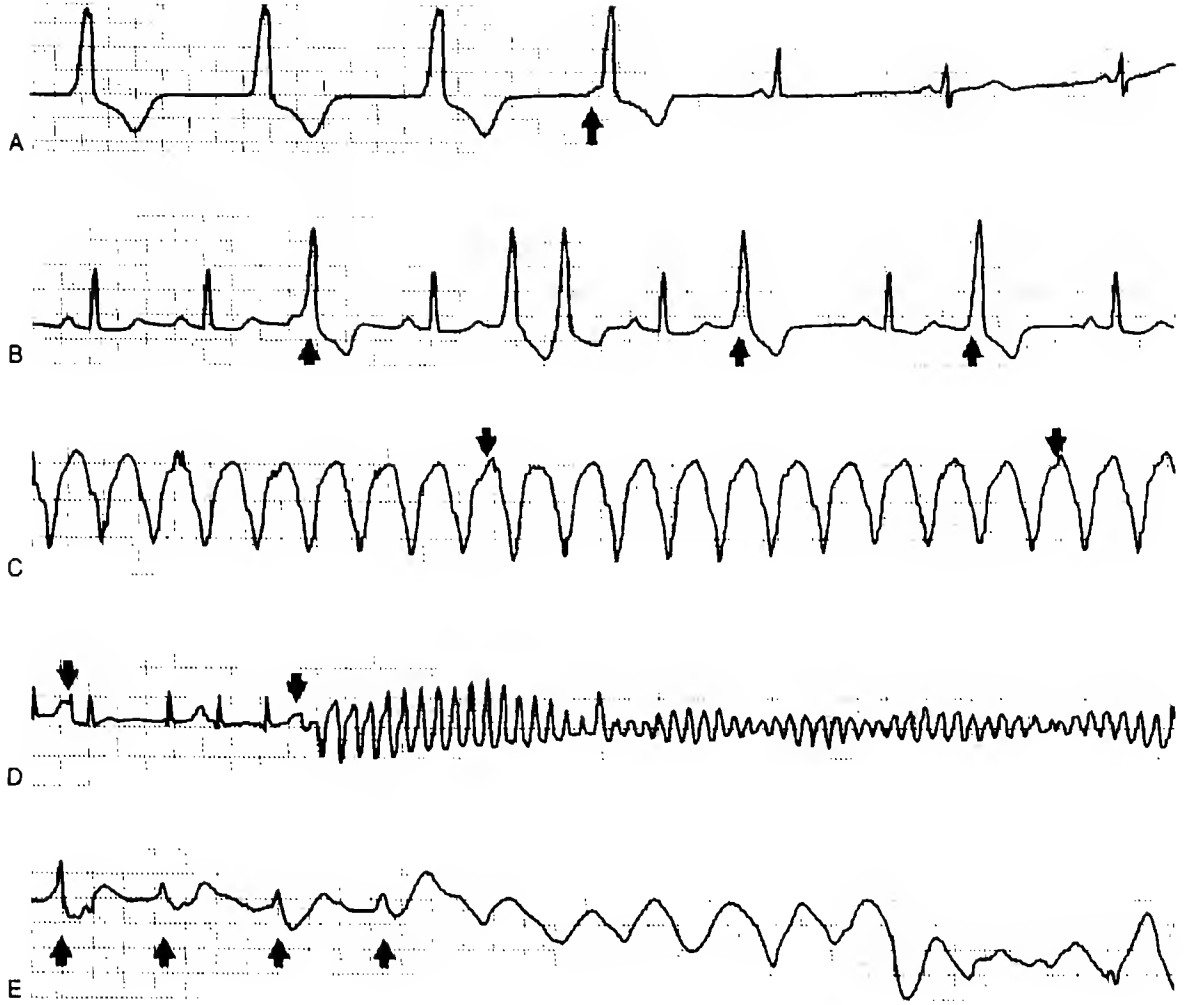
عند ملاحظة موجة دلتا على الـ ECG لدى مريض ما دون وجود أعراض، لا تكون هنالك ضرورة لأية معالجة. ولدى مرضى النوب المتكررة من AVRT، يمكن للمعالجة المزمنة الدوائية بواسطة الأدوية التي إما تبطل النقل في العقدة AV (الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات أقتية الكالسيوم) أو تزيد من فترة العصيان في السبيل الإضافية (عناصر الصنف IA و IC و III من الأدوية المضادة لاضطرابات النظم) أن تكون فعالة. ويعتبر الإعطاء الوريدي للبروكائين أميد هو العلاج المثالي من أجل السيطرة الجيدة على معدل الرجفان الأذيني أو الرفرفة الأذينية لدى مرضى السبيل المجازة. ويجب اللجوء إلى التحويل القلبي الكهربائي في فترة باكراً لدى هؤلاء المرضى. ويعتبر الاستئصال بالقثطرة بالتواتر الإشعاعي للطريق الإضافية هو العلاج المثالي للمرضى العرضيين ويملك نسبة نجاح تتجاوز 95%.

### شذوذات النظم البطيني:

تتجم المركبات البطينية الباكراً *ventricular premature complexes (VPCs)* عن إزالة الاستقطاب العضوي للعضلية القلبية البطينية. ويكون الناتج هو مركب QRS عريض (< 120 ميلي ثانية) ذو شكل شاذ ويحدث أبكر من المتوقع. كما أن طور إعادة الاستقطاب يكون أيضاً شاذاً ويؤدي إلى تبدلات في الشدة ST والموجة T تتوجه عكس الانحراف الرئيسي في المركب QRS. يمكن لموجة زوال الاستقطاب أن تنتقل بالطريق الراجع عبر العقدة AV. وتزيل استقطاب الأذينات، وتؤدي إلى موجة P بالطريق الراجع على سطح الـ ECG. في العادة، لاتصل موجة زوال الاستقطاب هذه إلى العقدة الجيبية الأذينية قبل

ويكون الـ QRS الناتج هو اندماج مركب ينشأ من تفعيل البطينات عبر سبيلين منفصلين. وتتحدد شدة قبيل الاستثارة بالصفات الوصلية لسبيل النقل، فكلما تباطأ النقل العقدي AV، كلما خضع قسم أكبر من البطين لقبيل استثارة من خلال الانتقال للأسفل عبر السبيل المجازة. ومع 'تظاهر' طريق إضافية، يمكن تمييز قبيل الاستثارة على سطح الـ ECG بتباطؤ القسم البطني من مركب QRS (موجة دلتا) ويعتبر مشخفاً لمتلازمة WPW. قد يتوضع السبيل المجازة في مواضع مختلفة في الجانب الأيسر أو الأيمن من القلب، مما يؤدي إلى تظاهرات مختلفة على الـ ECG. أحياناً، لا يكون بإمكان الطريق الإضافية النقل باتجاه الأمام، وبالتالي لا يحدث قبيل استثارة بطينية ولا يكون هنالك دليل لسبيل المجازة على سطح الـ ECG (طريق إضافية محجوبة).

إن اضطراب النظم الأكثر شيوعاً في متلازمة WPW هو *AVRT* *سوي الاتجاه orthodromic* والتي يتم استخدام العقدة AV فيه كطرف الاتجاه للأمام في الحلقة وسبيل المجازة كطرف الاتجاه الراجع. يؤدي ذلك إلى إنتاج مركب QRS ضيق على سطح الـ ECG. ما لم يكن هنالك نقل شاذ، يمكن ملاحظة موجة P بالاتجاه الراجع، وتترافق عادة مع فاصلة RP قصيرة. وبشكل أقل شيوعاً، قد يحدث AVRT متعاكس التوصيل *antidromic* والذي يستخدم الطريق الإضافية كطرف الاتجاه للأمام والعقدة AV كطرف الاتجاه الراجع. ويؤدي ذلك إلى حدوث قبيل استثارة كامل في البطينات مع مركب QRS عريض شاذ على الـ ECG. وحيث أن العقدة AV تشكل مكوناً مهماً في كلا شكلي الـ AVRT، يؤدي الحصار المؤقت للعقدة AV عبر المناورات البهيمية أو الأدوية إلى قطع الحلقة وإنهاء تسرعات النظم. يزداد حدوث تسرعات النظم الأذينية (مثل الرجفان أو الرفرفة الأذينية) لدى مرضى السبيل المجازة. وعندما تحدث اضطرابات النظم هذه، تكون الأدوية الحاصرة للعقدة AV مضادة استقطاب، حيث يؤدي استخدام الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو حاصرات أقتية الكالسيوم



الشكل 10-8: شذوذات النظم البطيني. A= النظم البطيني الذاتي. يوجد بطن قلب جيبي وسمح بهروب نظم بطيني ذاتي عند معدل مشابه لمعدل العقدة الجيبية. يسبق المركب الرابع بموجة P. والـ QRS الناتج يكون ضيقاً بشكل خفيف من ذلك الذي يسبقه نتيجة للاندماج الجزئي للنبضات البطينية وفوق البطينية. كذلك يعتبر الـ QRS التالي مركباً مندمجاً. ويعود بعده بطن القلب الجيبي مع نقل أذيني بطيني AV طبيعي. B= مركبات بطينية باكراً متعددة (الأسهم). تتلو ضربات المركبات العريضة توقف معاوض كامل (راجع النص). ويعكس المركب الخامس والسادس زوجاً بطينياً. C= تسرع قلب بطيني أحادي الشكل عند معدل 200 ضربة/د. يكون المركب QRS عريضاً وتظهر الموجات P بأنها تبدل أحياناً من شكلية QRS (الأسهم). ما يعكس الافتراق الأذيني البطيني. D= تسرع القلب البطيني متعدد الأشكال (torsades de pointes). (ملاحظة: شريط النظم هو بنصف السرعة العادية). هنالك تطاول QT. وتظهر عدة مركبات QRS عند قمة الموجات P التي تسبقها (الأسهم). مع ما ينتج عنه من إحداث تسرع قلب عريض المركب يبدو أنه يدور حول الخط القاعدي. E= رجفان بطيني. في البدء، يوجد نظم "نزعي" (الأسهم) لكنه ينقلب إلى رجفان بطيني. يكون الخط القاعدي غير منتظم دون دلائل على وجود فعالية كهربائية بطينية منظمة.

المظهر (متعددة الأشكال). غالباً ما توجد علاقة ثابتة بين VPCs ومركب الـ QRS السابق. وعندما تتبدل هذه العلاقة، تشير إلى وجود بؤرة بطينية زال استقطابها بمعدل مستقل عن العقدة الجيبية، هذا ما يسمى البؤرة جانب الانقباضية.

تحدث الـ VPCs بتواتر متزايد عند وجود آفة قلبية مستبطنة (داء شرياني إكليلي، اعتلال عضلة قلبية، انسداد دسام تاجي)، ومع العمر المتقدم والشذوذات الاستقلابية (مثل نقص بوتاسيوم الدم، وفرط بوتاسيوم الدم، ونقص الأكسجة)، والانتان، ونقص تروية العضلة القلبية الحاد والشدة العاطفية ومع الاستخدام الزائد للكافيين أو التبغ

زوالها عفوياً، وبالتالي لا يتأثر المعدل الجيبي. لذلك يتلو معظم الـ VPCs فترة توقف معاوض كامل، وبالتالي تكون الفاصلة R-R المحيطة بالـ VPC ضعفي الفاصلة الـ R-R الطبيعية (الشكل 10-8 B). أحياناً، يمكن أن يحدث VPC دون أن يؤثر على المعدل البطيني أو الجيبي المستبطن (VPC مقحم). قد يحدث الـ VPCs بشكل تقلصات مفردة، أو ضمن أزواج (زوجاً بطينياً) أو ضمن مجموعات من ثلاث ضربات أو أكثر (VT). ويمكن أن تحدث بين كل مركبين (النظم التوأمي البطيني)، وبعد كل ثالث مركب (النظم الثلاثي البطيني)، وهكذا. كذلك يمكن أن تحدث بشكل واحد (أحادية الشكل) أو تختلف في

الجدول 10-7: المظاهر التي تميز الـ VT عن SVT مع شذوذ

| الميزات   | الاستخدام   |
|---|-------------|
| ميزات مساعدة:   |             |
| موجات cannon في النبضان الوريدي الوداجي   | تقترح VT    |
| قصة CAD   | تقترح VT    |
| أول اضطراب نظم بعد AMI  | تقترح VT    |
| مدة QRS > 0.16 ثانية  | تقترح VT    |
| انحراف المحور عن الخط القاعدي   | تقترح VT    |
| QRS أثناء تسرع القلب مماثلة لـ QRS أثناء النظم الجيبي   | تقترح SVT   |
| انسجام QRS إيجابي   | تقترح VT    |
| وجود افتراق AV، ضربات قبض، أو ضربات مندمجة  | مشخصة لـ VT |
| إنهاء اضطراب النظم بالأدوية   | تقترح SVT   |
| ميزات غير مساعدة:   |             |
| أعراض موجودة  |             |
| ضغط الدم  |             |
| معدل القلب  |             |
| غياب الافتراق AV  |             |
| AMI = احتشاء عضلة قلبية حاد، AV = أذيني بطيني، CAD = آفة شريانية إكليلية، SVT = تسرع قلبي فوق بطيني، VT = تسرع قلبي بطيني |             |

حيث أن وجود افتراق AV أو ضربات قبض أو مركبات مندمجة يعتبر مشخصاً لـ VT. لكن غياب هذه الميزات لا يعتبر مفيداً، حيث أنها تكون موجودة عند 50 % فقط من المرضى. كما أن التسرع القلبي عريض المركب الذي يحدث في سياق نقص تروية أو لدى مريض معروف بإصابته بآفة قلبية بنقص التروية يعتبر VT في أكثر من 90% من الحالات. لا يمكن استخدام معدل القلب والضغط الدموي ووجود أو غياب الأعراض في تمييز هذه الحالات من اضطرابات النظم، في حين أن موجات cannon متقطعة في النبضان الوريدي الوداجي تقترح وجود VT. عند حدوث مركب QRS شاذ لدى مريض ذو نظم جيبي طبيعي وكان مركب الـ QRS أثناء التسرع مماثلاً له، يكون النظم SVT على الأغلب. قد يفيد الأدينوزين في تحديد السببية، حيث أنه في الـ SVT، يؤدي حصار العقدة AV المحرض بالأدينوزين إلى إظهار الفعالية الأذينية وقد يؤدي إلى إنهاء اضطراب النظم، في حين أنه غالباً ما لا يكون هنالك أي تأثير للأدينوزين على الـ VT. يجب عدم استخدام الفيراباميل كاختبار تشخيصي على الإطلاق لأنه قد يذهب لحدوث VF إذا كان النظم البدئي هو VT. يشير الجدول 10-7 إلى الميزات التي قد تفيد في تمييز اضطرابات النظم هذه عن بعضها البعض.

يحدث الـ VT بشكل أكثر تكراراً لدى مرضى مصابين بآفة قلبية مستبطنة، تشمل نقص التروية الحاد، واحتشاء سابق مع تشكل ندبة، واعتلال عضلة قلبية احتقاني، وسوء تصنع بطين أيمن، وآفة قلبية ضخامية. وتتضمن الآلية عادة عودة دخول في النسيج العضلي القلبي البطيني، لكنه قد ينشأ أيضاً في جزء مصاب من الجهاز الناقل (عودة دخول فرع الحزمة). يمكن أيضاً لبعض الشذوذات الاستقلابية (مثل فرط بوتاسيوم الدم ونقص الأكسجة) وبعض الأدوية (وتشمل

أو الكحول، وغالباً ما تكون غير عرضية، إلا أنها قد تنتج الخفقان وفي حالات نادرة هبوط الضغط، وغياب آفة قلبية مستبطنة. لا يمتلك الـ VPCs أية أهمية إنذارية على الأغلب، في حين أنه عند وجود آفة قلبية (خاصة داء نقص تروية قلبية) يشير الـ VPCs إلى زيادة نسبة خطورة الموت القلبي. إلا أن كبت الـ VPCs بواسطة الأدوية المضادة لاضطرابات النظم لا يبدو أنه يحسن نسبة الوفاة. بل يمكن في الواقع أن يترافق مع ازدياد حالات الموت القلبي. وبالتالي، يجب علاج الـ VPCs فقط من أجل السيطرة على الأعراض. وقد تكون حاصرات بيتا فعالة في هذا المجال، رغم أن عناصر الصنف IA أو الصنف III قد تكون ضرورية أحياناً.

عندما تفشل نواظم الخطى البدئية أو يتم حصار نقل النبضة الأذينية إلى البطينات (انظر لاحقاً)، يكتسب النسيج العضلي القلبي البطيني وظيفة ناظم خطى، ويكون نظم الهروب البطيني الناتج عادة ضمن معدل 30-40 ضربة/د، لكنه قد يكون أسرع ليصل إلى معدل 60-100 ضربة/د (نظم بطيني ذاتي متسارع AIVR) (الشكل 10-10 A8). ويجب عدم كبح نظم الهروب هذا، لأنه يمكن أن يمثل الفعالية النازمة للخطى الوحيدة المتبقية لدى المريض. يمكن أن يحدث الـ AIVR أيضاً إذا ارتفعت ذاتية البطينات بشكل غير طبيعي بحيث تغلب على معدل ناظم الخطى الطبيعي بالرغم من نشوء النبضة الطبيعية وانتقالها. وكثيراً ما يلاحظ ذلك بعد معالجة إعادة إرواء ناجحة لاحتشاء عضلة قلبية حاد ولا يتطلب معالجة نوعية ما لم تكن الأعراض موجودة.

يعرف تسرع القلب البطيني *ventricular tachycardia* بأنه حدوث ثلاث أو أكثر من إزالة الاستقطاب البطيني المتعاقب على معدل أكبر من 100 ضربة/د. وتكون مركبات الـ QRS الناتجة على سطح الـ ECG شاذة، كما وصفت سابقاً في الـ VPCs، وقد تكون أحادية الشكل أو عديدة الأشكال (الشكل 10-8 C و D). قد نجد دلائل على فعالية أذينية مستقلة (افتراق أذيني بطيني AV dissociation)، لكن، عند وجود نقل بالطريق الراجع للأذينات، يكون الافتراق الأذيني البطيني غير موجود، أحياناً. يمكن أن يتم نقل نزع استقطاب جيبي طبيعي إلى البطينات قبل حدوث نزع الاستقطاب البطيني المرضي ويؤدي إلى مركب QRS يبدو طبيعياً (ضربة قبض capture beat). وإذا وصل زوال الاستقطاب الأذيني إلى البطينات بشكل تلقائي مع زوال الاستقطاب البطيني العفوي، يمكن أن ينجم عنه مركب مندمج. تعتبر هذه الشذوذات واسمات مرضية لـ VT. وعندما يستمر الـ VT لأكثر من 30 ثانية أو يحتاج إلى إنهاء بسبب عدم الاستقرار الهيموديناميكي، يعتبر مستمراً، في حين أنه إذا استمر لأقل من 30 ثانية، يعتبر غير مستمر.

عندما يحدث تسرع بطيني عريض المركب، من المهم تحديد فيما إذا كان VT أو SVT مع شذوذ، حيث أن التطبيقات العلاجية والإنذارية تختلف بشكل واضح. عندما يترافق SVT مع مركب QRS ضيق، يكون التشخيص سهلاً. عندما يحدث SVT في سياق حصار فرع حزمة موجود سابقاً، أو ينتقل بشكل شاذ نتيجة للحصار المتعلق بالمعدل في جهاز هيس-بوركينج، أو ينتقل عبر طريق إضافية، يكون مركب الـ QRS الناجم عريضاً وقد يكون من الصعب تمييزه عن VT. هنالك عدة عوامل يمكن أن تفيد في وضع هذا التمييز.

هيموديناميكياً. في حين أن الرجفان البطيني *ventricular fibrillation* هو نظم بطيني مشوش غير منظم يؤدي إلى تقلص بطيني غير فعال. وفشل هيموديناميكي سريع والموت إذا لم يتم إنقاؤه فوراً (الشكل 10-8 E). ويتميز على ECG بأنه تموجات مشوشة عن الخط القاعدي دون تمييز لمركبات QRS أو شذفات ST أو موجات T. وقد يحدث في سياق نقص التروية والشذوذات الاستقلابية والانسمام الدوائي، وقد ينشأ من VT. عفوياً أو بعد محاولات تحويل قلبي. وتبرز الحاجة السريعة هنا إلى تطبيق 200-360 جول من صدمة تيار مباشر غير متزامن في جميع الحالات وفوراً. وقد نحتاج إلى عدة صدمات لإنهاء اضطراب النظم هذا. كما أن المعالجة المتزامنة للأسباب المؤهبة تعتبر أساسية. وحالما يتم إنهاء هذا النظم بنجاح، يجب البدء بإعطاء دواء مضاد لاضطراب النظم وريدياً من أجل منع حدوث النكس. وإذا كان الـ VF نتيجة لسبب حاد عكوس، لا نحتاج إلى معالجة نوعية. لكن إذا كان الـ VF يحدث كنتيجة لآفة قلبية مستبطنة مثبتة، يستطب زرع AICD.

### حصار القلب:

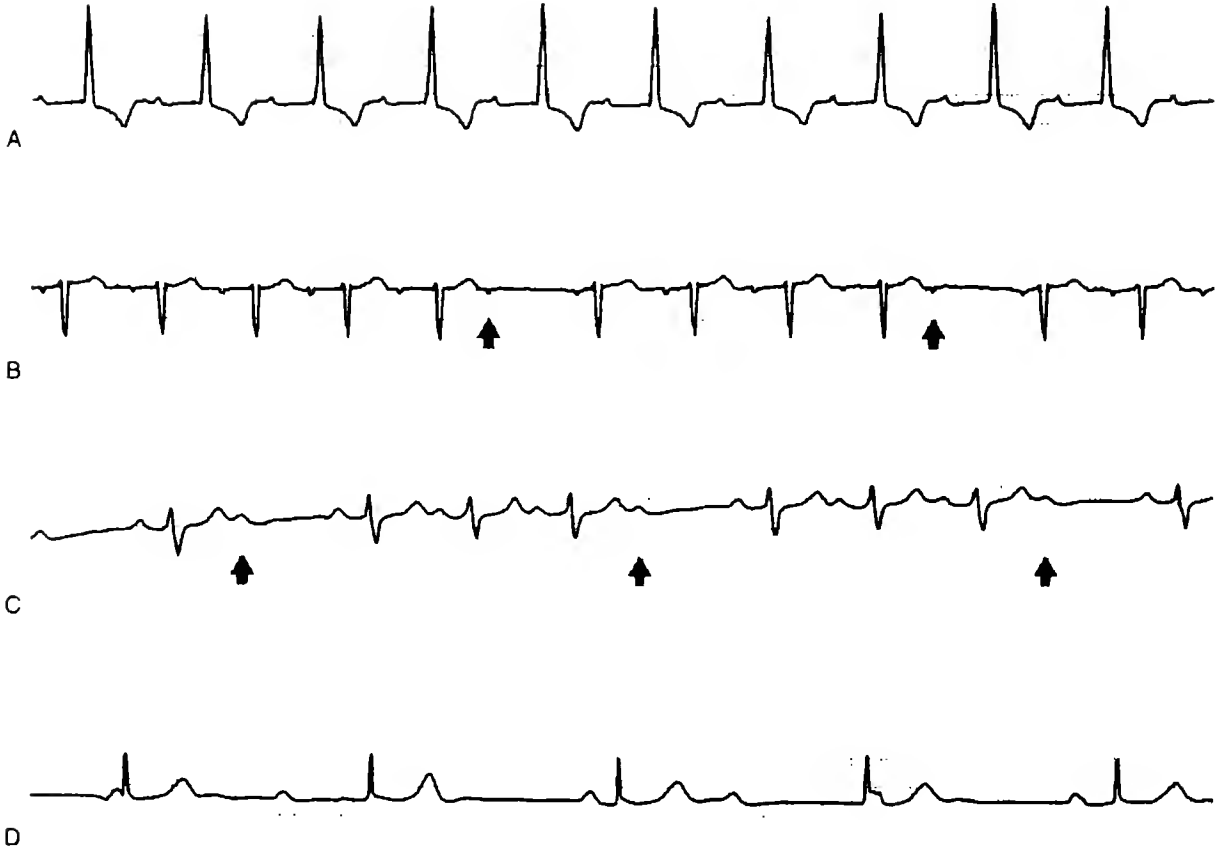
يشير تعبير حصار القلب *heart block* إلى ضعف في نقل النبضة (الشكل 10-9). وقد يحدث الحصار في أية نقطة من الجهاز الناقل، إلا أنها غالباً ما يتم تمييزها على مستوى العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج. يزداد معدل حدوث حصار القلب مع تقدم العمر. وقد ينجم حصار القلب عن تليف مجهول السبب في العقدة AV، أو احتشاء العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج، أو تكتسب في الحلقات الدسامة مع إصابة الجهاز الناقل. كما أن الأدوية (بمستويات علاجية أو سمية) يمكن أن تؤدي أيضاً إلى درجات مختلفة من حصار القلب.

يتم تقسيم الحصار القلبي عند مستوى العقدة AV إلى عدة أنماط. يشير الحصار AV من الدرجة الأولى إلى تطاول في زمن النقل AV (فاصلة  $PR < 200$  ميلي ثانية) لكن مع نقل نهائي للنبضة الأذينية إلى البطينات (الشكل 10-9 A). في حين أن الحصار AV من الدرجة الثانية يشير إلى فشل متقطع في نقل النبضة من الأذينات إلى البطينات. ويمكن تقسيم هذا الصنف أيضاً إلى حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز I (حصار وينيكباخ) (الشكل 10-9 B)، والذي يحدث فيه تطاول تدريجي في الفاصلة PR إلى الدرجة التي يحدث فيها موجة P غير منتقلة، وإلى حصار القلب من الدرجة الثانية لموبيتز II، والذي يتميز بحدوث فجائي لموجة P غير منتقلة أو سلسلة من الموجات P غير المنتقلة دون حدوث تطاول سابق في الفاصلة PR (الشكل 10-9 C). يعكس حصار القلب لموبيتز I عادة تأثيرات زيادة المقوية المبهمة على العقدة AV بغياب آفة بنيوية في العقدة وهو نظم سليم نادراً ما يسبب أعراضاً. وكثيراً ما يحدث بشكل شائع في الليل. حتى لدى المرضى صفار السن ذوي قلوب طبيعية. كما يمكن أن يحدث أيضاً في سياق احتشاء عضلة قلبية سفلي حاد. وهنا يكون مؤقتاً عادة، ولا يميل إلى التطور إلى درجات أعلى من الحصار، ونادراً ما يحتاج معالجة. ويعكس حصار القلب لموبيتز II عادة وجود آفة بنيوية في العقدة AV أو جهاز هيس-بوركينج، وقد يترافق مع حدوث ما قبل الفشي أو الفشي، كما أنه قد يتطور إلى درجات أعلى من الحصار القلبي. ويمكن أن يحدث أيضاً في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد (عادة أمامي)، وهنا يعكس إصابة الجهاز الناقل بنقص تروية

الديجوكسين والأدوية المضادة لاضطرابات النظم) أن تذهب لحدوث VT، ويكون ذلك على الأغلب نتيجة لإبداء النظم الذاتي. أحياناً، قد يحدث VT بشكل عفوي بغياب أي سبب واضح أو آفة قلبية مستبطنة. تتضمن المعالجة الحادة للـ VT المستقر هيموديناميكياً استخدام الليدوكائين وريدياً. وإذا لم يكن فعالاً، يجب تجريب البروكائين أميد أو البريتيليوم. وقد تبين أن إعطاء الأميودارون وريدياً يفيد بشكل كبير في التدبير الحاد لتسرعات النظم البطينية وبأنه الوحيد من بين مضادات اضطرابات النظم الذي يؤدي إلى خفض نسبة الوفيات في توقف القلب الناجم عن VT أو VF. ولدى المرضى غير المستقرين هيموديناميكياً (هبوط ضغط، نقص تروية فعال، قصور قلب احتقاني واضح)، يجب فوراً إجراء تحويل قلبي كهربائي متزامن. ويمكن أن تكون الصدمات منخفضة الطاقة نسبياً فعالة (10-50 جول). لكن قد تبرز الحاجة أحياناً لإجراء صدمات بطاقة تصل إلى 360 جول. قد يكون الـ VT المحدث بالديجوكسين معنداً على التحويل القلبي أو قد يتدرك نحو VF. وقد يكون الفينيتوئين مؤثراً في هذا النمط الخاص من VT. إن تسرعات النظم البطينية التي تحدث في سياق نقص التروية أو الاحتشاء الحاد تستجيب إلى معالجة نقص التروية ولا تتطلب معالجة طويلة الأمد مضادة لاضطرابات النظم.

ما تزال المعالجة المزمنة المناسبة لتسرعات القلب البطينية المتقطعة غير واضحة بشكل كامل. عادة ما يكون VT غير المستمر لا عرضي، لكنه يكون مؤشراً لزيادة نسبة الوفيات القلبية لدى زمر معينة من المرضى مصابين بآفة قلبية بنوية أو بنقص التروية. وبالرغم من أن المعالجة الدوائية لاضطراب النظم هذا لا يبدو أنها تنقص من نسبة الوفيات في معظم الحالات، إلا أن المرضى الذين يتظاهرون بـ VT غير مستقر هيموديناميكياً أو المصابين بـ VT ناكس مستمر بالرغم من المعالجة الهجومية للأسباب المؤهبة العكوسة المحتملة (مثل نقص التروية، الشذوذات الاستقلابية، الانسمام الدوائي، قصور القلب) يمكن أن يستفيدوا من المعالجة المزمنة المضادة لاضطرابات النظم. وقد استخدمت العديد من العناصر الدوائية لهذه الغاية، وتشمل الكوانيدين، والبروكائين أميد، والديزوبيراميد، والبروبافينون، والميكسليتئين، والأميودارون، والسوفتالول. ويجب أخذ خطورة حدوث ما قبل اضطراب النظم بعين الاعتبار لدى كل مريض. ولدى مرضى ذوي وظيفة طبيعية للبلطين الأيسر، يعتبر السوفتالول والأميودارون هي العناصر الأكثر فعالية، ويعتبر الأميودارون هو العلاج المثالي لدى مريض مصاب بضعف في الوظيفة البطينية. بالرغم من ذلك، يحصل معظم المرضى المصابين بـ VT مستمر ناكس أو هام هيموديناميكياً على فائدة أفضل لدى زرع AICD أكثر من المعالجة المضادة لاضطراب النظم. ولدى المرضى ذوي AICDs مزروعة، قد يكون الاستمرار بالمعالجة المضادة لاضطراب النظم ضرورية للحد من تكرار الصدمات المجرية. يعتبر الـ VT في مخرج البطين الأيسر نمطاً خاصاً من الـ VT يحدث لدى أفراد صفار بالسن وسليمين صحياً، وكثيراً ما يتعرض حدوثه بالجهد، ويترافق مع شكل حصار فرع الحزمة الأيسر على ECG، ويعتبر للمعالجة بالفيراباميل. ومع التحسينات في التقنيات التداخلية، أصبح تحديد موقع بؤرة بطينية شاذة ومن ثم تعريضها للاستئصال بالتواتر الإشعاعي أمراً شافياً أحياناً في العديد من أشكال الـ VT.

تشكل الرفرفة البطينية *ventricular flutter* شكلاً من VT أحادي الشكل والذي يحدث عند معدل 300 ضربة/د، وهو نظم غير مستقر



الشكل 10-9: أ= الحصار القلبي. أ= الحصار الأذيني البطيني (AV) من الدرجة الأولى. تتطاول الفاصلة PR (>200 ميلي ثانية). B= حصار AV من الدرجة الثانية النمط I (وينكباخ). هناك تطاول PR متزايد يسبق موجة P غير منتقلة (الأسهم). C= حصار AV من الدرجة الثانية النمط II. تشاهد موجات P غير منتقلة (الأسهم) دون وجود تطاول PR متزايد. D= حصار AV من الدرجة الثالثة (تام) مع افتراق AV ونظم هروب (عقدي AV) ضيق المركب.

هروب بطيني). وعند عدم وجود ناظم خطى بسبب بدء الضربة، تكون النتيجة الواضحة هي حدوث اللاتقلصية. قد يحدث الحصار القلبي أيضاً عند مستوى العقدة الجيبية الأذينية لكن يكون من الصعب أو من المستحيل تشخيصه على سطح الـ ECG.

تعتمد معالجة حصار القلب على درجة الحصار والسياق الذي يحدث فيه. حيث أن الحصار AV من الدرجة الأولى نادراً ما يحتاج معالجة. في حين أن الحصار AV لموبيتز I يحتاج إلى العلاج فقط إذا كان عرضياً ويستجيب عادة لإعطاء الأتروبين. ويحتاج الحصار AV لموبيتز II عادة إلى وضع ناظم خطى مؤقت على الأقل. يحتاج حصار القلب التام المكتسب إلى وضع ناظم خطى دائم. يمتلك حصار القلب التام الخلقي إنذاراً جيداً ولا يحتاج عادة إلى زرع ناظم خطى ما لم تتطور الأعراض.

يشير تعبير الافتراق الأذيني البطيني *AV dissociation* إلى الحالة التي يتم فيها إزالة الاستقطاب الأذيني والبطيني بشكل مستقل عن بعضهما البعض. ويحدث عادة عندما ينخفض المعدل الجيبي إلى أقل من حد أخفض ناظم خطى ثانوي (بطء قلب جيبي مع نظم هروب وصلي)، أو عندما تتسارع بؤرة ناظم خطى سفلية ثانوية بشكل مرضي إلى معدل أسرع من معدل العقدة الجيبية (كما في التسرع القلبي الوصلي أو VT)، أو عندما يحدث حصار قلب تام. في الحالات

أو احتشاء، وبترافق مع زيادة معدل الوفاة، ويحتاج على الأقل إلى ناظم خطى مؤقت. قد يكون الحصار AV من الدرجة الأولى أو الثانية أيضاً نتيجة لأدوية تؤثر على العقدة AV (الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات ألفنية الكالسيوم). وعندما يتم حصار موجة من كل موجتين P (حصار AV 1/2)، لا يعود بالإمكان تمييز كون النظم هو لحصار قلب موبيتز I أو موبيتز II، وذلك بسبب أنه من الضروري وجود موجتين P متعاقبتين منتقلتين على الأقل لتحديد وجود أو عدم وجود تطاول PR متزايد.

يحدث الحصار القلبي من الدرجة الثالثة أو الكامل عندما لا يكون هنالك نقل للنبضات الأذينية إلى البطينات (الشكل 10-9 D). وقد يحدث كنتيجة للحالات المذكورة سابقاً، أو قد ينشأ عن آفات ارتشاحية (داء نشواني أو ساركويد) أو التهابية (التهاب شغاف، داء شاغاس)، كما قد يحدث بعد الجراحة القلبية، وكذلك قد يكون حالة خلقية. تعتمد النتيجة السريرية لحصار القلب التام على استجابة بقية الجهاز الناقل للاضطراب. إذا حصل الحصار على مستوى العقدة AV، سوف تكتسب العقدة عادة وظيفة ناظم الخطى وتؤدي إلى بدء الضربة عند معدل 40-60 ضربة/د (نظم هروب وصلي). أما إذا حصل الحصار على مستوى جهاز هيس-بوركنج، تكتسب البطينات عادة دور ناظم الخطى وتؤدي إلى بدء الضربة عند معدل 30-40 ضربة/د (نظم

يمكن أن ينهي هذا الاضطراب بشكل فعال، وربما يكون ذلك ناتجاً عن إحداث تقاصر في الفاصلة QT محدث بتسرع القلب. تعتبر إزالة السبب المؤهب ذو أهمية قصوى في الحالات المكتسبة. وتتضمن المعالجة المزمنة للمرضى المصابين بالمتلازمات الخلقية العلاج بحاصرات بيتا بأعلى جرعات يمكن تحملها. يستطب ناظم الخطى المزمّن و/أو زرع AICD لدى مرضى اضطراب النظم الناكس بالرغم من المعالجة بحاصرات بيتا. كما أنه من المهم إجراء دراسة ماسحة لأعضاء العائلة عند هؤلاء المرضى من أجل تمييز الأشخاص ذوي الخطورة للإصابة باضطراب النظم المذكور.

### الغشي:

يعرف الغشي syncope بأنه فقدان مؤقت ومفاجئ للوعي وقد يكون نتيجة للعديد من الحالات القلبية وغير القلبية (الجدول 10-9). ويشير تعبير ما قبل الغشي presyncope إلى شعور بقرب حدوث الغشي دون فقدان حقيقي للوعي. تعتبر الأسباب القلبية الوعائية مسئولة عن الغالبية العظمى من الحالات وتسبب فقدان الوعي عبر خفض الضغط الشرياني مع ما يتلو ذلك من نقص إرواء شائي الجانب في قشر الدماغ أو في جذع الدماغ. ويعتبر الداء الوعائي الدماغى سبباً غير شائع للغشي ما لم يكن هنالك آفة شريانية سباتية ثنائية الجانب أو آفة شريانية فخرية قاعدية.

إن الحصول على قصة شاملة ومفصلة (من المريض ومن أي شاهد لاحظ النوبة) يعتبر المظهر الأكثر أهمية في مقارنة مريض مصاب بالغشي. حيث أن الحالات التي تحدث خلالها نوبة غشي يمكن أن تشير إلى السبب، على سبيل المثال، يشير الغشي الحادث عند القيام من وضعية الجلوس أو وضعية الاستلقاء إلى ركودة انتصابية. في حين أن الغشي المحرض بالجهد يشير إلى آفة قلبية سادة (مثل التضيق الدسامي الأبهري أو التاجي، اعتلال العضلة القلبية الضخامي). أما الغشي الذي يحدث أثناء الشد أو السعال أو التبول فيكون نتيجة للانخفاض في العود الوريدي المحدث بمناورة فالسالفا. تشير قصة وجود خفقان يسبق حدوث الغشي إلى اضطراب نظم مسبب. ويشير الغشي الحادث خلال شدة عاطفية إلى نوبة وعائية مبهمية. هنالك مظاهر معينة يمكن أن تشير إلى سبب غير قلبي، وتتضمن عدم الاستمسك أو حركات ارتجاجية-مقوية tonic-clonic، التي تشير إلى الاختلاجات. عادة ما يستعيد المرضى المصابين بنوبة غشي قلبي وعيهم بسرعة (> 5 دقائق). وتشير النوبات الأطول لعدم الاستجابة إلى سبب غير قلبي. من المهم جداً مراجعة الأدوية التي يتناولها المريض وقد يشير ذلك إلى اضطراب نظم أو هبوط ضغط محدث بالأدوية كسبب لنوبة غشي.

يجب أن يتضمن الفحص السريري لمريض مصاب بالغشي تقييم التبدلات أثناء الانتصاب في معدل القلب وضغط الدم، وفحص قلبي شامل لاستبعاد نفخات هامة، وفحص عصبي، وتمسيد الجيب السباتي عندما تشير القصة إلى حساسية جيب سباتي كتشخيص. يجب إجراء ECG ذو 12 اتجاه وقد يكون مشخصاً لسبب الغشي (حصار قلب تام مثلاً) أو يشير إلى الشذوذات التي تتطلب تقييماً إضافياً (ما قبل احتشاء عضلة قلبية، آفة في الجهاز الناقل، VT غير مستمر، وجود موجات دلتا في متلازمة WPW).

الأوليتين. يكون المعدل الجيبي أخفض من معدل ناظم الخطى الثانوي. في حين أنه في حصار القلب التام، يكون المعدل الجيبي أسرع من نظم الهروب. ومن الضروري أن نتذكر أن الافتراق الأذيني البطيني ليس مرادفاً لحصار القلب التام. بل يعتبر الحصار القلبي التام جزءاً من الافتراق AV.

## متلازمات سريرية:

### متلازمة QT الطويلة:

تشير متلازمة QT الطويلة إلى شذوذات نوعية خلقية ومكتسبة في عودة الاستقطاب تؤدي إلى تطاول الفاصلة QT على سطح الـ ECG (الجدول 10-8). وتكون الأشكال المكتسبة نتيجة لأدوية مختلفة أو شذوذات استقلابية. وهنالك على الأقل أربع طفرات مورثية مسئولة عن الأشكال الوراثية الخلقية لهذا الاضطراب وتقوم بعملها عبر إحداث تبدلات في أقتية البوتاسيوم أو الصوديوم. وقد تترافق هذه الأشكال الخلقية مع الصمم (متلازمة جيرفل ولانغ-نيلسن) أو تحدث بشكل معزول لوحدها (متلازمة روانو-وارد). وتأتي أهمية متلازمة QT الطويلة من ترافقها مع تطور نمط معين من VT يسمى torsades de pointes. يحدث اضطراب النظم هذا في سياق فاصلة QT متطاول، ويبدأ عادة عند حدوث VPC خلال الفترة الحساسة من عودة الاستقطاب (عند قمة الموجة T). ويتميز بحدوث تسرع قلبي عريض المركب مع مركبات QRS ذات أشكال ومعاور مختلفة تبدو كأنها تدور حول الخط القاعدي للسواء الكهربائي. وغالباً ما تزول هذه النوب بشكل عفوي، إلا أن الغشي والموت المفاجئ قد يحدث هنا. يختلف علاج torsades de pointes عن الأشكال الأخرى لـ VT. إن العديد من مضادات اضطرابات النظم سوف تؤدي إلى تطاول الفاصلة QT وتسرع من حدوث اضطراب النظم هذا. ويعتبر إعطاء المغنيزيوم وريدياً (2-3 غ) فعلاً في إنهاء اضطراب النظم هذا حتى بوجود مستويات طبيعية للمغنيزيوم في المصل. إن المعالجة بالإيزوبروتيرينول أو نظم الخطى المؤقت عبر الوريد بمعدلات 100-120 ضربة/د

### الجدول 10-8: الحالات المترافقة مع تطاول الفاصلة QT

| الحالة    | أمثلة   |
|-----------|---|
| خلقية     | متلازمة رومانو وارد (دون صمم)<br>متلازمة جيرفل ولانغ-نيلسن (مع صمم)   |
| مكتسبة    |   |
| أدوية     | الصف 1A و III من مضادات اضطراب النظم<br>مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة<br>الفيوتيازينات<br>الصادات (الماكروليدات، البينتاميدين، التريميتوبريم-سلفاميتوكسازول)<br>التيرفينادين (خاصة عندما يشارك مع الماكروليدات أو الأدوية المضادة للفطور) |
| استقلابية | نقص بوتاسيوم الدم<br>نقص كلس الدم<br>نقص مغنيزيوم الدم  |
| أخرى      | الحميات البروتينية السائلة  |



## الجدول 10-9: أسباب الغشي

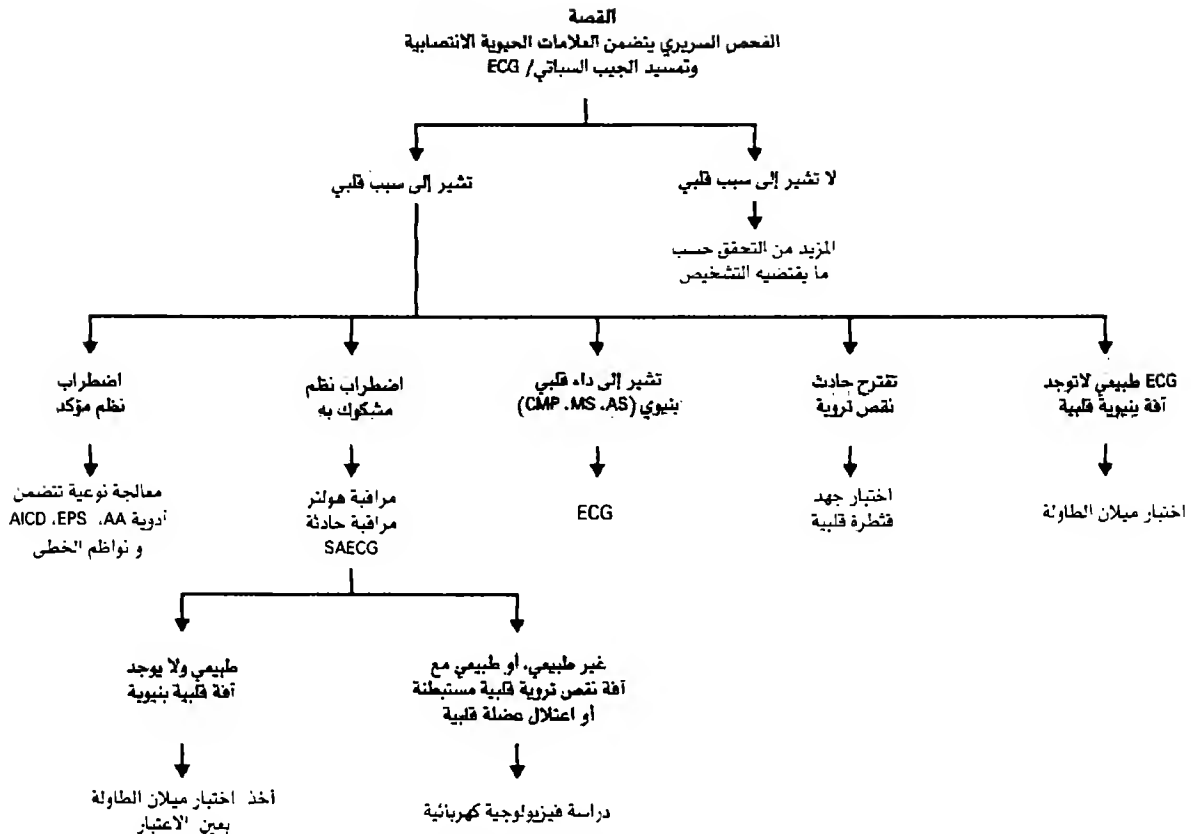
| المريض  | المميزات  |
|---|---|
| دوراني أو وعائي محيطي:<br>غشي وعائي مبهمي (متواسط عصبياً)                     | أعراض منبئة تشمل الشحوب والتأوب والغثيان والتعرق. توهب لها شدة أو ألم. تحدث عندما يكون المريض واقفاً، وتزول بالاستلقاء. هبوط في ضغط الدم دون ارتفاع متناسب في معدل القلب<br>غشي أثناء التبول (يحتمل كونه مبهمياً)             |
| غشي التبول<br>الغشي بعد السعال<br>متلازمة فرط حساسية الجيب السباتي<br>الأدوية | غشي بعد نوبة سعال<br>استجابة كابحة للأوعية و/أو مثبطة للقلب عند تمسيد الجيب السباتي (راجع النص)<br>ركودة انتصابية<br>تحدث مع خافضات الضغط ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والفينوتيازينات                                      |
| الاستنزاف الحجمي  | ركودة انتصابية<br>تحدث أثناء النزف. الإسهال أو الإقياء المفرطين. داء أديسون.  |
| سوء الوظيفة العصبية الذاتية   | ركودة انتصابية<br>تحدث في الداء السكري، الكحولية، داء باركنسون، عدم الفعالية بعد فترة طويلة من المرض  |
| الجهاز العصبي المركزي:<br>وعائي دماغي   | تعتبر نوبات نقص التروية عابرة والحوادث الوعائية أسباباً غير شائعة لغشي، وغالباً ما يكون هنالك شذوذات عصبية مرافقة.  |
| اختلاحي   | تكون هنالك "نممة" منبئة عادة، رجات في الأطراف. عض اللسان. سلس بولي، التخليط التالي لنشبة.   |
| استقلابي<br>نقص سكر الدم  | تخليط، تسرع قلب، عصبية شديدة قبل الغشي، قد يكون المريض يستخدم الأنسولين   |
| قلبي:<br>ساد  | غالباً ما يكون الغشي جهدياً، موجودات بالفحص تتوافق مع تضيق أبهري. اعتلال عضلة قلبية ساد ضخامي. سظام قلبي، ورم مخاطي أذيني. سوء وظيفة دسام صنمي، متلازمة إيزنمنغر، رباعي فالوت، فرط توتر رئوي بدئي. تضيق رئوي، صمة رئوية كبيرة |
| اضطراب نظم  | قد يكون الغشي مفاجئاً ويحدث في أية وضعية، نوبات من الدوار أو الخفقان، قد تكون هنالك قصة سابقة لأفة قلبية، قد تكون تسرعات أو حالات تباطؤ النظم مسنولة، يجب التحقق من فرط فعالية الجيب السباتي                                  |

اضطراب النظم أو يميز مستوى حصار القلب الموجود. لكن في المرضى ذوي ECG الطبيعي على الراحة دون وجود أفة قلبية بنيوية. تكون القيمة التشخيصية لاختبار F.P منخفضة ونادراً ما يكون مفيداً. يشير الشكل 10-10 إلى مقارنة تشخيصية لمريض مصاب بالغشي. وبالرغم من جميع هذه الوسائط التشخيصية، يبقى سبب الغشي غير معروف في أكثر من 30 % من الحالات.

## الموت القلبي المفاجئ:

يعرف الموت المفاجئ *sudden death* بأنه وفاة طبيعية غير متوقعة تحدث خلال ساعة من بدء الأعراض. وقد يكون الموت المفاجئ نتيجة للعديد من الآفات القلبية وغير القلبية (الجدول 10-10). إلا أن الآفات القلبية تعتبر الأكثر شيوعاً. يعتبر SCD مسنولاً عن حوالي 300000 وفاة مقاسة سنوياً (أكثر من 50 % من جميع الوفيات لأسباب قلبية). وهو السبب الأساسي للوفاة بين الرجال بعمر 20-60 سنة. وتعتبر تسرعات القلب البطيئة (VT وVF) الحادثة في سياق أفة قلبية بنقص التروية مسنولة عن آلية الوفاة في الغالبية العظمى من هذه الحالات. في حين أن الـ VT متعدد الأشكال الحادث في سياق متلازمة QT الطويلة، والأسباب غير المعروفة (مجهولة السبب) للـ VT بغياب أفة قلبية مستبطنة. والنقل السريع للـ SVT عبر سبيل مجازة إضافية مؤهب للـ VT/VF يكون

تعتبر الاختبارات القلبية الإضافية مفيدة في مرضى انتقائين. لا يستطع إجراء تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية بشكل روتيني لكنه مفيد في المرضى الذين يشك لديهم بوجود سبب قلبي بنيوي. كما أن استخدام جهاز المراقبة لـ 24 ساعة (هولتر) أو جهاز المراقبة اللحظي قد يكون مفيداً في تقييم اضطرابات النظم المحتملة. وعند المرضى الذين يشك بوجود تسرعات نظم بطيني لديهم كسبب للغشي. يمكن للـ ECG ذو الإشارة المعتدلة signal-averaged (SAECG) أن ينبئ بالقدرة على إحداث اضطراب نظم خلال اختبار F.P. يعتبر الـ SAECG تقنية حاسوبية تقوم بتحديد معدل مركبات QRS متعددة وفلترتها وبالتالي تصبح قادرة على تمييز التذبذبات (كمونات متأخرة) في القسم الانتهائي من مركب QRS. وتعكس هذه الكمونات المتأخرة مناطق من العضلة القلبية ذات صفات إعادة استقطاب متبدلة تؤمن بيئة مناسبة لاضطرابات نظم بطينية مستمرة. وعند المرضى المصابين بنوب غشي متكررة دون وجود دلائل على سبب بنيوي أو اضطراب نظم مسبب، وفي المرضى الذين تشير القصة لديهم إلى غشي وعائي مبهمي أو عصبي قلبي المنشأ، يمكن أن يكون اختبار الطاولة المنحدرة مفيداً (انظر سابقاً). لدى المرضى التي تشير القصة السريرية أو الـ ECG أو الـ SAECG، أو المراقبة بهولتر إلى تسرعات نظم قلبي أو حصار قلبي كسبب للغشي، يستطع إجراء اختبار EP وقد يعيد حدوث



الشكل 10-10: مقارنة تشخيصية لريفر مصاب بالغشي. AA = مضاد لاضطراب النظم. AICD = نازع رجفان-محول قلبي مزروع ذاتي. AS = تضيق أبهري. CMP = اعتلال عضلة قلبية. ECG = تخطيط قلب كهربائي. EPS = دراسة كهربائية فيزيولوجية. MS = تضيق تاجي. SAECG = مخطط قلب كهربائي معتدل الإشارة.

مسئولاً عن تسرعات النظم الأخرى كاسباب لـ SCD. في حين تكون حالات تباطؤ النظم والفعالية الكهربائية غير النبضية (وهي حالة تستمر فيها الفعالية الكهربائية للقلب مع غياب تقلص ميكانيكي) مسئولة عن قسم صغير فقط من SCD.

تكون الآفة القلبية بنقص التروية موجودة في 80% على الأقل من المرضى الذين يتوفون فجأة لسبب قلبي، وحوالي 70% من هؤلاء المرضى تكون لديهم قصة سابقة لاحتشاء عضلة قلبية. وبالرغم من ذلك، نجد لدى 20% فقط من المرضى الذين تم إنعاشهم من نوبة SCD أدلة على إصابتهم باحتشاء عضلة قلبية حاد عابر للمعة في وقت حدوث النوبة. ويمتلك ذلك أهمية إنذارية. حيث أن الناجين من SCD الحادث في سياق احتشاء عضلة قلبية حاد يكون لديهم معدل للنكس أقل من 5% في السنة التالية مقارنة مع 30% معدل نكس في الناجين من SCD يحدث بغياب احتشاء حاد.

تتضمن المعالجة الناجعة الوحيدة لنوبة حادة من SCD إجراء دعم دوراني فوري بواسطة الإنعاش القلبي الرئوي cardio-pulmonary resuscitation (CRP) (انظر لاحقاً) واستعادة نظم قلبي فعال بواسطة مزيل رجفان كهربائي. وحالما يتم استعادة نظم مستقر، يجب البدء بالمعالجة الوريدية بمضادات اضطراب النظم (عادة الليدوكائين أو الأميودارون) خلال أول 24 ساعة ريثما يتم تحديد السبب المؤهب. لا يمكن الافتراض بأن VT/VF هي آلية حدوث SCD ما لم يتم توثيق

#### الجدول 10-10: أسباب الموت القلبي المفاجئ

##### غير قلبية:

نزف في الجهاز العصبي المركزي  
صمة رئوية كبيرة  
جرعة مفرطة من الدواء  
نقص أكسجة تالية لآفة رئوية  
تسلخ أو تمزق أبهري

##### قلبية:

تسرع قلبي بطيني  
بطء قلبي. متلازمة العقدة الجيبية المريضة  
تضيق أبهري  
رباعي فالوت  
سطام ناموري  
اورام قلبية

اختلاطات التهاب شفاف انتاني  
اعتلال عضلة قلبية ضخامي (انسدادى أو باضطراب نظم)  
نقص تروية عضلية قلبية:  
تصلب عصيدي  
خناق بريزيميتال  
التهاب الشرايين لكواواساكي

الجدول 10-11: منبهات الموت القلبي المفاجئ بعد احتشاء عضلة قلبية:

- انخفاض الجزء المقذوف للبطين الأيسر
  - نقص تروية متبقي
  - انتباز مركب بطيني (تسرع قلب بطيني غير ثابت) على مراقبة الـ ECG المتتلة
  - كمونات متأخرة على ECG معتدل الإشارة
  - غياب تبدلات النظم القلبي
  - تناقص حساسية مستقبلات الضغط السباتية
  - QT طويلة على الـ ECG
  - تحريض تسرع قلب بطيني وحيد الشكل مستمر بواسطة التحريض الكهربائي المبرمج
- ECG = تخطيط قلب كهربائي

الشكل المحرض خلال اختبار EP يتمتعون بزيادة البقاء بعد زرع AICD. وما يزال البحث مستمراً حول إظهار فائدة الـ AICDs الوقائية لدى زمرة عالية الخطورة أخرى.

### أساسيات الإنعاش القلبي الرئوي:

إن معظم حالات SCD لا تحدث في المشفى. وبالتالي يمكن أن لا تكون المعالجة الطبية الفورية موجودة. وحوالي ثلثي المرضى الذين يعانون من توقف قلب خارج المشفى يتوفون حتى قبل أن يصلوا المشفى. وأقل من نصف المتبقين ينجون بحيث يتم تخريجهم من المشفى. يمكن للدعم الحيائي القلبي الأساسي BCLS المجري من قبل أشخاص عاديين موجودين قرب المريض أن يسمح بدعم الوظيفة التنفسية والدورانية حتى وصول الفريق الطبي المدرب وبدء تقنيات دعم حياتي قلبي متقدمة ACLS. وقد أدت هذه التدخلات إلى تحسن واضح في احتمالية النجاة لدى مرضى SCD. ويعتبر الزمن الفاصل بين بدء SCD والبدء بإجراء هذه الوسائل المنقذة للحياة حرجاً. وفي الحالة المثالية، يجب بدء BCLS خلال دقيقتين من بدء SCD، وبدء الـ ACLS خلال 8 دقائق. ويتوافق التأخر لفترة 5 دقائق قبل إجراء الـ CPR مع معدل بقاء منخفض جداً.

عند تمييز شخص مصاب بتوقف قلب مفترض، يجب على المسعف في البدء أن يحدد فيما إذا كان المريض فعلاً لا يستجيب. وإذا كان الأمر كذلك، يجب طلب المساعدة فوراً، بما فيها ترك المريض لفترة 1-2 دقيقة إلى الهاتف لطلب العناية الطبية الإسعافية. حالما يتم طلب المساعدة، أو إذا لم تكن هنالك آلية متوافرة للحصول على المساعدة، يجب على المسعف التأكد من كون المريض يتنفس ويمتلك نبضاً مجسوساً. إذا تبين حدوث التوقف وكان المريض بدون نبض، يمكن إجراء ضربة أمام القلب على منتصف القص والتي يمكن أحياناً أن تنهي تسرع قلب بطيني. بعد ذلك يتم استخدام قاعدة ABCD للإنعاش، وتتضمن: الطريق الهوائي، والتنفس، والدوران وإزالة الرجفان. يجب تنظيف الطريق الهوائية من أي انسداد وتحريك اللسان مبتعداً عن البلعوم الخلفي عبر رفع الرأس للخلف ورفع الذقن. تؤدي هذه المناورة أحياناً إلى استعادة التنفس العفوي. وإذا لم يحدث أي تنفس، يجب البدء بالتنفس الاصطناعي فم-فم، ويفضل هنا

وجود هذه النظم في وقت حدوث التوقف القلبي. وهكذا يجب إجراء بحث شامل عن الأسباب المحتملة الأخرى. ولدى الناجين من SCD، يجب إجراء تقييم قلبي كامل لتمييز الوظيفة القلبية وتحديد وجود آفة قلبية عكوسة، وتحديد خطورة حدوث اضطرابات نظم ناكسة. يمكن لتصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أن يميز الأسباب القلبية البنيوية المحتملة للـ SCD (مثل التضيق الأبهرى، اعتلال العضلة القلبية الضخامي) ويسمح بتقييم وظيفة البطين الأيسر. وهذا الأمر هام إنذارياً. حيث أن المرضى ذوي وظيفة بطينية ضعيفة يملكون نسبة أعلى لنكس SCD، واستجابة أقل للمعالجة بالأدوية المضادة لاضطراب النظم، ومعدل وفيات أعلى من أولئك ذوي الوظيفة البطينية الطبيعية. يعتبر مراقبة الـ ECG المتتلة واختبار الجهد مفيدتين في توثيق تواتر وشدة اضطرابات النظم البطينية الناكسة وتقييم نقص التروية المتبقي. إن المرضى الذين يؤهب حادث نقص تروية قلبية حاد لديهم لحدوث SCD لا يحتاجون بالضرورة إلى معالجة مضادة لاضطراب النظم. حيث أن الهدف الأساسي هنا هو السيطرة على نقص التروية. ويجب إجراء القثطرة القلبية وإعادة التوعية إذا كان ذلك ممكناً.

لدى الناجين من SCD الذين تحدث الحالة لديهم بغياب احتشاء عضلة قلبية حاد، ولدى المرضى المصابين بتسرع نظم بطينية ناكسة، تصبح المعالجة بمضادات اضطراب النظم حجر الأساس في العلاج. ويمكن استخدام العديد من الأدوية المضادة لاضطراب النظم، إلا أن التجارب المجراة خلال عقد التسعينات من القرن الماضي تشير إلى أن السوفتالول والأميودارون هي الأكثر فعالية. ويمكن تقييم فعالية هذه العناصر في كبح تسرعات القلب بشكل جيد ومتساوي بواسطة مراقبة ECG المتتلة أو دراسات EP المتسلسلة. لقد قامت تجربة مقارنة مزيلات الرجفان القابلة للزرع (AVID) أمام مضادات اضطرابات النظم بإجراء تغيير واضح في المقاربة العلاجية للناجين من SCD. وتتضمن هذه الدراسة تجربة عشوائية تقارن بين المعالجة المضادة لاضطراب النظم (الأميودارون بشكل رئيسي) مقابل زرع AICD لدى مرضى ذوي وظيفة بطينية ضعيفة والذين نجوا من نوبة تسرع بطيني مهددة للحياة. وقد أظهرت فائدة من ناحية الوفيات مع المعالجة AICD.

إن الطريقة الأكثر فعالية في معالجة SCD هي ربما في تمييز هؤلاء الأشخاص ذوي نسبة الخطورة العالية وبدء معالجة تهدف إلى منع حدوثه. وقد تبين أنه لدى مريض بعد احتشاء عضلي قلبي. يوجد العديد من العوامل التي تترافق مع زيادة معدل خطورة حدوث SCD (الجدول 10-11). حيث أن حدوث انتباز بطيني مركب متكرر لدى مرضى بعد احتشاء عضلة قلبية حاد يترافق مع زيادة ثلاث مرات تقريباً في خطورة حدوث SCD تالي. كما أن محاولات كبح اضطرابات النظم هذه بالأدوية المضادة لاضطراب النظم قد أدت إلى زيادة معدل الوفيات. إلا أن هنالك العديد من الدراسات التي تظهر تناقصاً في معدل الوفيات الكلي. كما في SCD. كذلك في مرضى معالجين بعناصر بيتا بعد احتشاء قلبي. لذلك، يجب البدء بهذه العناصر لدى هؤلاء المرضى ما لم يكن هنالك مضاد استطباب لاستخدامها. وقد تبين أن مرضى ما بعد احتشاء العضلة القلبية المصابين بسوء وظيفة البطين الأيسر أو VT غير مستمر على مراقبة ECG المتتلة، أو VT أحادي

التروية. يجب معالجة تسرعات النظم البطيئة بشكل هجومي بمقاربة متعددة الوسائل. يجب محاولة استخدام مزيل الرجفان الكهربائي بشكل باكر ما أمكن وتكراره عندما يكون ضرورياً. يمكن أن تؤدي دفعات الأدرينالين إلى زيادة معدل نجاح مزيل الرجفان. ويمكن إعطاء الليدوكائين والبريتيليوم والبروكائين أميد والأميودارون وريدياً للمساعدة في إنهاء تسرعات القلب البطيئة ومنع نكسها.

توجد أدوية معينة يمكن أن تكون مفيدة في أنماط معينة من التوقف القلبي. إن تسرعات النظم البطيئة التي تحدث في سياق الانسداد بالديجوكسين قد تكون معقدة على التحويل القلبي الكهربائي. وقد يكون الفينيتوين الوريدي مفيداً في هذا المجال. ويستطع إعطاء بيكاربونات الصوديوم الوريدي (1 ملي مكافئ/كغ) في التوقف القلبي الناجم عن فرط بوتاسيوم الدم أو الجرعة الزائدة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، وقد يكون مفيداً بعد جهود إنعاش طويلة الأمد. لكن لا يستخدم بشكل روتيني في جميع حالات التوقف القلبي.

تشير *الفعالية الكهربائية عديمة النبض pulseless electrical activity* (والتي كانت تسمى سابقاً بالافتراق الكهربائي الميكانيكي) إلى استمرار الفعالية الكهربائية القلبية مع غياب تقلص ميكانيكي. وتتضمن الأسباب هنا كلاً من نقص حجم الدم والسطام القلبي والريح الصدرية المتوترة وهبوط الحرارة والصمة الرئوية الكتلية، وشذوذات استقلابية (نقص الأكسجة، فرط بوتاسيوم الدم، الحمض) والاختلالات الميكانيكية لاحتشاء عضلة قلبية حاد، وفرط الجرعة الدوائية (مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات آتنية الكالسيوم). وتكون المعالجة التجريبية هنا بواسطة الأدرينالين والأتروبين. في حين أن المعالجة المميزة تحتاج إلى تمييز وعكس السبب المؤهب. يجب إجراء بزل تاموري إسعافي في حالة الشك بالسطام التاموري.

استخدام جهاز تهوية ذو حاجز. يتم إعطاء نفسين مع مراقبة الصدر للملاحظة الدلائل على التهوية الكافية. وإذا بقي المريض بدون نبض بعد التهوية الكافية، يجب البدء بالتمسيد القلبي الخارجي. عندما يكون الضحية بالفاً، يمكن بدء التمسيد بالضغط على النصف السفلي للقص بعوالي 3-5 سم (وليس فوق الناتئ الرهابي) بمعدل 80-100 مرة/د. وعند وجود شخصين يقومان بالإسعاف، يتم إجراء خمس حركات تمسيد، يتلوها حركة تهوية واحدة، أما عند وجود مسعف واحد، يكون معدل حركات التمسيد إلى التهوية هي 2/15. وحالما يصبح جهاز إزالة الرجفان متوافراً، يجب تطبيقه على جدار الصدر لتحديد فيما إذا كان هنالك تسرع قلبي بطيني. وعند وجوده، يجب البدء بإزالة الرجفان، وتكراره عند الضرورة. يعتبر ذلك هو العلاج الوحيد الأكثر أهمية في معالجة مرضى SCD. يعتبر عامل الزمن هاماً جداً، حيث أن احتمالية نجاح مزيل الرجفان تتناقص بمعدل 10٪ تقريباً كل دقيقة بعد بدء التوقف القلبي.

إنشاء إجراء جهود الإنعاش، يجب تطبيق الأكسجين، وإجراء التنبيب الرغامي إذا كان ضرورياً، وفتح مدخل وريدي. وحالما يتم تمييز النظم، يجب البدء بالمعالجة الدوائية المناسبة. يجب معالجة عدم الانقباض بالأدرينالين (دفعة وريدي 1 ملغ كل 3-5 دقائق)، وقد يكون ناظم الخطى عبر الجلد فعالاً إذا تم تطبيقه بشكل باكر جداً في الإنعاش. قد يستجيب ببطء القلب للأتروبين (دفعات وريدي من 0.5 ملغ كل 5 دقائق مع حد أقصى للجرعة يبلغ 3 ملغ). وعندما يكون ذلك غير فعال، يجب اللجوء إلى الاستخدام الباكر لنظم الخطى عبر الجلد أو تسريب الكاتيكول أمين وريدياً مع الدوبامين (5-20 مكغ/د) أو الأدرينالين (2-10 مكغ/د). لم يعد يعتبر استخدام الإيزوبروتيرينول منصوحاً به في علاج ببطء النظم القلبي بسبب أنه يزيد بشكل واضح من حاجة العضلة القلبية للأكسجين وقد يحرض حدوث نقص

## أفق مستقبلية

4. تطوير مزيلات رجفان محولات قلبية تحت جلدية لا تملك اتجاهاً داخل وعائية
5. برمجة مزيلات رجفان-محولات قلبية لتأمين معالجة قبل بدء اضطراب نظم. عبر تمييز صفات كهربائية يمكن أن تسبب حدوث اضطراب نظم (طول الفاصل R-R، ظاهرة R على T، تبدلات الموجة T ... الخ).

1. تمييز المجموعات الخاصة من المرضى المتصابين برحضان الأبنى انتنابي وائدين يستفيدون من عزل التروية الرئوي من أجل الحفاظ على النظم الجيبي.
2. تقييم نظم الخطى الأبنى كوسيلة لمنع نكس الرجفان الأبنى
3. المزيد من التوضيح لمجموعات المرضى الذين يستفيدون من زرع مزيل رجفان-محول قلبي.

# الآفات العضلية القلبية والتأمورية

## التهاب العضلة القلبية:

عند وجود إصابة تآمورية. ويمكن ملاحظة ارتفاع مستويات أنزيمات التروبونين I والكرياتين كيناز العضلية القلبية (التي تميز تنخر عضلي قلبي) في الدم خلال الطور الحاد من الآفة. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر الصدر مفيداً في تقييم وظيفة وحجم البطينين. وتبقى خزعة العضلة القلبية من البطين الأيمن هي الوسيلة الأساسية في تشخيص التهاب العضلة القلبية وتكون أكثر فائدة عند اكتشاف وجود سبب قابل للعلاج. هنالك حاجة لوجود دليل نسيجي على التهاب العضلة القلبية والتنخر الخلوي من أجل وضع تشخيص مميز لالتهاب العضلة القلبية (معايير دالاس). وبسبب الطبيعة الرقعية للعملية الإمرائية وأخطاء أخذ العينة بهذه الطريقة، لا يؤدي وجود خزعة سلبية إلى استبعاد تشخيص التهاب العضلة القلبية.

يعتبر السير الطبيعي لالتهاب العضلة القلبية متبدلاً بشكل واسع. حيث أن معظم المرضى المصابين بآفة تحت سريرية يزول لديهم التهاب العضلة القلبية بشكل كامل دون نتائج على المدى الطويل. وقد يتطور لدى بعض المرضى ضعف الوظيفة البطينية دون وجود أعراض وقد تتظاهر بعد عدة أشهر أو سنوات كاعتلال عضلة قلبية توسعي dilated cardiomyopathy (DCM). وعند مرضى التهاب العضلة القلبية الذين يراجعون بأعراض قصور القلب أو اضطرابات النظم الخطيرة، تصل نسبة البقاء لخمس سنوات إلى حوالي 55%. تكون المعالجة داعمة عادة وتتضمن تجنب الجهد، والمراقبة بالتخطيط القلبي الكهربائي من أجل اضطرابات النظم، ومعالجة قصور القلب (راجع الفصل 6). وفي الوقت الحاضر، لا يوجد دور للمعالجة المثبطة للمناعة في معالجة التهاب العضلة القلبية الحموي. إلا أن هنالك زمرة فرعية معينة من المرضى يمكن أن يستفيدوا من هذه المعالجة، خاصة مرضى التهاب العضلة القلبية ذو الخلايا العرطلة. في النهاية، قد يظهر مرضى التهاب العضلة القلبية بسبب مرض جهازى نوعي تحسناً في الإصابة بالتهابية القلبية عند معالجة المرض المستبطن.

## اعتلال العضلة القلبية:

يشير اعتلال العضلة القلبية cardiomyopathy إلى مجموعة من الآفات العضلية القلبية البدئية ذات سبب غير معروف ويمكن تقسيمها إلى ثلاث تصنيفات واسعة هي التوسعي والضخامي والمقيد (الجدول 11-1).

## اعتلال العضلة القلبية التوسعي:

يشير اعتلال العضلة القلبية التوسعي dilated cardiomyopathy (DCM) إلى حالة قلبية تتميز بضخامة حجرات وضعف وظيفة أحد أو كلا البطينين. وبالتعريف، تعتبر سببية الـ DCM غير معروفة. لكن

يشكل التهاب العضلة القلبية myocarditis آفة التهابية تصيب العضلة القلبية. وبالرغم من ترافق حدوثه مع عدد من الآفات الانتانية والجهازية، لكن التهاب العضلة القلبية غالباً ما يكون نتيجة لانتان حموي. مع كون حمة كوكساكي B وحمة ايكو هي العناصر الانتانية المسببة للمرض على الأغلب. إلا أن أية حمة يمكن أن تتضاعف في القلب وتسبب التهاباً عضلياً قلبياً. وما تزال نسبة الحدوث الحقيقية لهذا الداء غير معروفة لأن معظم الحالات تزول عفوياً ولا تسترعي الاهتمام الطبي. لكن تم تقرير حدوث التهاب العضلة القلبية في 1-5% من مرضى الانتانات الحموية الحادة.

يعتقد أن الأذية العضلية القلبية تكون تالية للغزو المباشر للحمة إلى الخلية العضلية. بالإضافة إلى الاستجابة المناعية للانسان. في البدء، يؤدي تضاعف الحمات في الخلايا العضلية إلى أذية الخلية وموتها. وفي هذا الطور الباكر، تتعدد الحمة بشكل رئيسي بالعمليات المناعية الخلطية والمتوسطة خلوياً، وفي معظم الحالات يزول التهاب العضلة القلبية بشكل تام. إذا فشلت هذه الاستجابة المناعية البدئية في القضاء على العامل الحموي، يفترض حدوث استجابة مناعية ذاتية تتوجه مباشرة ضد العضلة القلبية، وتؤدي إلى المزيد من التهاب وأذية العضلة القلبية.

إن التظاهرات السريرية لالتهاب العضلة القلبية تكون متبدلة بشكل واضح. حيث أن العديد من المرضى يمكن أن يكونوا لا عرضيين ويزول عندهم الالتهاب بشكل كامل دون اختلاطات. في حين أن هنالك مرضى آخرين يمكن أن يتظاهروا بشكاوي لا نوعية نموذجية لمتلازمة حموية مثل الحمى والدعث والألم العضلي. ويكثر حدوث الألم الصدري الجنبى التالي لالتهاب التأمور. رغم أن بعض المرضى يمكن أن يظهروا ألماً أكثر نموذجية لنقص تروية العضلة القلبية. وعند حدوث اضطراب في الوظيفة القلبية، قد يتظاهر المرضى بأعراض قصور القلب الاحتقاني (في حالات نادرة) الصدمة قلبية المنشأ. وقد تحدث اضطرابات نظم مهددة للحياة لدى مرضى التهاب العضلة القلبية حتى بوجود وظيفة انقباضية جيدة للبطين الأيسر.

بالفحص السريري، غالباً ما يتظاهر المرضى بتسرع قلبي. وقد نسمع احتكاكات تآمورية عند حدوث التهاب عضلي تآموري. وعند حدوث سوء وظيفة بطين أيسر. قد يتظاهر المرضى بعلامات فرط الحمل الحجمي، وتتضمن الخراخر بإصفاء الرئتين وتمدد أوعية العنق والوذمة المحيطية. وبالإصفاء، قد نجد خبب S3. بالإضافة إلى نفخات القصور التاجي ومثلث الشرف. وتكون التبدلات الأكثر شيوعاً على تخطيط القلب الكهربائي هي تبدلات الشدفة ST والموجة T، خاصة

الجدول 11-1: تصنيف اعتلال العضلة القلبية

| التوسعي (الاحتقاني)             | الضخامي  | التقييدي (الحاصر)   |
|---------------------------------|--|---|
| الأعراض                         | زلة تنفسية، زلة اضطجاعية، تعب، وذمة ساقين  | زلة تنفسية، تعب، وذمة ساقين   |
| الموجودات المميزة بالفحص القلبي | ضخامة قلبية، S3 و S4 شائعين، نفخة قصور مثلث الشرف والتاجي  | ضربة قمة ثنائية مع S4 مجسوس، نفخة قذف على LSB (تزداد مع فالسالفا)، غالباً ما تترافق مع نفخة قصور تاجي |
| تخطيط القلب الكهربائي           | تسرع قلبي جيبي، حصار فرع حزمة آيسر شائع  | منخفض الفولتاج، موجات Q شاذة، شذوذات نقل  |
| تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية | حجرات قلبية متوسع، تناقص معمم في حركة جدار البطين الأيسر ووظيفته الانقباضي   | تسمك جدار، تناقص الوظيفة الانقباضية، مظهر تلالؤ البطين الأيسر في الداء النشواني                       |
| المعالجة                        | المدرات، عوامل نقص التخميل، الديجوكسين   | معالجة السبب المستبطن، المدرات  |
|                                 | حاصرات بيتا الأدرينية أو حاصرات أقتية الكالسيوم، تنظيم التنألى الأذيني البطيني (DDD) لدى مرضى انتقائين مصابين بأعراض معقدة، خزع عضلي حاجزي جراحي في الأعراض الانسدادية المعقدة |   |

DDD: ناظم خطأ آتيني متزامن بطيني، LSB= الحافة القصبة اليسرى

## الجدول 11-2: أسباب اعتلال العضلة القلبية التوسعي

|  |
|--|
| مجهول السبب                                |
| معرض بالسموم:                              |
| الكحول                                     |
| الأنتراسيكلين                              |
| الكوبالت                                   |
| الكاتيكول أمينات                           |
| إشعاعي                                     |
| انتاني:                                    |
| حموي                                       |
| طفيلي (داء شاغاس)                          |
| استقلابي:                                  |
| الصيام (الجوع)                             |
| عوز النيامين (البري بري)                   |
| الانسمام الدرقي                            |
| الساركوتيد                                 |
| داء الهيموكروماتوز                         |
| اعتلال العضلة القلبية قبيل أو بعيد الولادة |
| وراثي                                      |

لكن يوجد العديد من الأمراض والذيفانات والآفات الاستقلابية يمكن أن تؤدي إلى أذية عضلية قلبية مشابهة للأذية في ال DCM (الجدول 11-2). بالإضافة إلى ذلك، تم تقرير النقل المعائلي لل DCM كصفة وراثية جسمية مسيطرة مع نسبة اختراق متبدلة. مع إصابة 10-20% من أقارب المريض بالدرجة الأولى والثانية.

قد يبقى مرضى ال DCM غير عرضيين لعدة سنوات رغم شدة إصابة وظيفية البطين الأيسر. إلا أن معظم المرضى المصابين قد يظهرون أعراض قصور القلب الاحتقاني، والتي تكون ذات بدء مفاجئ أو تدريجي. بالإضافة إلى ذلك، قد يتظاهر المرضى باضطرابات نظم آذينية أو بطينية عرضية بالإضافة لحدوث الموت القلبي المفاجئ. ويكون الفحص السريري نموذجياً لدى مرضى قصور القلب وقد يشير إلى أدلة على سوء وظيفة البطين الأيسر والأيمن. قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً تماماً لكنه غالباً ما يظهر نقص تطور الموجة R وتأخير في النقل داخل البطيني. خاصة حصار فرع الحزمة الأيسر. ويعتبر تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية ثنائية البعد والدوبلر مفيدة في تقييم حجم البطين ووظيفته الانقباضية بالإضافة إلى مطاوعة الدسام. تجرى الفحوصات القلبية بشكل أساسي لاستبعاد وجود آفة شريانية إكليلية قلبية مميزة. رغم أن قياس ضغوط الامتلاء لدى مرضى انتقائين قد يفيد في توجيه المعالجة الدوائية. ويتم ترك إجراء خزعة الشفاف العضلي القلبي للمرضى الذين يشكل لديهم بوجود سبب لا DCM قابل للعلاج.

البطين الأيسر معتمد بشكل كبير على وسائل فيزيولوجية ودوائية تؤثر على حجم البطين الأيسر (ممال ديناميكي) إن المناورات التي تنقص حجم البطين الأيسر (مثل الوقوف، أو مناورة فالسالفا، أو التروغليسرين تحت اللسان) تؤدي إلى المزيد من التضيق في مخرج البطين الأيسر وزيادة درجة الانسداد. في حين أن ازدياد حجم البطين الأيسر الذي يحدث أثناء جلوس القرفصاء أو إعطاء سوائل وريدية سوف يؤدي إلى توسع مخرج البطين وإنقاص الممال الضغطي. غالباً ما يكون سوء الوظيفة الانبساطية موجوداً لدى مرضى الـ HCM. حتى بغياب ممال واضح عبر المخرج، ويكون مستقلاً عن درجة ضخامة البطين الأيسر. يؤدي انخفاض مطاوعة البطين الأيسر إلى ارتفاع ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر والضغط الوريدي الرئوي. مما يؤدي إلى حدوث احتقان رئوي.

إن التظاهرات السريرية للـ HCM تعتبر هي الأخرى متغيرة بشكل كبير. حيث يمكن لبعض مرضى الـ HCM أن يكونوا لا عرضيين لعدة سنوات. حتى عند وجود انسداد مميز في مخرج البطين الأيسر. في حين أن هنالك مرضى آخرين يتظاهرون باضطرابات نظم مهددة للحياة أو موت قلبي مفاجئ. إلا أن العرض الأكثر تكراراً لدى مرضى الـ HCM هو الزلة التنفسية على الجهد، والتي تكون تالية لسوء الوظيفة الانبساطية وارتفاع ضغط امتلاء البطين الأيسر. ومع تطور الآفة العضلية القلبية، يمكن أن يبدأ البطين الأيسر بالتوسع، وبالتالي يلطف من انسداد المجرى. قد تكون الزلة تحت هذه الظروف نتيجة لسوء الوظيفة الانبساطية والانقباضية معاً. قد يحدث ألم نقص تروية صدري بغياب آفة شريانية إكليلية قلبية وينجم عن زيادة حاجة البطين المتضخم للأكسجين وارتفاع توتر الجدار الذي يؤدي إلى إنقاص جريان الدم إلى ما تحت الشفاف. قد ينجم الغشي عن انسداد شديد في مخرج البطين الأيسر مع تناقص متزامن في النتاج القلبي. بالإضافة إلى اضطرابات نظم. ولا يكون حدوث الغشي المترافق مع الجهد نادراً لأن زيادة الانحياز العضلي للبطين الأيسر يزيد من درجة انسداد مخرج البطين. وعند إصابة البطين الأيمن بالعملية الإمرضية. قد تظهر أعراض قصور البطين الأيمن.

تظهر الموجودات المميزة بالفحص القلبي في الجدول 1-11 و 1-13. حيث يظهر مرضى الانسداد الواضح لمخرج البطين نفخة انقباضية مميزة خشنة تصاعدية - تنازلية تسمع أفضل ما يمكن على الحافة القصية اليسرى وتزداد شدتها عند إجراء مناورات من شأنها خفض حجم البطين الأيسر. كثيراً ما يسمع S2 تالي لزيادة الصلابة

إن تدبير مرضى الـ DCM يعتبر مشابهاً لتدبير مرضى قصور القلب الاحتقاني (راجع الفصل 6). وقد تحسن النتاج السريري لمرضى الـ DCM بشكل واضح مع استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين و(وهو الأحدث) حاصرات بيتا. إلا أن الإنذار لدى مرضى القصور القلبي المتقدم يبقى سيئاً. مع نسبة وفيات خلال السنة الأولى تتجاوز 50 %.

### اعتلال العضلة القلبية الضخامي:

يعتبر اعتلال العضلة القلبية الضخامي hypertrophic cardiomyopathy (HCM) آفة غير متجانسة تتميز بدرجات مختلفة من ضخامة البطين الأيسر، وحجم جوف طبيعي أو صغير للبطين الأيسر. مع وظيفة انقباضية مضطربة الحركية. وتصاب مجموعة من هؤلاء المرضى بضخامة مسيطرة في الحاجز بين البطينين بالتوافق مع حركة أمامية للوريقات التاجية وانسداد مخرج البطين الأيسر تحت الدسامي. وهي حالة سميت اعتلال العضلة القلبية الضخامي الساد. وتشير التقارير إلى أن HCM شائع جداً، يصيب 1/500 شخص في التعداد العام. وقد نجد شكلاً عائلياً (صفة جسمية مسيطرة) وشكلاً متفرقاً من هذا المرض. كذلك، هنالك نمط متغير للـ HCM يشاهد عند المرضى من النساء. غالباً، المسنات المصابات بارتفاع الضغط. هنالك دراسات جزيئية سابقة تقوم بتحديد الطفرات في المورثات التي تعطي شفرات للبروتينات التقلصية في الخلية القلبية العضلية والتي يبدو أنها مسئولة عن حدوث الـ HCM. هنالك أكثر من حوالي 50 طفرة مختلفة تصيب سلاسل الميوزين الثقيلة وسلاسل الميوزين الخفيفة والتروبوميوزين والتروبونينات تم وصفها في هذا المجال. وعلى الرغم من التبدل الواسع في الشذوذات الوراثية، إلا أن جميعها يترافق مع نمط شكلي شائع يتضمن سوء وظيفة الخلية العضلية القلبية. وتشوش الألياف العضلية وضخامة الخلايا العضلية القلبية والتليف الخلالي.

يتميز الـ HCM بوجود انسداد ديناميكي في مخرج البطين الأيسر مع سوء وظيفة انبساطية. وتكون درجة انسداد المخرج متبدلة وقد تتطور ضمن منتصف جوف البطين الأيسر أو (وهو الشائع) تحت مستوى الدسام الأبهري. وفي النمط الذي يتظاهر متأخراً، يتضيق مخرج البطين الأيسر بتأثير ضخامة الحاجز بين البطينين، ويترافق لدى بعض المرضى مع تبديل موضع أمامي للوريقات التاجية نحو الحاجز بين البطينين. ويكون الممال الضغطي الناجم عبر مخرج

الجدول 11-3: تأثير وسائل منتقاة على الممال الديناميكي للجريان الخارج والنفخة في اعتلال العضلة القلبية الضخامي

| الوسيلة                         | الآلية   | التأثير على الممال والنفخة |
|---------------------------------|--|----------------------------|
| فالسالفا (أثناء الشد)           | نقص حجم جوف LV ( نقص الحمل القبلي والحمل البعدي)     | يزداد                      |
| الوقوف                          | نقص حجم جوف LV ( نقص الحمل القبلي)                   | يزداد                      |
| ضربة بعد خارجة انقباضية         | زيادة التقلصية (أيضاً زيادة الحمل القبلي)            | يزداد                      |
| جلوس القرفصاء                   | زيادة حجم جوف LV ( زيادة الحمل القبلي والحمل البعدي) | يتناقص                     |
| تمرين المسك باليد متساوي التوتر | زيادة الحمل البعدي                                   | يتناقص                     |

LV - البطين الأيسر

لا يمكن التنبؤ بالسير السريري لمرضى HCM ولا يرتبط بوجود أو شدة انسداد مخرج البطين الأيسر. وبشكل عام، يحدث التدهور السريري ببطء، مع ازدياد حدوث الحالات العرضية بزيادة العمر. قد يحدث الموت المفاجئ في أي عمر، حتى لدى أشخاص غير عرضيين، ويكون السبب الأساسي للوفاة في هذا التعداد السكاني. يمكن أن تؤدي المعالجة إلى تحسين الأعراض وزوال انسداد المخرج، لكن لا يبدو أنها تطيل من البقاء.

### اعتلال العضلة القلبية الحاصر:

يعتبر اعتلال العضلة القلبية الحاصر restrictive cardiomyopathy آفة عضلية قلبية نادرة يمكن أن تصيب كلا البطينين وتتميز بحجم جوف بطيني صغير، وسوء وظيفة انبساطية وارتفاع ضغوط الامتلاء البطيني. وتكون الوظيفة الانقباضية طبيعية عادة، خاصة في المراحل المبكرة من سير المرض. قد ينجم هذا النمط من اعتلال القلب عن آفات جهازية مختلفة، بالإضافة إلى التعرض للعديد من السموم وتشعيع الصدر (الجدول 11-4). وفي الولايات المتحدة وأوروبا الغربية، غالباً ما يكون هذا المرض تالياً للإصابة بالداء النشواني (راجع الشرح لاحقاً).

يتظاهر مرضى اعتلال العضلة القلبية الحاصر بأعراض وعلامات قصور القلب الاحتقاني، الأمر الذي يجعل هذا المرض غير قابلاً للتمييز عن الأشكال الأخرى الأكثر شيوعاً لاعتلال العضلة القلبية. غالباً ما تكون علامات قصور القلب الأيمن مسيطرة. تتمدد أوردة العنق وتتضاءل لتخمس مع الشهيق أو ترتفع بشكل عجائبي (علامة كوسماول) تالية لضعف انضغاط الدم من الأذينة اليمنى إلى البطين الأيمن. كثيراً ما نجد وذمة محيطية وكبد متضخم وحبس، وبالفحص القلبي، تكون صدمة القمة طبيعية عادة في الموضع والشدة. وكثيراً ما يسمع S3 ناشئ من البطين الأيمن أو الأيسر. وفي الحالات المتقدمة، يمكن أن تتناقص سعة النبضان السباتي نتيجة لتناقص حجم الضربة. قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً في اعتلال العضلة

البطينية وقد يكون مجسوساً في القمة. وعندما يتطور سوء وظيفة بطينية يسرى، قد يكون هنالك S3 مسموح. تكون الصدمة السباتية البدئية نشيطة لكن يتبعها عمق في أواسط الانقباض تالي لتطور انسداد مخرج البطين الأيسر. وفي وقت متأخر من الانقباض، يرتفع النبضان السباتي ثانية مع قذف الدم المتبقي في البطين الأيسر (النبض ثنائي الموجة pulsus bisferiens). وقد تشاهد موجة a مسيطرة تشير إلى تقلص أذيني قوي أثناء الشهيق في أوعية الرقبة.

يظهر في الحالة النمذجية في تخطيط القلب الكهربائي في ال HCM زيادة في فولتايج QRS تالية لضخامة البطين الأيسر. وكثيراً ما تكون هنالك موجات Q شاذة ومسيطرة في الاتجاهات السفلية والجانبية وتعكس نزاع استقطاب الحاجز المتضخم. يسمح تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية ثنائي البعد بتقييم وظيفة البطين الأيسر، ودرجة وتوضع الضخامة، وشدة الحركة الانقباضية الأمامية للورقات التاجية. ويمكن استخدام تقنيات الدوبلر في تقييم شدة وتوضع انسداد مخرج البطين الأيسر ومراقبة التبدلات في الممال خلال المناورات المسببة لحدوثه أو بعد معالجة نوعية. ويعتبر تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية مفيداً أيضاً في مسح بقية أفراد العائلة لمرضى HCM. أحياناً، قد تكون القشطرة القلبية ضرورية لتقييم مرضى HCM إذا كان تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية غير كافٍ في تمييز شدة الانسداد أو عندما يكون هنالك استقطاب لتقييم الداء القلبي الإكليلي.

تهدف معالجة ال HCM إلى تحسين سوء الوظيفة الانبساطية والإقلال ما أمكن من انسداد مخرج البطين الأيسر. يمكن استخدام كلاً من حاصرات بيتا وحاصرات أقتية الكالسيوم بشكل واسع في هذا المرض ويبدو أنه يحسن الأعراض خاصة الزلة والألم الصدري. وتكون التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية مرتبطة بشكل أساسي بإبطاء معدل القلب، مما يؤدي إلى إطالة الانبساط والسماح بزيادة الامتلاء البطيني السلبي. بالإضافة إلى ذلك، تملك هذه الأدوية تأثيراً عضلي الانحياز سلبي على وظيفة العضلة القلبية ويساعد في خفض شدة انسداد مخرج البطين الأيسر. وعند المرضى ذوي الأعراض المعتدلة لانسداد مخرج البطين الأيسر، يمكن أن يؤدي وضع ناظم خطى ثنائي الحجرة إلى المساعدة في تخفيف الانسداد وزوال الأعراض. ويبدو أن آلية الاستفادة من هذه المعالجة تتعلق جزئياً بتناقص الحركة البطينية الداخلية للحاجز بين البطينين بسبب التقلص غير المتزامن للبطين الأيمن والأيسر. ويؤدي ذلك إلى زيادة أبعاد مخرج البطين الأيسر وتناقص في انسداد المخرج. ولدى مرضى انتقائين مصابين ب HCM ساد عرضي بشكل شديد، يمكن أن يؤدي الخزع العضلي الأملس للبطين الأيسر بهدف ترقيق القسم الداني من الحاجز بين البطينين إلى زوال انسداد مخرج البطين الأيسر وتحسين الأعراض والبقيا طويلة الأمد. ولدى مرضى الرجفان الأذيني، يتم الحفاظ على نظم جيني بأفضل طريقة باستخدام دواء الأميودارون (كما ذكر في الفصل 10). إن المرضى الذين يراجعون باضطرابات نظم بطينية مهددة للحياة يجب أن يخضعوا لتقييم كهربائي فيزيولوجي. ولدى مرضى انتقائين، قد يستطع العلاج بالأميودارون أو نازع رجفان مع محو قلبي ذاتي قابل للزرع، وتعتبر الوقاية من التهاب الشغاف مستطبة لدى جميع مرضى HCM.

#### الجدول 11-4: أسباب اعتلال العضلة القلبية الحاصر:

|                          |
|--------------------------|
| عضلي قلبي:               |
| غير ارتشاحي:             |
| مجهول السبب              |
| تصلب جلدي                |
| ارتشاحي:                 |
| داء نشواني               |
| ساركوئيد                 |
| داء غوشر                 |
| آفات خزن:                |
| داء الهيموكروماتوز.      |
| عضلية قلبية شغافية:      |
| تليف عضلي قلبي شغافي     |
| متلازمة فرط محبة الحمضات |
| الإشعاع.                 |



مقصورة. تكون الإصابة القلبية شائعة في هذا المرض وتؤدي إلى اعتلال عضلة قلبية حاصر بسبب توضع الخيوط النشوانية ضمن النسيج العضلي القلبي. وبالرغم من أن سوء الوظيفة الانبساطية تكون شائعة في الداء النشواني القلبي، إلا أن سوء الوظيفة الانقباضية يمكن أن تكون موجودة، خاصة في مراحل متأخرة من سير المرض. يشير تخطيط القلب الكهربائي في الحالة النموذجية إلى نقص فولتاج مركبات QRS. يمكن للموجات Q الشاذة (خاصة في الاتجاهات الأمامية) أن تماثل احتشاء العضلة القلبية. ويشير تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عادة إلى زيادة سماكة الجدار وصغر حجم جوف البطين وضخامة الأذينات وتسمك الوريدات الدسامية. وغالباً ما تبدو العضلة القلبية بشكل حبيبي متلألئ يعتقد أنه ناتج لارتشاح العضلة القلبية بالبروتين الشاذ. يمكن تأكيد تشخيص الداء النشواني القلبي لدى مريض ذو موجودات سريرية وبإيكو نموذجية لهذا المرض عبر كشف التوضعات النشوانية في النسيج المأخوذ من وسادة شحمية أو خزعة من نسيج مستقيمي. وعندما تكون هذه الطرائق غير مؤكدة، قد تبرز الحاجة لإجراء خزعة عضلية قلبية.

يعتبر إنذار المرضى المصابين بداء نشواني قلبي بدئي سيئاً جداً، مع متوسط بقيا أقل من 6 أشهر عند وجود أعراض قصور القلب الاحتقاني. وقد تبين أن المعالجة الكيميائية بمادة الميلفانان وريدياً يتلوها استرداد خلية جذعية ذاتي تؤدي إلى تحسين تظاهرات الداء النشواني لدى مرضى دون إصابة قلبية مميزة، وتجرى الدراسات حالياً لتحديد فائدة هذه المعالجة لدى مرضى انتقائين ذوي إصابة قلبية.

يعتبر الداء النشواني العائلي زمرة من الأمراض الجسمية القاهرة تتميز بتوضعات بروتينية طافرة ضمن المسافة خارج الخلايا. وينجم الشكل الأكثر شيوعاً لهذا الداء عن إنتاج ترانستيريتين شاذ (وهو بروتين يتركب بشكل مسيطر في الكبد). لقد ترافقت أكثر من 50 طفرة مختلفة في بروتين الترانستيريتين مع توضعات نشوانية، مما يؤدي بشكل بدئي إلى اعتلال عضلة قلبية واعتلال محيطي وعصبي ذاتي. وقد تم تمييز شكل فريد من اعتلال العضلة القلبية النشواني يصيب العرق الأمريكي الإفريقي ويطرافق مع طفرة في مورثة الترانستيريتين في الموضع 122 (تبدل الإيزولوسين مع الفالين).

يعتبر الداء النشواني الشيخوخي السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال العضلة القلبية النشواني لدى المسنين وذو توزع واضح في عينات فتح الجثة لأشخاص في العقد الثامن والتاسع من العمر. إن فهمنا للآلية الإمبراضية في هذا الداء ما يزال فقيراً جداً، لكن يبدو أنه ينجم عن توضع الخيوط النشوانية المؤلفة من الترانستيريتين الطبيعي. لا يحمل هذا الداء نفس الإنذار المميت الموجود في الداء النشواني البدئي، إلا أن تطور شذوذات نقل واضطرابات نظم أذينية أو قصور قلب احتقاني ليست نادرة.

ينجم الداء النشواني الثانوي عن توضع بروتين نشواني A (SAA) مصلي تم إنتاجه استجابة للتهاب مزمن. ورغم أنه يشاهد بشكل نادر في البلدان المتطورة ناجماً عن المعالجة الناجحة لآفات إنتانية مزمنة، إلا أن الداء النشواني الثانوي يمكن أن يكون اختلاطاً لآفات التهابية أخرى مثل التهاب المفاصل الرثوي والداء المعوي الالتهابي. ويتظاهر مرضى الداء النشواني الثانوي عادة بعلامات الإصابة الكلوية والكبدية. وتكون الإصابة القلبية نادرة، وعند حدوثها، نادراً ما تسبب أعراضاً.

القلبية الحاصر أو يظهر فقط شذوذات غير نوعية في الشدفة ST أو الموجة T. وعندما يكون اعتلال العضلة القلبية تالياً لآفة ارتشاحية (مثل الداء النشواني) يمكن أن تتناقص سعة مركبات QRS (منخفض الفولتاج) وقد نجد شذوذات في النقل الأذيني البطيني وداخل البطيني. وقد يفيد تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية في نفي الأسباب الأكثر شيوعاً لقصور القلب الاحتقاني. وقد يؤدي الفحص بتقنية الدوبلر إلى إظهار شذوذات في الانبساط تكون نموذجية لآفة حاصرة. لكن، غالباً ما تكون قثطرة القلب الأيمن ضرورية في تأكيد التشخيص وتمييز العملية الإمبراضية هذه عن التهاب التامور العاصر (انظر لاحقاً). الذي يتظاهر بأعراض وعلامات سريرية مشابهة. لا يضعف الامتلاء الانبساطي الباكر في كل من اعتلال العضلة القلبية الحاصر والتهاب التامور العاصر، ويتميز هذا الامتلاء بهبوط سريع في الضغط البطيني عند بدء الانبساط. يتلو ذلك ارتفاع سريع والوصول إلى المستوى العالي للضغط البطيني خلال بقية الانبساط. ينعكس شكل الموجة العميق والمسطح dip-and-plateau في المخطط الأذيني بموجة نازلة y سريعة يتلوها ارتفاع سريع وتسطح في الضغط الأذيني. وإذا كان النظم الجيبي موجوداً، قد نلاحظ موجة a مسيطرة. يرتفع ضغوط امتلاء كلاً من البطين الأيمن والأيسر، إلا أن ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيسر في اعتلال العضلة القلبية الحاصر يتجاوز عادة ضغط نهاية الانبساط في البطين الأيمن بأكثر من 5 ملم. هذا الاختلاف يمكن أن يصبح واضحاً أثناء الجهد والحمل الحجمي، وقد يكون الموجودة الوحيدة التي تميز اعتلال العضلة القلبية الحاصر عن التهاب التامور العاصر. وفي بعض الحالات، يمكن لخزعة شغاف العضلة القلبية أن تظهر سبباً نوعياً لاعتلال العضلة القلبية الحاصر عندما تكون الاختبارات الأخرى غير مشخصة.

يتم توجيه معالجة اعتلال العضلة القلبية الحاصر في أغلب الحالات نحو إزالة أعراض قصور القلب، وتفيد المدرات في تدبير الاحتقان الجهازى والوريدي. إلا أن الإنقاص الزائد في ضغوط الامتلاء البطيني سوف يؤدي إلى إنقاص حجم الضربة وقد يؤدي إلى حدوث هبوط ضغط عرضي. إن الرجفان الأذيني مع فقدان المساهمة الأذينية في الامتلاء البطيني يكون سيئ التحمل لدى مرضى اعتلال العضلة القلبية الحاصر. ويجب الحفاظ على النظم الجيبي ما أمكن، رغم أن الديجوكسين والعديد من مضادات اضطراب النظم تكون سبباً فعالاً لحدوث اضطرابات النظم ويجب استخدامها بحذر. خاصة لدى مرضى الداء النشواني. يجب أن يخضع مرضى اضطرابات النظم البطينية المهددة للحياة إلى تقييم كهربائي فيزيولوجي وقد يحتاجون إلى علاج بنازع رجفان آلي.

## الداء النشواني:

يشير الداء النشواني amyloidosis إلى زمرة من الأمراض تتميز بتوضعات لبروتينات خيطية شاذة (الأميلويد) في الأنسجة والأعضاء في أنحاء الجسم. يمكن تصنيف الداء النشواني إلى بدئي أو ثانوي أو عائلي حسب نمط طليعة البروتين التي تشكل الخيوط النشوانية.

يعتبر الداء النشواني البدئي آفة جهازية نادرة تتجم عن إنتاج شاذ للسلاسل الخفيفة للغلوبولينات المناعية من قبل حثل dyscrasia خلية

## الآفة التامورية:

الجدول 11-5: أسباب التهاب التامور:

- مجهول السبب
- حموي (حمة كوكساكي B، حمة إيكو، الحمة الغدية، اللتان بوحيدات النوى الخمجي، التهاب الكبد B، متلازمة عوز المناعة المكتسب).
- فطري (داء النوسجات)
- تدرن
- جرثومي حاد (فيحي)
- احتشاء عضلة قلبية حاد
- متلازمة ما بعد بزل التامور
- الإشعاع
- التشنؤ (سرطانة رئة أو شدي منتقلة، ابيضاض دم، لمفوما، ورم قناميي).
- تبولن الدم
- آفات مناعية ذاتية (الذبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الرثوي، تصلب الجلد).
- متلازمة الضناخل/فرط التحسس الدوائي (البروكاين أميد الهيدرازين)
- الورم المخاطي

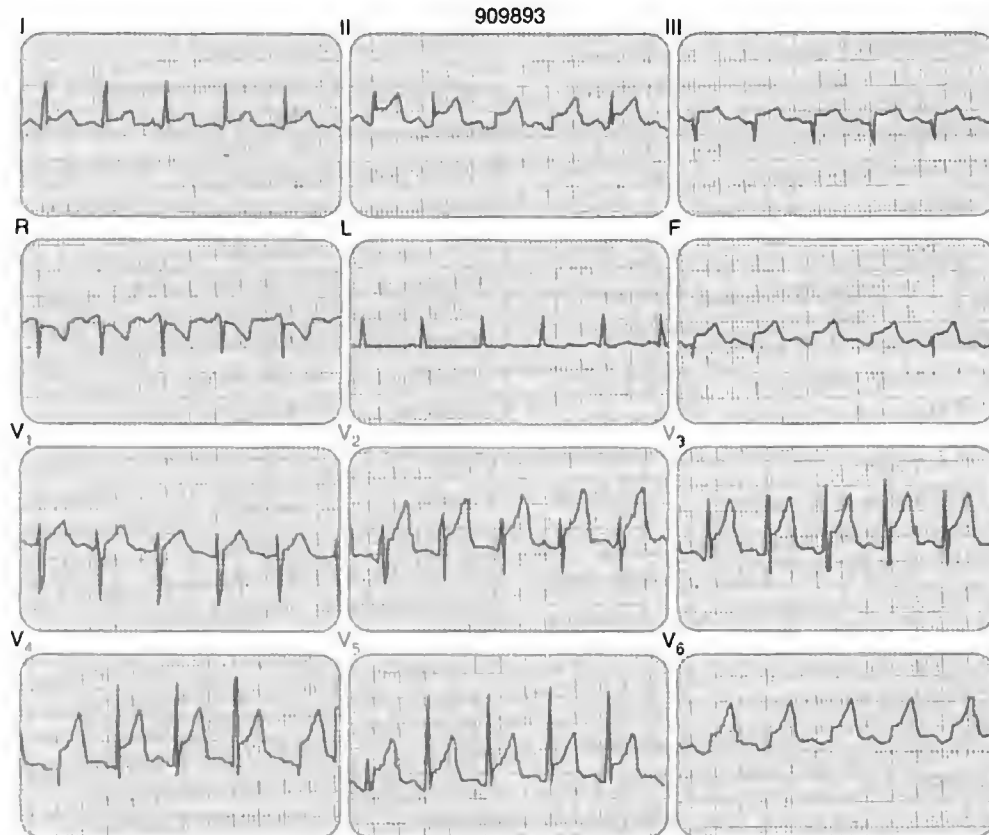
## التهاب التامور الحاد:

ينجم التهاب التامور الحاد acute pericarditis عن التهاب التامور الحشوي والجداري ويتميز بألم صدري واحتكاكات تامورية وتبدلات متسلسلة على التخطيط الكهربائي. غالباً ما يكون سبب التهاب التامور غير معروف، لكن في العديد من الحالات يفترض أنه تالي لانتان حموي. وهناك العديد من العوامل الانتانية والأدوية والآفات الجهازية تؤدي إلى التهاب تامور (الجدول 11-5).

يشكل الألم الصدري خلف القصر الجنبى التظاهرة الكلاسيكية لالتهاب التامور، ويكون ذو بداية مفاجئة، وعادة ما يكون حاداً ويزول بالجلوس والانحناء للأمام. بالفحص السريري، يمكن سماع صوت احتكاكات تامورية خلال إصفاء القلب. تشير هذه الاحتكاكات إلى صوت سطحي خشن يملك في الحالة النموذجية ثلاث مكونات تتوافق مع حركة القلب خلال الدورة القلبية (الانقباض البطيني، الانبساط البطيني الباكر، التقلص الأذيني). يمكن للاحتكاكات التامورية أن تكون متقطعة وذات شدة متبدلة، مع سماع واحد أو اثنان فقط من المكونات الثلاث. وبسبب الطبيعة المختلفة للاحتكاك التاموري، لا يؤدي غيابها إلى استبعاد تشخيص التهاب التامور.

انخفاض عكسي في الشدقة ST أو تطور موجات Q إمراضية (الشكل 11-1). يمكن أن يؤدي الالتهاب المرافق في العضلة القلبية الأذينية إلى انخفاض الشدقة ST. وتعود الشدقة ST إلى الخط القاعدي خلال الساعات القليلة الأولى وحتى نهاية اليوم.

تكون التبدلات التخطيطية القلبية التي تحدث في التهاب التامور الحاد ثانوية لالتهاب العضلية القلبية المستبطن. تشمل التبدلات الأبر على تخطيط القلب الكهربائي ظهور تسرع قلبي جيبى وارتفاع منتشر في الشدقة ST مع تفرعها للأعلى دون أن ترافق مع



الشكل 11-1: تخطيط القلب الكهربائي النموذجي في التهاب التامور. يظهر ارتفاعاً منتشراً في الشدقة ST



الشكل 11-2: صورة صدر شعاعية خلفية أمامية لدى مريض مصاب بانصباب تاموري محيطي كبير. لاحظ مظهر القارورة للظل القلبي.

الصدر (علامة إيوارت). وعلى صورة الصدر البسيطة، قد يتضخم ظل القلب ويبدو بشكل القارورة إذا تراكم مقدار 250 مل من السائل على الأقل ضمن الكيس التاموري (الشكل 11-2). وعندما يكون هنالك حجم كبير من السائل التاموري، قد يتناقص فولتايج المركبات QRS كذلك، قد تختلف سعة مركبات الـ QRS بين ضربة وأخرى (الـ QRS المتبدلة alternans)، وهو اضطراب يعتقد أنه ناتج لقيام القلب بتبديل محوره الكهربائي عبر تأرجحه ضمن الكيس التاموري.

يعتبر تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أكثر وسيلة مفيدة في تشخيص وجود انصباب تاموري. ويمكن بواسطة هذه التقنية قياس حجم الانصباب وموضع السائل (موضع أو محيطي) وتقييم الأهمية الهيموديناميكية للانصباب. وتكون الجهود الهادفة لتحديد سببية الانصباب التاموري مماثلة لما يجري في حالة التهاب التامور الحاد. وبشكل عام، يعتبر نزح السائل التاموري للأغراض التشخيصية ذو قيمة متواضعة ويجب تركه فقط للمرضى المصابين بانصبابات تامورية عرضية مستمرة (> أسبوعين) أو سطم تاموري أو شكل بوجود التهاب تامور قبيحي.

### السطم التاموري:

تعتمد النتائج الهيموديناميكية لانصباب تاموري على حجم الانصباب ومعدل تراكم السائل والميزات التمطعية للتامور. وفي الحالة العادية، يمكن للتامور أن يستوعب تراكم سريع لحوالي 80-100 مل من السائل قبل ارتفاع الضغط داخل التامور. إما إذا كان تراكم السائل بطيئاً، يملك التامور الوقت ليتمدد وقد يبقى الضغط داخل التامور طبيعياً حتى عند تراكم حجم كبير من السائل. وفي كلتا الحالتين، حالما يبدأ الضغط داخل التامور بالارتفاع، يمكن للزيادة البسيطة في الحجم التاموري أن تسبب نتائج هامة هيموديناميكياً. ويتطور السطم التاموري cardiac tamponade عندما تؤدي الزيادات الإضافية

ويتلوها انقلاب موجة T منتشر. ويعود تخطيط القلب الكهربائي إلى طبيعته عادة خلال فترة أيام-أسابيع. ولدى بعض المرضى، يمكن أن يستمر وجود شذوذات الموجة T عند تطور التهاب تامور مزمن. ويندر حدوث اضطرابات النظم الأذينية والبطينية المستمرة في التهاب التامور الحاد.

توجه الاختبارات المخبرية نحو استبعاد أسباب نوعية لالتهاب التامور. وقد تتضمن اختبار السلين الجلدي، واختبارات الوظيفة الدرقية والكلى، واختبار أضداد النوى، ومستويات المتممة، واختبار العامل الرثواني، والاختبار المصلي لحمة عوز المناعة البشرية، إن كان ذلك ملائماً. ويشير ارتفاع سرعة التثفل أو تعداد الكريات البيض إلى وجود التهاب فعال لكنه لا يساعد في تمييز العامل المسبب. وتعتبر الدراسات المصلية الحموية غير ذات فائدة ولا تؤدي إلى تبديل المعالجة. وعندما يختلط التهاب التامور مع انصباب تاموري، يمكن لتصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أن يكشف السائل ويحدد أهميته الهيموديناميكية (راجع الشرح في الانصباب التاموري لاحقاً). إلا أن غياب السائل التاموري لا يستبعد تشخيص الالتهاب التاموري.

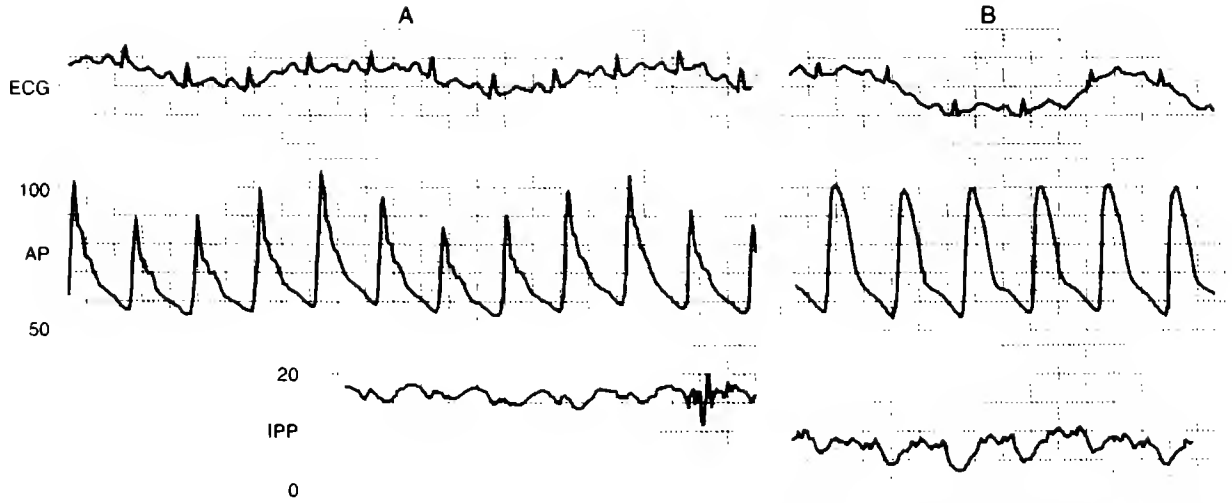
يتم توجيه معالجة التهاب التامور الحاد نحو تدبير السبب المستوطن وإزالة الألم. وعند معظم مرضى التهاب التامور مجهول السبب أو الحموي، يؤدي العلاج بالساليصيلات أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية إلى زوال عدم الارتياح الصدري ويساعد في زوال التهاب التامور. وفي حالات نادرة، قد يكون من الضروري إعطاء شوط علاج بالستيروئيدات من أجل زوال الحالة. لكن يجب استبعاد حالات التهاب التامور القابلة للعلاج أولاً. ويجب تجنب إعطاء مضادات التخثر لدى مرضى التهاب التامور الحاد، وذلك بسبب خطورة تطور تدمي التامور.

إن معظم حالات التهاب التامور تتحدد عفوياً وتزول خلال أيام-أسابيع. وقد يتطور لدى بعض المرضى سير مزمن مرتد يمكن أن يكون بحاجة لتطبيق معالجة متقطعة بالستيروئيدات القشرية أو (في حالات نادرة) تقشير التامور. وتعتبر الاختلاطات في هذه الحالة نادرة وتتضمن السطم التاموري أو التهاب التامور المعاصر (انظر لاحقاً).

### الانصباب التاموري:

قد يحدث التراكم الشاذ للسائل ضمن المسافة التامورية عن أي سبب لالتهاب التامور (راجع الجدول 11-5). قد يكون الانصباب التاموري pericardial effusion صامتاً سريرياً أو قد يؤدي إلى أعراض السطم التاموري (إذا ترافق مع زيادة الضغط داخل التامور). وفي الحالة العادية، يحتوي الكيس التاموري أقل من 50 مل من السائل. إذا تراكم السائل بشكل بطيء وسمح للتامور بالتمطط، يمكن لهذا الكيس أن يستوعب حوالي 2 لتر دون إحداث زيادة هامة في الضغط التاموري.

عادة ما يكون المرضى المصابين بانصباب تاموري غير مهم هيموديناميكياً لا عرضيين. وقد يظهر بعض المرضى ضغطاً مستمراً في الصدر أو يتظاهرون بأعراض تتعلق بانضغاط البنى المجاورة، مثل المري أو الرغامى. وعادة ما يكون الفحص السريري لمريض مصاب بانصباب تاموري صغير طبيعياً. أما إذا كان الانصباب كبيراً، قد يؤدي إلى كبت الأصوات القلبية. وقد يؤدي انضغاط شذفة من الرئة اليسرى إلى خفوت الأصوات التنفسية مع ثناء تحت زاوية الكتف عند إصفاء



الشكل 11-3: مخططات تخطيط القلب الكهربائي ECG والضغط الشرياني الجهازي AP والضغط داخل التاموري IPP ( والتي تم الحصول عليها في مختبر قنطرة قلبية) لدى مريض مصاب بسطام تاموري. تشير المخططات اليسرى (A) إلى تسرع قلبي جيبي ونبض عجائبي. يرتفع الضغط داخل التاموري إلى حوالي 15 ملمز. وبعد بزل التامور (B)، يتباطأ معدل القلب ويغيب النبض العجائبي ويزول ارتفاع الضغط داخل التامور

التاموري. وبالتالي، يحدث انخماص هذه الأجواف عندما يتجاوز الضغط داخل التاموري ضغوط امتلاء الجانب الأيمن من القلب. ويعتبر انقلاب الأذينة اليمنى لأكثر من ثلث الدورة القلبية و/أو الانخماص الانبساطي للبطين الأيمن موجودات تتوافق مع فيزيولوجية السطام. قد تظهر تبدلات مشابهة في الأذينة اليسرى إذا كان الانصباب ذو توضع خلفي. وبالرغم من فائدة تصوير القلب بالأموج فوق الصوتية، إلا أنه قد يكون من الضروري إجراء قنطرة للجانب الأيمن من القلب من أجل توثيق الأهمية الهيموديناميكية للانصباب التاموري. وتتضمن الموجودات النموذجية للسطام كلاً من ارتفاع وتعديل الضغوط الانبساطية الأذينية والبطينية. وعند قياس الضغط داخل التامور بنفس الوقت، يرتفع ويساوي ضغوط الامتلاء الأذينية والبطينية.

يعتبر السطام التاموري مع اضطراب هيموديناميكي حالة إسعافية تحتاج إلى النزع الفوري. وتتضمن الوسائل المؤقتة تمديد الحجم بإعطاء المحلول الملحي الفيزيولوجي أو الدم. وقد تكون المقبضات الوعائية ضرورية من أجل تحقيق استقرار حالة المريض أثناء التحضير للنزع. وإذا كان الانصباب كبيراً ومحيطياً، غالباً ما يكون سحب السائل عبر الجلد بمقاربة تحت قبضة القص ( بزل تامور pericardiocentesis) مقاربة ناجحة ويؤدي إلى استعادة الاستقرار الهيموديناميكي بسرعة. أما إذا كان الانصباب موضعاً أو ناكساً، قد يكون من الضروري اللجوء إلى النزع الجراحي مع تشكيل نافذة تامورية (فتح التامور pericardiotomy). ويجب فحص السائل والنسيج التاموري بحثاً عن أدلة على الانتان والخباثة.

### العصر التاموري:

يعتبر التهاب التامور العاصر constrictive pericarditis آفة نادرة تتجم عن تدب متزايد في التامور استجابة لأذية سابقة. وتتضمن الأسباب الأكثر شيوعاً هنا كلاً من التهاب التامور مجهول السبب، وتشمع الصدر، والجراحة القلبية، والتدرن.

في الضغط التاموري إلى انضغاط القلب وتناقص امتلاء البطينات. وبالتالي يرتفع الضغط الوريدي ويتناقص حجم الضربة وتحدث حالة هبوط ضغط.

عندما يتطور السطام التاموري ببطء، تكون الشكاوي الأساسية هي الزلة التنفسية والتعب. بالمقابل، غالباً ما يبدو مرضى السطام الحاد بحالة مرضية حرجية مع أعراض وعلامات الصدمة القلبية المنشأ. وبالفحص السريري، يبدو التسرع الجيبي واضحاً بهدف محاولة الحفاظ على النتاج القلبي. تتمدد الأوردة الوداجية بسبب ارتفاع الضغط الانبساطي للبطين الأيمن. ويعتبر النبض العجائبي pulsus paradoxus تظاهرة مميزة لدى مرضى السطام التاموري (ويعرف بأنه هبوط في الضغط الدموي الانقباضي لأقل من 10 ملمز مع الشهيق) (الجدول 11-3). وفي الظروف الطبيعية، يزداد امتلاء البطين الأيمن مع الشهيق أثناء كون الضغط داخل الصدر منخفضاً. ويؤدي ذلك إلى توسع البطين الأيمن مع الحد الأدنى من الضغط على الجريان إلى داخل البطين الأيسر. في حالة السطام التاموري، يتحدد تمدد البطين الأيمن بسبب التأثيرات الضاغطة للسطام التاموري. وبالتالي، يندفع الحاجز بين البطينين نحو داخل جوف البطين الأيسر من أجل استيعاب الحجم المتزايد من الدم في البطين الأيمن. ويؤدي ذلك إلى المزيد من الحد من امتلاء البطين الأيسر، الأمر الذي يؤدي إلى تناقص حجم الضربة وهبوط في الضغط الانقباضي. وقد لا يتم كشف هذه التظاهرة عند مرضى السطام الذين يكونون مصابين أصلاً بهبوط الضغط. كذلك، قد يحدث النبض العجائبي في حالات مرضية أخرى، خاصة الكرب التنفسي التالي للداء الرئوي الانسدادي المزمن أو الربو.

يعتمد تشخيص السطام التاموري على الموجودات السريرية. إلا أن تصوير القلب بالأموج فوق الصوتية يشكل وسيلة مفيدة في تحديد الأهمية الهيموديناميكية للانصباب التاموري. وبسبب أن الأذينة اليمنى والبطين الأيمن تعتبر أجواف رقيقة الجدار منخفضة الضغط، لذلك غالباً ما تكون أكثر عرضة لتأثيرات تزايد الضغط داخل

الأيمن والأيسر، يتلوه ارتفاع سريع ومن ثم تسطح خلال أواسط وأواخر الانبساط (علامة الجذر المربع square root) بسبب ضعف الامتلاء الإضافي الناجم عن تامور غير مطاوع. وبالمقارنة مع اعتلال العضلة القلبية الحاصر، تكون مخططات الضغط الانبساطي البطيني الأيمن والأيسر متراكبة تقريباً ولا تتفصل بالحمل الحجمي أو الجهد. وفي الحالات التي يصعب فيها تمييز الإصابة عن اعتلال العضلة القلبية الحاصر، يمكن أن يفيد هنا إجراء خزعة من التامور أو العضلة القلبية. وقد تم تطوير تقنيات أكثر حداثة تتضمن طريقة جديدة لتصوير القلب بالأموح فوق الصوتية بتقنية التصوير النسيجي بالدوبلر، والتي يبدو أنها تشكل طريقة مفيدة وغير جارحة في تمييز هاتين الحالتين المرضيتين. ويمكن بهذه الطريقة قياس سرعة العضلة القلبية خلال دورة قلبية. حيث أن وجود سرعات للعضلة القلبية الانبساطية طبيعية أو مرتفعة ( $< 8$  سم/ثا) لدى مريض مصاب بقصور قلب احتقاني مع وظيفة انقباضية طبيعية ظاهرياً يتوافق مع تشخيص التهاب التامور الحاصر، في حين أن السرعات المنخفضة للعضلة القلبية ( $> 8$  سم/ثا) تقترح اعتلال العضلة القلبية الحاصر. وهناك حاجة لإجراء دراسات أكبر تقارن بين هذه الطريقة والطرق التقليدية الجارحة وغير الجارحة من أجل تحديد دقة هذه التقنية.

يمكن علاج الحالات الخفيفة من التهاب التامور الحاصر بنجاح عن طريق تقييد الوارد من الملح مع إعطاء المدرات. لكن، لدى أغلب المرضى المرضيين يعتبر استئصال التامور جراحياً pericardiectomy هو العلاج المفضل. وتعتبر نسبة الوفيات الجراحية مرتفعة، وتتراوح بين 5-12 % في دراسات أجريت خلال عقدي الثمانينات والتسعينات من القرن الماضي. ولدى أولئك الناجين بعد العمل الجراحي، تتحسن الأعراض لدى حوالي 90 % من المرضى. ويعتبر المرضى ذوي الضعف الوظيفي الشديد قبل الجراحة (الصف III و IV حسب التصنيف الوظيفي لجمعية القلب في نيويورك) أو الذين لا يتم لديهم استئصال كامل التامور أثناء الجراحة، هؤلاء المرضى هم ذوي الخطورة الأعلى لسوء النتائج بعد الجراحة.

### التهاب التامور الحاصر-الانصبابي:

يعتبر التهاب التامور الحاصر الانصبابي effusive-constrictive pericarditis شكلاً متغيراً من التهاب التامور الحاصر ويتميز بعصر العضلة القلبية التالي لتدب التامور الحشوي بالاشتراك مع انصباب تاموري مكثف. وعادة ما يتظاهر المرضى بأعراض وعلامات تتوافق مع السطام التاموري. لكن بعد بزل التامور واستعادة الضغط داخل التامور إلى الصفر، يبقى الضغط الانبساطي الأذيني والبطيني مرتفعاً ومتساوياً. بالإضافة إلى ذلك، يصبح شكل موجة الضغط أكثر نموذجية لالتهاب التامور الحاصر. مع تطور الموجة النازلة y المسيطرة في المخطط الأذيني والنمط العميق-و-المسطح dip-and-plateau خلال الانبساط البطيني. ويعتبر تمييز هذه الحالة أمراً هاماً بسبب أن بزل التامور قد لا يؤدي إلى تحسن الأعراض بشكل واضح. وفي هذه الحالة، يعتبر الاستئصال الجراحي للتامور الجداري والحشوي هو العلاج المفضل.

في التهاب التامور الحاصر الكلاسيكي، تكون عملية التدب محيطية، وتؤدي إلى تقييد الامتلاء الانبساطي في الحجرات القلبية الأربعة. وكما هو الأمر في السطام التاموري، يرتفع الضغط الانبساطية الأذينية والبطينية وتتعدل. لكن، وبمعكس فيزيولوجية السطام التاموري (الذي يضعف فيه الامتلاء البطيني خلال الانبساط)، لا يضعف الامتلاء الانبساطي الباكر في التهاب التامور الحاصر. ويؤدي ذلك إلى امتلاء باكر في البطينات تالي لارتفاع الضغط الأذيني، يتلوه فيما بعد ارتفاع حاد ومن ثم تسطح في الضغط البطيني خلال أواسط وأواخر الانبساط مع وصول الحجم البطيني إلى الحد الذي يفرضه التامور غير القابل للتمدد.

يتظاهر مرضى التهاب التامور الحاصر الخفيف أو المتوسط (ارتفاع في الضغط الوريدي بحوالي 10-15 ملمز) عادة بأعراض قصور القلب الأيمن، مثل وذمة الساق والامتلاء البطني والألم التالي للاحتقان الكيدي. ومع تزايد شدة الآفة وتجاوز الضغط الوريدي لمقدار 20 ملمز، تتطور أعراض الاحتقان الرئوي مثل الزلة الجهدية والسعال والزلة الاضطجاجية. وإذا تناقص النتاج القلبي، يمكن للتعب والضعف العضلي أن يشكل الشكوى الرئيسية.

بالفحص السريري، تتمدد الأوردة الوداجية وتزداد بشكل انتيابي مع الشهيق (علامة كوسماول)، وينتج ذلك بسبب أن الضغط السلبي داخل الصدر لا ينتقل إلى التامور ذو الطبيعة العاصرة. وبالتالي، لا يمكن استيعاب العود الوريدي الزائد من قبل الأذينة اليمنى والبطين الأيمن، ويزداد تمدد الأوردة الوداجية. ينذر حدوث هذه العلامة في السطام التاموري أو اعتلال العضلة القلبية الحاصر، حيث يمكن أن يرتفع الضغط الوريدي الوداجي أيضاً. وفي هذه الحالات، ينتقل الضغط السلبي داخل الصدر إلى التامور. مما يسمح بزيادة (لكن محدودة) في امتلاء البطين الأيمن أثناء الشهيق. ولأسباب مشابهة، يكون النبض المعجاني غالباً عادة في التهاب التامور الحاصر بسبب أن الشهيق لا يؤدي إلى زيادة في امتلاء البطين الأيمن. وتتضمن الموجودات الأخرى علامات قصور القلب الأيمن، مثل الضخامة الكبدية والحب والوذمة المحيطية. وبالفحص القلبي، يمكن سماع صوت انبساطي باكر (قصبة تامورية) على الحافة القصية اليسرى تتوافق مع توقف الامتلاء الانبساطي السريع الباكر.

عندما يكون التهاب التامور الحاصر موجوداً لفترة طويلة أو ثانوياً للتدرن، قد نشاهد حلقة من التكلس التاموري على صورة الصدر البسيطة. ويعتبر التصوير الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي وسائل مفيدة في قياس سماكة التامور وكشف الموجودات الأخرى التي ترافق الالتهاب الحاصر، مثل توسع الوريد الأجوف والحجم الصغير لجوف البطين الأيمن. وهناك حالياً تقنيات أكثر حداثة لقياس سماكة التامور عبر تصوير القلب بالأموح فوق الصوتية عبر المري والتي يبدو أنها تتوافق جيداً مع تلك المأخوذة بواسطة التصوير الطبقي.

في معظم حالات التهاب التامور الحاصر، تعتبر قنطرة القلب الأيمن ضرورية من أجل تأكيد التشخيص. وتتضمن الموجودات النموذجية ارتفاع وتساوي الضغط الانبساطية الأذينية والبطينية. وكثيراً ما نشاهد موجة نازلة y مسيطرة على مخطط الضغط الأذيني تتوافق مع الإفراغ السريع للأذينة بشكل باكر أثناء الانبساط. ويحدث هبوط في أوائل الانبساط في كل من الضغط الانبساطية للبطين

## مواضيع قليلة أضرار

الحجم وذات محفظة. يعتبر الاستئصال الجراحي هو العلاج المثالي. يجب اعتبار التضخم الشحمي للحجاب بين الأذنين ضمن التشخيص التفريقي للكتل الأذنية. وتعتبر هذه الآفة نتيجة لفرط تصنيع نسيج شحمي غير مغلّف، ورغم أنه قد يكشف أحياناً صدفة أثناء فتح الجثة، إلا أنه قد يترافق مع اضطرابات نظم فوق بطينية واضطرابات نقل (في حالات نادرة) موت قلبي مفاجئ.

إن حوالي ربع الأورام القلبية البدئية تكون خبيثة، ومعظمها يكون من نمط المرن (ساركوما sarcoma). تنمو هذه الأورام بشكل سريع وغالباً ما تؤدي إلى امتلاء الحجرة وانسداد مجرى الجريان الدموي. وعندما تحدث إصابة تامورية، قد يتطور انصباب نزفي مع سطم تاموري. ويعتبر الإنذار لدى الأشخاص المصابين سيئاً، ويمكن اللجوء إلى الاستئصال الجراحي في حالات نادرة. ويمكن للتشيع والمعالجة الكيميائية أن يشكّلان معالجة مخففة للأعراض.

بالمقارنة مع الأورام القلبية البدئية، يعتبر الداء الانتقالي الذي يصيب القلب شائع الحدوث، ويحدث لدى حوالي 5/1 المرضى الذين يتوفون بسبب الخباثة. وتتضمن الأورام الأكثر شيوعاً في الانتقال للقلب كلاً من سرطانة الرئة والثدي والكلية، كما أن الورم القاتمي واللمفوما يمكن أن يتظاهرا بإصابة قلبية. تعتبر الانتقالات التامورية شائعة الحدوث وغالباً ما تختلط مع انصباب نزفي وسطام تاموري. وقد يؤدي ارتشاح النسيج العضلي القلبي إلى اضطرابات نقل واضطرابات نظم. وتعتبر الكتل داخل الأجوف نادرة لكنها قد تتجم عن غزو ورمي موضعي أو امتداد مباشر لورم خبيث عبر الجهاز الوريدي (سرطانة الخلية الكلوية يمكن أن تنتقل إلى القلب عبر الوريد الأجوف السفلي). يتم توجيه المعالجة نحو الورم الخبيث المستبطن. وعند وجود سطم تاموري، قد يساعد تفجيده بشكل مباشر في تحقيق استقرار الحالة. وفي بعض الأحيان قد يكون هنالك ضرورة لتقشير التامور pericardotomy من أجل إعادة منع تجمع السائل ضمن الجوف التاموري. وقد يكون الاستئصال الجراحي لكتلة ورمية سادة ملطفاً عادة.

### آفات القلب الرضية:

#### الرضوض القلبية غير المخترقة:

يعتبر الرض القلبي الكليل مسئولاً عن حوالي 10 ٪ من جميع الآفات الرضية القلبية (الجدول 12-2). وتعتبر الأذنيات المرتبطة بالحركة التالية لزوال تسرع مفاجئ للجسم (حوادث المركبات النارية) وانضغاط جدار الصدر (الضغط بعجلات القيادة، حالات السقوط الرياضية، ومناورات الإنعاش القلبي) الأسباب الأكثر شيوعاً للرض الكليل للقلب. وتتراوح التبدلات في العضلية القلبية بين مناطق تكدم صغيرة في المنطقة تحت التامورية مباشرة إلى أذية عبر اللعة مع نزف

### الأورام القلبية:

تعتبر الأورام القلبية البدئية نادرة جداً، مع نسبة انتشار تبلغ أقل من 1 ٪ في معظم الدراسات الأمراض (الجدول 12-1). ويشكل الورم البطي myxoma الورم البدئي الأكثر شيوعاً في القلب ويكون سليماً عادة. وعادة ما تكون هذه الآفات آفات معزولة، وتنشأ في أغلب الأحيان في الأذنية اليسرى في موضع الثقب البيضاء. ويمكن كشف أورام مخاطية في أحيان نادرة في الأذنية اليمنى، أو البطين الأيمن أو الأيسر، أو في مناطق متعددة من القلب بنفس الوقت. قد نشاهد أحياناً نمطاً عائلياً للإصابة ينتقل بشكل صفة جسمية مسيطرة. وعند هؤلاء المرضى، قد تحدث أورام مخاطية متعددة بشكل مشترك مع مجموعة من الشذوذات خارج القلبية، والتي تتضمن وحامات مصطبغة وأورام مخاطية جلدية وأورام ليفية غدية في الثدي وآفات غدية نخامية وكظرية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يظهر مرضى الأورام المخاطية العائلية نسبة تكس للورم أو الأورام بعد الاستئصال الجراحي. وسواء أكانت الأورام المخاطية عائلية أو مفردة، فإن أقل من 10 ٪ منها تكون خبيثة.

ترتبط الأعراض المرافقة للورم المخاطي عادة مع الإنصمام بالشذفات الورمية وانسداد الدسام التاجي. كذلك، يمكن أن يتظاهر المرضى بمجموعة من الأعراض والشذوذات المخبرية غير النوعية وتتضمن الحمى والتعب وفقدان الوزن وفقر الدم وارتفاع سرعة تفل الدم. يتم وضع التشخيص عادة بواسطة تصوير القلب بالأمواف فوق الصوتية، مع كون المقاربة عبر المري هي الطريقة الأكثر حساسية في كشف الأورام الصغيرة في الأذنية اليسرى. ومع أخذ ميلها للانصمام (إطلاق الصمات) بعين الاعتبار، يجب أن تخضع معظم الأورام المخاطية للاستئصال الجراحي عند تشخيصها. وبسبب أن هذه الأورام يمكن أن تكس، يجب متابعتها بتصوير القلب بالأمواف فوق الصوتية.

تتضمن الأورام السليمة الأخرى الأقل شيوعاً كلاً من الأورام الليفية المرنة الحليمية. والأورام الليفية. والأورام العضلية المخططة. تشكل الأورام الليفية المرنة fibroelastoma أورام ذات سويقة مع اتصالات ورقية الشكل تنشأ عادة من سطح الوريقات الدسامية التاجية والأبهرية. لا تؤدي هذه الأورام إلى سوء وظيفة دسامية لكنها قد تكون مصدراً لصمات جهازية. غالباً ما تنشأ الأورام الليفية fibroma ضمن الحاجز بين البطينين وقد تترافق مع اضطرابات نظم أو اضطرابات في النقل. تعتبر الأورام العضلية المخططة rhabdomyoma الأورام القلبية الأكثر شيوعاً لدى الأطفال وغالباً ما تكون مترافقة مع تصلب حويجزي.

يمكن للأورام الشحمية القلبية cardiac lipoma أن تحدث عبر القلب والتامور. وحيث أن الأورام الشحمية التامورية يمكن أن تكون كبيرة جداً، تكون الأورام الشحمية داخل العضلية القلبية صغيرة

## الجدول 12-2: أمثلة على أورام القلب والتأمور

| بطنية                           | انتقالية    |
|---------------------------------|-------------|
| سلمية:                          | ورم قداميني |
| ورم مخاطي                       | رئة         |
| ورم شعبي                        | ثدي         |
| ورم ليفي مرن حليمي              | لفوما       |
| ورم عضلي مخطط                   | خلية كلوية  |
| ورم ليفي                        |             |
| خبيثة:                          |             |
| عرن وعائي (أنجيوساركوما)        |             |
| عرن عضلي مخطط (رايدوميوساركوما) |             |
| ورم ميزانشيمي (ميزوتيليوما)     |             |
| عرن ليفي (فبيرو ساركوما)        |             |

## الجدول 12-2: آفات قلبية بسبب رض غير مخترق

|              |  |
|--------------|--|
| تامورية:     | ورم دموي                               |
|              | تدمي تاموري                            |
|              | تمزق                                   |
|              | التهاب تامور                           |
|              | عاصر (اختلاط متأخر)                    |
| عضلية قلبية: | تكدس                                   |
|              | خثرات داخل الأجواف                     |
|              | أم دم / أم دم كاذبة                    |
|              | تمزق (جدار حر، حاجز)                   |
|              | تمزق حاد (أذيني، بطيني، حاجزي)         |
| دسامية:      | تمزق (وريقات، حبال وترية، عضلة حليمية) |
|              | شريانية إكليلية:                       |
|              | تقرح                                   |
|              | أوعية كبيرة:                           |
|              | تمزق أبهري                             |

نشاهد ارتفاع الشدقة ST الموضع وتبدلات Q مرضية. كما أن ارتفاع المكون العضلي القلبي للكرياتين كيناز (CK-MP) يدعم تشخيص التكدس القلبي. إلا أنه ذو استخدام تشخيصي محدود لدى مرضى الرض الشديد على جدار الصدر بسبب أن الجزء CK-MB يمكن أن يرتفع كنتيجة لأذية شديدة في العضلات الهيكلية. وتوجد مشعرات أحدث للأذية العضلية القلبية (مثل التروبونين T و I) يمكن أن تكون أكثر نوعية في تأكيد تشخيص تكدس قلبي. ويشكل تصوير القلب بالأمواج فوق القلبية وسيلة مفيدة وغير جارحة في تقييم شذوذات حركية الجدار وسوء الوظيفة الدسامية ووجود انصباب تاموري مهم هيموديناميكياً.

تعتبر معالجة مرضى التكدس القلبي مشابهة لمعالجة احتشاء العضلة القلبية. وتتضمن في البدء الملاحظة والمراقبة. ومن ثم زيادة تدريجية في الفعالية الفيزيائية. وتعتبر مضادات التخثر وحالات الخثرة مضادة استطباب هنا بسبب خطورة النزف ضمن العضلية القلبية والكيس التاموري. إن معظم المرضى الذين ينجون من الأذية البديئة سوف يستعيدون الوظيفة القلبية بشكل كامل أو جزئي. لكن هؤلاء المرضى يجب أن يخضعوا للمراقبة بحثاً عن اختلاطات متأخرة تتضمن تشكل أم دم وتمزق الجدار الحر أو العضلة الحليمية واضطرابات النظم المهمة.

## أذية الأوعية الكبيرة:

يعتبر تمزق الأبهر واحداً من أكثر الأذيات القلبية الوعائية شيوعاً التي تنجم عن رض كليل على جدار الصدر. وفي حوالي 90 % من الحالات، يحدث التمزق في الأبهر النازل مباشرة بعد منشأ الشريان تحت الترقوة. ومعظم المرضى يموتون فوراً بسبب استنزاف الدم. إلا أن حوالي 20 % من المرضى يمكن أن ينجوا من الأذية البديئة إذا تم انحصار الدم ضمن الطبقة البرانية الأبهريّة والنسج المنصفية المحيطة (أم دم كاذبة). وتتضمن الأعراض والموجودات المميزة عند الحدوث الألم الصدري والألم الظهر بين الكتفين. وزيادة الضغط الدموي وسعة النبض في الطرفين العلويين مع انخفاض الضغط الدموي وسعة النبض في الطرفين السفليين. مع زيادة عرض المنصف على صورة الصدر الشعاعية. ويعتبر تصوير الأبهر الطريقة المثالية في تأكيد التشخيص. وتحديد موضع أو مواضع الأذية. وتقييم إصابة الشريان السباتي وتحت الترقوة. ويستخدم تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري حديثاً في مسح المرضى المشكوك بإصابتهم بالتمزق. إلى أن تصوير الأبهر يقيى ضرورياً في استبعاد وجود إصابة وعاء كبير. وحالما يتم وضع التشخيص، يصبح الإصلاح الجراحي العاجل هو العلاج المثالي الوحيد.

## الأذيات القلبية المخترقة:

كثيراً ما تكون الأذيات القلبية المخترقة نتيجة لعنف جسدي تالي لجروح طعنات السكين والمرامي النارية. وقد تنجم جروح مشابهة عن انكسار أو تبدل موضع الشدقات العظمية للداخل بعد رض كليل على جدار الصدر. وقد تحدث الأذيات المحدثة علاجياً أثناء وضع أسلاك وقناطر وريدية مركزية.

و في التمزقات الرضية. يعتبر البطين الأيمن هو الحجرة الأكثر إصابة. وذلك بسبب توضع أمامياً في الصدر. وغالباً ما تترافق الحالة مع تقرح تاموري. وتكون الأعراض مرتبطة بحجم الجرح وطبيعة الأذية

وتتخر عضلي قلبي. يشاهد التهاب التامور لدى معظم المرضى وقد يختلط بجرح أو تمزق التامور أو سطم تاموري. وتتضمن الاختلاطات الأقل شيوعاً كلاً من تمزق عضلية حليمية أو حبال وترية وتقرحات شريان إكليلي.

غالباً ما يتظاهر المرضى بألم قلبي يكون مشابهاً للألم المرافق لاحتشاء عضلة قلبية. إلا أن الألم العضلي الهيكلية التالي لأذية الجدار الصدري يمكن أن يسبب ارتباكاً للصورة السريرية. ونادراً ما يحدث قصور قلب احتقاني ما لم تكن الأذية العضلية القلبية شديدة أو عند حدوث سوء وظيفة دسامية. قد تحدث اضطرابات نظم قلبية بطينية مهددة للحياة في الرض الشديد وكثيراً ما تكون سبباً للموت لدى هؤلاء المرضى. وغالباً ما يظهر تخطيط قلب الكهربائي شذوذات عود استقطاب لا نوعية أو تبدلات في الوصلة ST والموجة T تتوافق مع التهاب تامور حاد. وعندما يكون الرض العضلي القلبي شديداً. قد

الوريدي. يمكن تدبير معظم حالات الخناق الناكس لحسن الحظ بنجاح بواسطة المعالجة الدوائية، كما لاحظنا في الفصل 9. وفي بعض الحالات، يمكن لعملية إعادة التوعية عبر الجلد على وعاء أصلي أو على الطعم أن تؤمن زوايا للأعراض. ويبقى إعادة الـ CABG خياراً مطروحاً لدى المرضى ذوي الأعراض المعقدة التي لا تنفع لعملية إعادة التوعية عبر الجلد. لكن في هذه الحالة، تكون مترافقة مع زيادة نسبة الوفيات في الفترة حوالي الجراحة وتناقص القدرة على السيطرة المرضية طويلة الأمد على الخناق.

### جراحة الشريان الإكليلي من نمط الغازية الصغرى:

تشكل الجراحة الشريانية الإكليلية المباشرة الغازية الصغرى minimally invasive (MIDCABG) خياراً يمكن اللجوء إليه في مرضى انتقائيين عبر فتح صدر محدود. بحيث تريح المريض من الأمراض في الفترة حوالي الجراحة المرافقة لفتح القص الناصف. وتسمح المقاربة الأكثر شيوعاً، التي تجرى عبر فتح صدر صغير أمامي أيسر، باستئصال الشريان الثديي الباطن الأيسر تحت الرؤية المباشرة. وبالتالي تعتبر هذه التقنية أكثر تفضيلاً لمرضى الإصابة القريبة في الأوعية الإكليلية الأمامية. ويمكن إجراء مجازات للشرايين الإكليلية الأخرى عبر مقاربات فتح صدر مختلفة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إجراء الـ MIDCABG بالمشاركة مع تقنيات عبر الجلد للسماح بإعادة توعية كاملة لدى المرضى ذوي الآفة متعددة الأوعية. وبالرغم من أن الخبرة السريرية المبكرة بهذه العملية قد أصبحت ممتازة، إلا أنه لا توجد حتى الآن نتائج تجارب عشوائية تقارن النتائج طويلة الأمد لدى وساعة الطعم أو النتائج السريرية بين هذه التقنية والـ CABG التقليدية.

هنالك بديل MIDCABG يتم فيها إجراء جراحة مجازة إكليلية عبر شق فتح قصر ناصف لكن دون استخدام المجازة القلبية الرئوية (OPCABG). بحيث تجرى الجراحة على قلب نابض، تتضمن ميزات الـ OPCABG التي تميزها عن الجراحة الإكليلية الغازية الصغرى بأنه يمكن إجراء إعادة توعية كاملة واستخدام كلا الشرايين الثدييين الباطنين. وبسبب عدم استخدام المجازة القلبية الرئوية، يمكن تجنب الاختلاطات العصبية والكلوية التي ترافق الإزواء الاصطناعي. وتشمل السيئة الأساسية لهذه العملية أن شق فتح الصدر الناصف مع خطورته العالية ما يزال مطلوباً. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي تطبيق الأدوات على الشرايين الإكليلية مع كون القلب نابضاً إلى حدوث نقص تروية عابر وأذية على الشريان الإكليلي. ورغم أن الخبرة السريرية المبكرة لهذه الـ OPCABG تبدو واعدة، إلا أن النتائج طويلة الأمد لهذه التقنية مقارنة مع CABG التقليدية ما تزال غير معروفة.

### الجراحة الدسامية:

يعتمد الإصلاح الجراحي أو استبدال دسام مريض على عدة عوامل، تتضمن نمط وشدة الآفة الدسامية ووجود الأعراض والحالة الوظيفية للبطين الأيسر. وفي بعض الحالات الأيمن (راجع الفصل 8). ولدى معظم البالغين، يتم استبدال الدسام المريض عادة ببديل صناعي. إلا أن بعض أشكال الآفة الدسامية (مثل انسداد الدسام التاجي أو التضيق التاجي دون تكلس واضح في الدسام أو الحبال الوترية) يمكن أن تنفع للإصلاح. وبسبب كون الدسامات القلبية الصناعية ترافق مع عدد

التامورية المرافقة، إذا بقي التامور مفتوحاً، يسير الدم النازف بشكل حر إلى داخل النصف وجوف الجنب. وتكون الأعراض مرتبطة بتدمي الصدر الناتج. وإذا كان فقدان الدم محدداً ضمن الكيس التاموري، يحدث السطام التاموري. وفي هذه الحالة، تتضمن المعالجة الإسعافية بزل تامور إسعافي يتلوه إغلاق جراحي للجرح. إن الجروح المخترقة الصغيرة التي تصيب البطينات والتي لا ترافق مع أذية قلبية كبيرة تتميز بنسب البقاء الأعلى. وتتضمن الاختلاطات المتأخرة كلاً من التهاب التامور المزمن واضطرابات النظم وتشكل أم دم، وفتحات بين البطينات.

### الجراحة القلبية:

#### المجازة الشريانية الإكليلية:

بالرغم من فعالية المعالجة الطبية الحديثة في تدبير الداء الشرياني الإكليلي، إلا أن العديد من المرضى يمكن أن يحتاجوا إلى إعادة توعية. وتشكل طعوم المجازة الشريانية الإكليلية coronary artery bypass grafting (CABG) وسائل فعالة في التقليل من أعراض الخناق الصدري أو إزالتها. كذلك، أشارت دراسات سابقة إلى أن الـ CABG يمكن أن يحسن البقاء ضمن زمر معينة من المرضى، تتضمن مرضى الخناق المعند على المعالجة الطبية، والمرضى المصابين بتضييق  $< 50\%$  في الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر. ومرضى الداء الشرياني الإكليلي مع إصابة ثلاثية الأوعية شديدة مترافقة مع سوء وظيفة البطين الأيسر. بالإضافة إلى ذلك، يبدو أن مرضى الداء الشرياني الإكليلي مع إصابة ثنائية الأوعية مع وجود تضيق شديد  $< 75\%$  في القسم القريب من الشريان النازل الأمامي الأيسر يمكن أن يستفيدوا من الـ CABG حتى لو كانت وظيفة البطين الأيسر طبيعية.

يتم إجراء جراحة المجازة الشريانية الإكليلية المعتادة عبر شق فتح قصر ناصف مع تطبيق المجازة القلبية الرئوية وتبريد القلب لإيقافه. تبلغ نسبة الوفيات الجراحية أقل من 1% في المرضى المستقرين ذوي وظيفة بطين أيسر طبيعية. مع كون نسبة حدوث احتشاء عضلة قلبية في الفترة حول العمل الجراحي تتراوح بين 1-4%. وتحدث زيادة في الحوادث الجانبية مرافقة لتقدم العمر وقصر القامة ووجود الداء السكري والخناق غير المستقر أو احتشاء عضلة قلبية حديث واضطراب وظيفة البطين الأيسر. وتبلغ نسبة البقاء الإجمالية لفترة 10 سنوات حوالي 80%. مع حدوث الخناق الناكس أو المتطور في حوالي 50% من المرضى.

يعتمد النجاح طويل الأمد للجراحة على نمط الوصلة المستخدمة خلال الجراحة (طعوم من الوريد الصافن مقابل الشريان الثديي الباطن) وتطور الداء التصلبي العصيدي في الأوعية الأصلية وأوعية الطعم. يعتبر الشريان الثديي الباطن مقاوم بشكل خاص للداء التصلبي العصيدي ويملك معدل بقاء للطعم يقارب 90% لفترة 10 سنوات. بالمقابل، تميل طعوم الوريد الصافن لأن تغلق إما في الفترة القريبة بعد الجراحة (عادة تالية لعوامل تقنية) أو بعد أشهر أو سنوات من الجراحة تالية لفرط تسج البطانة وتطور التصلب العصيدي. وبالتالي، تبقى 50% فقط من الطعوم الوريدية لفترة 7-10 سنوات بعد الـ CABG. كما تبين أن التقليل الهجومي من مستويات البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة بعد الـ CABG بالإضافة إلى إعطاء الأسبرين يومياً يمكن أن يقلل من خطر حدوث انسداد الطعم



تبدأ المعالجة الكابحة للمناعة فوراً بعد الجراحة وتستمر خلال كامل حياة المريض. وبالرغم من توافر عناصر مثبطة للمناعة حديثة حالياً، إلا أن معظم الخطط ما تزال تتضمن تشاركاً بين السيكلوسبورين والأزاثيوبرين والبريدنيزون. وتتضمن الاختلاطات المتكررة التي تحدث خلال السنة الأولى كلاً من الانتان ورفض القلب. كذلك، تشكل حالات فرط شعوم الدم وارتفاع الضغط مشاكل طبية شائعة تحتاج إلى معالجة.

إن الاختلاط طويل الأمد الأساسي هو تطور اعتلال وعائي vasculopathy إكليلي في القلب المزروع. وبالمقارنة مع التصلب العصيدي الشرياني الإكليلي الذي يعمل لأن يكون آفة بؤرية تصيب بشكل رئيسي الأوعية القريبة، يتميز هذا الاعتلال الوعائي بكونه تكاثراً للطبقة البطانية العضلية منتشر يصيب بشكل رئيسي الأقسام المتوسطة والبعيدة من الشرايين الإكليلية. وبالرغم من أن سببية هذا الداء ما تزال غير واضحة بشكل كامل، يمكن اعتبار هذا الاعتلال الوعائي الإكليلي تالياً لاستجابة متواسطة مناعياً موجهة مباشرة ضد أوعية المعطي. وقد تكون مراقبة هذا الداء أمراً صعباً بسبب أن الخناق لا يتعرض في القلب المزال تعصبيه ويملك اختبار الجهد القلبي المعتاد حساسية منخفضة لكشف هذا الداء. يتم إجراء تصوير الأوعية الإكليلية بعد الزرع ومن ثم كل سنة لمراقبة حدوث تضيق شرياني إكليلي هام. ولسوء الحظ، تؤدي الطبيعة لمنتشرة لهذا الاعتلال الوعائي إلى كون تصوير الأوعية الإكليلية أقل دقة في كشف هذا الداء. ويشكل التصوير بالأشعة فوق الصوتية داخل الإكليلي تقنية حديثة تسمح بقياس الطبقة الداخلية وحجم لمعة الشريان الإكليلي. ويبدو أنها أكثر حساسية من تصوير الأوعية الإكليلية في كشف هذا الاختلاط. وتعتبر الخيارات العلاجية محدودة، إلا أن التدبير الهجومي لفرط كولسترول الدم واستخدام حاصرات أكتية الكالسيوم (خاصة الديلتازيم) يترافق كما يبدو مع تباطؤ تطور الآفة ومعدل بقيا أعلى. يتم ترك خيار إعادة الزرع للمرضى ذوي الإصابة الشريانية الإكليلية ثلاثية الأوعية الشديدة مع تناقص وظيفة البطين الأيسر وظهور أعراض قصور القلب الاحتقاني.

### الجراحة غير القلبية لدى مريض قلبي:

يمكن للجراحة غير القلبية لدى مرضى معروفين بإصابتهم بآفة قلبية وعائية أن تترافق مع زيادة نسبة خطورة الوفيات أو الاختلاطات القلبية، مثل احتشاء العضلة القلبية، وقصور القلب الاحتقاني، واضطرابات النظم. ومن أجل تحديد خطورة مريض معين خلال إجراء عمل جراحي، يجب أن يكون الطبيب المستشار على دراية بشدة ونمط الآفة القلبية لدى المريض، وعوامل الخطورة المرافقة الموجودة لديه، ونمط ومدى إسعافية الجراحة المزمع إجراؤها. وبشكل عام، يعتبر التقييم قبل الجراحة وتدبير المرضى القلبيين مشابهاً لما هو عليه الأمر عند عدم وجود جراحة، مع إجراء اختبارات إضافية جراحة وغير جراحة توجه نحو مرضى الخطورة العالية والتي يمكن أن تؤدي نتائجها إلى التأثير على المعالجة أو النتيجة.

يتم عادة تقييم خطورة مريض ما قبل الجراحة بواسطة تقييم سريري دقيق، يتضمن القصة والفحص السريري ومراجعة تخطيط القلب الكهربائي. ويتضمن المرضى ذوي الخطورة الأعلى لحدوث حادث قلبي لديهم في الفترة حوالي الجراحة أولئك المصابين

من الاختلاطات (التي تتضمن الخثار والتهاب الشغاف وانحلال الدم)، لذلك يتم اتخاذ قرار المضي في الجراحة الدسامية فقط عندما تتم موازنة خطورة عملية تبديل الدسام مع الفوائد الفعالة لزوال الأعراض و/أو تحسين البقيا.

يتم إجراء الجراحة الدسامية بأسلوب مشابه لجراحة المجازة الشريانية الإكليلية، مع كون أغلب الحالات تتطلب فتح قص ناصف ومجازة قلبية رئوية وإيقاف القلب. وقد يكون بالإمكان إجراء جراحة غازية صغرى عبر شق فتح صدر أو فتح قص معدل لدى مرضى انتقائين مصابين بآفة دسامية معزولة أبهرية أو تاجية. وتتراوح نسبة الوفيات الجراحية في جميع التقنيات بين 1-8% لدى معظم المرضى ذوي الوظيفة الطبيعية في البطين الأيسر والسعة الجهدية الجيدة. وتزداد خطورة الجراحة مع تقدم العمر وتناقص الجزء المقذوف للبطين الأيسر ووجود آفة شريانية إكليلية شديدة واستبدال عدة دسامات. ويظهر المرضى العرضيين عادة تحسناً سريرياً واضحاً بعد الجراحة الدسامية، إلا أن نتائج البقيا على المدى الطويل تعتمد بشكل كبير على الحالة الوظيفية للمريض قبل العمل الجراحي.

### زراعة القلب:

لقد أصبحت زراعة القلب cardiac transplantation خلال العقدين الماضيين المعالجة المنقذة للحياة المفضلة للمرضى المصابين بمراحل انتهائية من قصور القلب الاحتقاني. ومع التقدم في التقنيات الجراحية والمعالجة المثبطة للمناعة، أصبحت معدلات البقيا لسنة واحدة ولـ 5 سنوات تقريباً حوالي 85% و75%، بالترتيب. وهي أعلى بكثير من معدل البقيا لسنة واحدة لمرضى قصور القلب المتقدم، والذي يبلغ أقل من 50%. ولسوء الحظ، يموت العديد من المرضى المناسبين لزراعة القلب قبل إجراء الجراحة. وذلك نتيجة لمحدودية عدد القلوب الممكن إعطاؤها سنوياً.

تتضمن الاستطبايات الرئيسية لزرع القلب كلاً من إطالة البقيا وتحسين نوعية الحياة. وقد يكون من الصعب تحديد من هم المرضى المناسبين لزراعة القلب بسبب أن العديد من المرضى يمكن أن يظهروا تحسناً هيموديناميكياً وسريراً مع تكثيف المعالجة الطبية. وبشكل عام، تعتبر السعة الوظيفية (التي يتم تحديدها باختبار الجهد مع قياس الحد الأقصى لاستهلاك الأكسجين عند قمة الجهد) المشرع الأفضل في اختيار المرضى المناسبين لزراعة القلب. حيث أن أولئك المرضى ذوي السعة الوظيفية المنخفضة بشدة (استهلاك الأكسجين القمي أقل من 10-12 مل/د/كغ، مع كون الحد الأدنى للطبيعي 20 مل/د/كغ) يمكن أن يختبروا فائدة للبقي من عملية الزرع. وتتضمن معايير الاستبعاد كلاً من فرط التوتر الرئوي غير العكوس، والخبثاء والانتان الحاد والداء السكري مع أذية أعضاء انتهائية، وآفة كلوية أو كبدية متقدمة. وبالرغم من أن تقدم العمر يترافق مع ارتفاع معدل الوفيات خلال السنة الأولى بعد الجراحة، إلا أن الحد العمري في زراعة القلب لم يعد يعتبر في معظم المراكز.

يتم إجراء العمل الجراحي عبر شق فتح قص ناصف. يتم ترك الجدران الخلفية للأذينة اليمنى واليسرى مع اتصالاتها الوريدية في مكانها وتستخدم في الخياطة مع قلب المعطي. تتم مفاغرة الأبهر والشريان الرئوي مباشرة مع الأوعية الكبيرة الماثلة في قلب المستقبل.

الجدول 12-4: تصنيف عوامل الخطورة في العمليات الجراحية غير القلبية

عالية (خطورة قلبية موثقة < 5%):

عمليات جراحية إسعافية كبرى، خاصة لدى المسنين.  
جراحة وعائية رئيسية، إصلاح أم دم أبهرية  
جراحة وعائية محيطية

عمليات طويلة الأمد تترافق مع تحويل حجم كبير من السوائل و/أو  
فقدان دم.

متوسطة (خطورة قلبية موثقة > 5%)

استئصال بطانة شريان سباتي  
الراس والعنق  
داخل البريتوان وداخل الصدر  
عظمية  
موثة

منخفضة (خطورة قلبية موثقة > 1%)

عمليات تنظير هضمي  
استخراج الساد  
خزعة ثدي

إجراء جراحة إسعافية، يتم بذل القليل من الجهد في مجال التقييم القلبي، وتوجه النصائح نحو التدبير الطبي والبقيا في الفترة حوالي الجراحة. أما إذا كانت الجراحة غير عاجلة، يمكن إجراء المزيد من التقييم بالاعتماد على التحديد السريري لخطورة ونمط الجراحة. إن المرضى ذوي عوامل الخطورة الرئيسية لحدوث الاختلاطات القلبية يجب تأجيل الجراحة لديهم حتى يتم معالجة الحالة القلبية لديهم وتحقيق استقرارها. كما أن المرضى ذوي المشعرات المعتدلة للخطورة القلبية المزمع خضوعهم لجراحة عالية الخطورة يجب أن يخضعوا إلى اختبارات غير جارية، مثل اختبار الجهد الرياضي أو الدوائي أو تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية. وتساعد نتيجة هذه الاختبارات في تحديد التدبير التالي. مثل القثطرة القلبية أو تكثيف المعالجة الدوائية. أما المرضى الخاضعين لجراحة منخفضة أو متوسطة الخطورة، خاصة ذوي السعة الجهدية الجيدة، فيمكن المضي قدماً بإجراء الجراحة لديهم مع المقدار المناسب من التدبير الدوائي والمراقبة بعد الجراحة. تعتبر الجراحة غير القلبية آمنة بشكل عام للمرضى ذوي عوامل الخطورة الصغرى أو بدون أية عوامل خطورة سريرية للاختلاطات القلبية، إلا أن بعض المرضى ذوي السعة الوظيفية السيئة والمزمع خضوعهم لعمليات عالية الخطورة يمكن أن يستفيدوا من المزيد من التقييم القلبي.

### مقاربات مرتبطة بالآفة:

#### الداء الشرياني الإكليلي واحتشاء العضلة القلبية:

تحدث حوالي 70% من حالات احتشاء العضلة القلبية بعد الجراحة خلال الأيام الستة الأولى. مع كون قمة الحدوث خلال 42-72 ساعة. وقد تبين أن نسبة الوفيات المرافقة للجراحة غير القلبية ترتفع إلى حوالي 30-40%. خاصة إذا ترافقت الحالة مع قصور قلب احتقاني أو اضطراب نظم مميز. كما أن الأنماط المختلفة للشدة التي ترافق

الجدول 12-3: المشعرات السريرية لزيادة الخطورة القلبية الوعائية في

الفترة حوالي الجراحة (احتشاء العضلة القلبية، قصور

القلب الاحتقاني، الوفاة)

كبرى:

متلازمات إكليلية غير مستقرة

احتشاء عضلة قلبية حديث (< أسبوع و> شهر)

خناق شديد أو غير مستقر (الصنف III أو IV حسب الجمعية القلبية  
الوعائية الكندية)

قصور قلب غير معاوض

اضطرابات نظم هامة:

حصار أذيني بطيني عالي الدرجة

اضطرابات نظم بطينية عرضية

اضطرابات نظم فوق بطينية مع استجابة بطينية غير مسيطر عليها

آفة دسامية شديدة

متوسطة:

خناق معتدل (الصنف I أو II حسب الجمعية القلبية الوعائية الكندية)

احتشاء عضلة قلبية سابق

قصور قلب احتقاني سابق أو معاوض

داء سكري

صغرى:

عمر متقدم

تخطيط قلب كهربي غير طبيعي (ضخامة بطين أيسر، حصار فرع

حزمة أيسر)

نظم آخر غير جيبي

انخفاض السعة الوظيفية (عدم القدرة على صعود درج طابق واحد مع

كيس من البقالة)

قصة صدمة سابقة

فرط توتر شرياني جهازى غير مسيطر عليه

باحترشاء عضلة قلبية حديث (يعرف بأنه < 7 أيام لكنه أقل أو يساوي شهر)، أو خناق شديد أو غير مستقر، أو قصور قلب احتقاني غير معاوض، أو اضطراب نظم قلبي مميز، أو آفة دسامية شديدة (الجدول 12-3). وتشمل مشعرات الخطورة المعتدلة أو المتوسطة كلاً من قصة خناق مستقر، قصور قلب معاوض، احتشاء عضلة قلبية سابق، داء سكري. كما أن كلاً من التقدم بالسن واضطراب تخطيط القلب الكهربائي وانخفاض السعة الوظيفية وارتفاع الضغط الشرياني الجهازى غير المسيطر عليه تترافق مع داء قلبي وعائي لكنها لا تعتبر مشعرات مستقلة لحدوث حادث قلبي في الفترة حوالي العمل الجراحي.

تعتبر الخطورة المرتبطة بنمط العمل الجراحي أعلى لدى المرضى الخاضعين لعمليات جراحية إسعافية كبرى، خاصة عند إجرائها لدى المسنين (الجدول 12-4). كذلك تعتبر الاختلاطات القلبية شائعة أيضاً بعد الجراحة الوعائية، بالنظر إلى كون انتشار الداء الشرياني الإكليلي المستوطن يكون أعلى لدى هذا التعداد من المرضى. بالإضافة إلى ذلك، إن أية جراحة تترافق مع تحويل حجوم كبيرة أو فقدان دم يمكن أن تؤدي إلى زيادة الحاجيات على قلب بالأصل مريض. وتشكل جراحة الساد cataract والتنظير الهضمي العمليات المترافقة مع أخفض معدل خطورة لدى المريض القلبي.

حالما يصبح التقييم السريري كاملاً ونمط الجراحة معروفاً، يمكن تحديد الحاجة إلى إجراء المزيد من الاختبارات. إذا كان من المزمع

تتحرك السوائل المعطاة أثناء الجراحة من المسافة خارج الوعائية. إلا أن قصور القلب الاحتقاني يمكن أن ينتج أيضاً عن نقص تروية عضلية قلبية واضطرابات نظم حديثة. تتضمن المعالجة البدئية تمييز ومعالجة السبب المستبطن. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي المدرات الوريدية إلى تأمين زوال سريع للاحتقان الرئوي. وإذا اختلط قصور القلب بهبوط ضغط أو انخفاض النتاج القلبي، يمكن أن يفيد إدخال قثطرة في الشريان الرئوي في توجيه المزيد من المعالجة (راجع الفصل 6).

#### الآفة القلبية الدسامية:

يترافق التضيق الأبهرى والتاجي مع أعلى نسبة خطورة للاختلاطات بعد جراحة غير قلبية. ويجب أن يخضع المرضى المصابين بتضيق أبهرى عرضي شديد إلى عملية تبديل دسام قبل إجراء أية جراحة غير قلبية. أما المرضى المصابين بتضيق تاجي خفيف أو معتدل، فيجب توجيه المزيد من الاهتمام نحو السيطرة على الحالة الحجمية ومعدل القلب من أجل تحقيق امتلاء بطين أيسر مثالي وتجنب الاحتقان الرئوي. في حين أن المرضى المصابين بتضيق تاجي شديد يجب إخضاعهم إلى عملية تصنيع دسام عبر الجلد أو استبدال دسام تاجي قبل إجراء جراحة عالية الخطورة. كما ينصح لدى المرضى المصابين بأفة دسامية أو لديهم دسامات قلبية صناعية باعتماد الوقاية بالصادات عند الضرورة.

#### اضطرابات النظم وشذوذات النقل:

يملك المرضى المصابين بشذوذات نقل عرضية عالية الدرجة (مثل الحصار الأذيني البطيني AV من الدرجة الثالثة) نسبة خطورة عالية لحدوث الاختلاطات القلبية في الفترة حوالى العمل الجراحي، ويجب استخدام ناظم خطى مؤقت لديهم قبل الجراحة. في حين أن مرضى الحصار AV من الدرجة الأولى والحصار AV لموبيتز I ومرضى الحصار ثنائي الحزيمة (حصار فرع الحزمة الأيمن والحزيمة الأمامية اليسرى) لا يحتاجون إلى وضع ناظم خطى وقائي.

تعتبر اضطرابات النظم الأذينية (مثل الرجفان الأذيني) شائعة الحدوث بعد الجراحة ولا تترافق عادة مع اختلاطات مهمة إذا كان هنالك سيطرة جيدة على المعدل البطيني. كذلك تعتبر الضربات البطينية الباكرة وتسرع القلب البطيني غير الثابت شائعة الحدوث بعد الجراحة غير القلبية ولا تحتاج إلى معالجة نوعية ما لم تترافق مع نقص تروية قلبية أو قصور قلبي. وفي معظم الحالات، تؤدي معالجة السبب المستبطن (نقص الأكسجة، الشذوذات الاستقلابية، نقص التروية، فرط الحمل الحجمي) إلى تحسن واضح أو زوال اضطرابات النظم دون الحاجة إلى معالجة مضادة لاضطراب النظم نوعية.

#### الآفة القلبية أثناء الحمل:

يترافق الحمل مع تبدلات درامية في الجهاز القلبي الوعائي يمكن أن تؤدي إلى شدة هيموديناميكية لدى المريضة المصابة بأفة قلبية مستبطنة. وخلال الحمل الطبيعي، يزداد حجم البلازما بمعدل 50٪. ويبدأ في الثلث الأول للحمل ليصل إلى الذروة بين الأسبوع 20 والأسبوع 24 من الحمل. يترافق هذا التبدل مع زيادة في حجم الضربة، ومعدل

الجراحة يمكن أن تثير حدوث نقص التروية. إن التسرع القلبي الفيزيولوجي وارتفاع الضغط التالية للتحويلات الحجمية وفقر الدم والانتان وشدة اندمال الجروح، كل ذلك يزيد حاجة العضلة القلبية للأكسجين ويمكن أن يحرض نقص التروية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن يؤدي ازدياد فعالية الصفائح في الفترة بعيد العمل الجراحي إلى زيادة خطورة الخثار الإكليلي والاحتشاء التالي لذلك.

بالرغم من نسبة الوفيات العالية التي ترافق احتشاء العضلة القلبية في الفترة حوالى العمل الجراحي، إلا أن هنالك قليل من الدراسات قمت بدراسة تأثيرات المعالجة المضادة لنقص التروية على منع حدوث هذا الاختلاط. وقد أشارت بعض التجارب العشوائية غير المسيطرة الصغيرة إلى أن حاصرات بيتا يمكن أن تنقص من حدوث نقص التروية في الفترة حوالى العمل الجراحة. كما تبين في وقت لاحق أن استخدام الأتينولول قبل وبعد الجراحة يترافق مع انخفاض معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية والموت القلبي، خاصة خلال الأشهر 6-12 الأولى بعد الجراحة. وبالرغم من أن هذه المعلومات ما تزال محدودة، لكن يجب اللجوء إلى استخدام حاصرات بيتا في الفترة حوالى العمل الجراحي لدى جميع المرضى المشكوك أو المعروفين بإصابتهم بأفة شريانية إكليلية ما لم يكن هنالك مضاد استطباب نوعي لاستخدامها. إن الدراسات المتوافرة حول فائدة استخدام حاصرات أقتية الكالسيوم والنترات محدودة بشكل أكثر، إلا أن هذه المقاربة يمكن أن تكون مناسبة لمعالجة الداء الإكليلي العرضي لدى أشخاص غير مرشحين لعمليات إعادة التوعية. ويجب ترك تصوير الأوعية الإكليلية وإعادة التوعية للمرضى الذين تؤدي هذه المعالجة لديهم إلى تحسن واضح في الأعراض أو في البقاء على المدى الطويل. وفي حالات نادرة، قد تستطب إعادة التوعية للمرضى ذوي الخطورة العالية المزمع خضوعهم لجراحة كبرى غير قلبية.

يجب على جميع المرضى المشكوك أو المعروفين بإصابتهم بأفة قلبية أن يخضعوا إلى مراقبة روتينية بتخطيط القلب الكهربائي في الأيام الأربع الأولى التي تلي الجراحة من أجل مراقبة نقص التروية. وعندما يكون تخطيط القلب الكهربائي غير مميز، يمكن أن يفيد قياس مستويات التروبونين في توثيق حدوث حادث نقص تروية. إن معالجة احتشاء العضلة القلبية الحادث في هذا السياق تعتبر مشابهة لمعالجة المريض غير الجراحي (راجع الفصل 9)، إلا أن استخدام مضادات التخثر وحالات الخثرة يعتبر مضاد استطباب في الفترة الفورية بعد الجراحة. كما يجب توجيه اهتمام خاص نحو تصحيح الشذوذات التي يمكن أن تثير المزيد من نقص التروية (مثل نقص الأكسجة، فقر الدم).

#### قصور القلب الاحتقاني:

لقد أظهرت العديد من الدراسات أن قصور القلب غير المعاوض يترافق مع ازدياد نسبة حدوث الاختلاطات القلبية في الفترة حوالى العمل الجراحي. ويجب تأجيل الجراحة لدى هؤلاء المرضى حتى بدء المعالجة المناسبة واستقرار الأعراض. وإذا كانت الجراحة المزمع إجراؤها تترافق مع فقدان الدم بغزارة أو تحويولات سائلة شديدة، قد تفيد قثطرة الشريان الرئوي في تدبير المريض.

خلال الفترة بعد العمل الجراحي، غالباً ما يحدث قصور القلب الاحتقاني بشكل أكثر شيوعاً خلال الساعات الـ 24-48 الأولى عندما

### التضييق الأبهرى:

عادة ما يكون التضيق الأبهرى عند امرأة حامل ذو منشأ خلقي. وقد يتطور لدى المريضات المصابات بانسداد مخرج مميز خناق صدر أو قصور قلب في القسم الأخير من الحمل مع زيادة النتاج القلبي. وتتضمن المعالجة الداعمة الراحة في السرير ومنع حالات هبوط الحجم. وإذا فشلت هذه الطرق في السيطرة على الأعراض ولم يكن الجنين قرب تمام الحمل، يمكن اللجوء إلى تصنيع الدسام بالبالون أو إجراء جراحة دسامية أبهرية من أجل إقصاء نسبة خطورة وفاة الأم.

### متلازمة مارفان:

تتميز النسوة الحوامل المصابات بمتلازمة مارفان بارتفاع نسبة خطورة حدوث التسليخ الأبهرى والتمزق، خاصة خلال الثلث الأخير للحمل وفي الشهر الأول بعد الولادة. وتملك المريضات ذوات قطر جذر الأبهر أكبر من 40 مم نسبة الخطورة الأعلى لهذا الاختلاط ويجب إخضاعهن بالتأكد للإجهاض العلاجي خلال الثلث الأول من الحمل. أما المريضات ذوات قطر جذر الأبهر الأقل من 40 مم فيجب خضوعهن لدراسات متعاقبة بتصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية من أجل مراقبة حجم جذر الأبهر خلال الحمل. وكذلك، يمكن أن يؤدي تقييد الفعالية الفيزيائية والمعالجة بحاصرات بيتا إلى المساعدة في منع حدوث المزيد من التوسع في جذر الأبهر.

### الآفة القلبية الولادية:

إن البقاء حتى عمر الإنجاب أمر شائع لدى المريضات المصابات بآفات خلفية مصححة. وتكون خطورة الحمل عند هؤلاء المريضات مرتبطة بمدى تمام التصحيح وبالسعة الوظيفية للأم. إن الفترات بين الأذنين أو البطينين غير المختلطة وغير المترافقة مع أعراض أو مع فرط توتر رئوي يمكن تحملها بشكل جيد عادة خلال الحمل. في حين أن حالات التحويلات داخل القلبية المترافقة مع فرط توتر وعائي رئوي تترافق عادة مع نسبة وفيات مرتفعة للأمهات خلال الحمل، كنتيجة لزيادة كمية التحويلة أيمن-أيسر وزيادة سوء عدم إشباع الأكسجين في الدم، ويكون الحمل عند هؤلاء المريضات مضاد استقطاب. وعند حدوثه، ينصح باللجوء إلى الإجهاض العلاجي في الثلث الأول للحمل، يجب على المريضات المصابات برباعي فالوت غير مصحح أن يخضعن إلى تصحيح مميز أو تطفيقي قبل الحمل من أجل تحسين نتائج الحمل والوالدي والجنيني. وتبقى النسوة المصابات بانسداد مخرج البطين الأيسر المتبقي ذوات خطورة عالية للإصابة بقصور البطين الأيسر خلال الحمل.

### الدسامات القلبية الصناعية:

يمكن لغالبية المريضات ذوات الدسام الصناعي طبيعى الوظيفة أن يتحملن الحمل دون اختلاطات. لكن عند المريضات ذوات الدسام الميكانيكي، يجب الانتباه بشكل كبير إلى اختيار نوع وجرعة المعالجة المضادة للتخثر المستخدمة وذلك من أجل تجنب الاختلاطات الصمية الختارية لدى الأم والتأثيرات المشوهة للوارفارين الفعالة خلال الأشهر العديدة الأولى من تطور الأعضاء الجنينية الحرجة. ويمكن الاستمرار بهذه المعالجة طول فترة الحمل، أو يمكن إعادة استخدام الوارفارين في أواخر الثلث الثاني من الحمل أو خلال الثلث الثالث. وبالرغم من

القلب، وبالتالي النتاج القلبي. بالإضافة إلى ذلك، يحدث هبوط متزامن في المقاومة الوعائية المحيطية والضغط الشرياني الوسطي كنتيجة لتأثيرات الهرمونات الحملية على الجهاز الوعائي وإنشاء دوران منخفض المقاومة في المشيمة والرحم الحامل. أثناء الولادة، تؤدي التقلصات الرحمية إلى زيادة عابرة تبلغ حوالي 500 مل من الدم ضمن الدوران المركزي. مما يؤدي إلى المزيد من الزيادة في حجم الضربة والنتاج القلبي. بعد الولادة، يزداد الحجم داخل الأوعية كما يحدث المزيد من الزيادة في النتاج القلبي بسبب زوال ضغط الرحم الحامل على الوريد الأجوف السفلي وتحريك المزيد من السائل خارج الخلايا. إن الأعراض والعلامات التي يمكن أن تحاكي آفة قلبية كثيراً ما تترافق هذه التبدلات الهيموديناميكية وتتضمن التعب وتناقص تحمل الجهد ووذمة الطرفين السفليين وتعدد أوردة العنق وخيب S3 ونقعات انقباضية جديدة. وقد يكون من الصعب تمييز الأعراض التي تنجم عن آفة قلبية عن الأعراض التي تنجم عن الحمل. وضمن هذه الظروف، يمكن لتصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية أن يشكل اختباراً آمناً وغير جراح ومفيد في تقييم البنية والوظيفة القلبية لدى المريضة الحامل.

يمكن للعديد من النسوة المعروفات بإصابتهن بآفة قلبية أن يكملن الحمل والولادة دون حدوث أذية تذكر على الأم أو الجنين. لكن، هنالك حالات قلبية معنية (تتضمن فرط التوتر الرئوي غير العكوس، واعتلال العضلة القلبية المترافق مع قصور قلب شديد، ومتلازمة مارفان مع توسع جذر الأبهر) تترافق مع خطورة عالية لحدوث اختلاطات قلبية وعائية والموت. وضمن هذه الظروف، يجب أن يتم نصيح أولئك المريضات بتجنب إنجاب الأطفال. وإذا حدث الحمل، ينصح وبشدة بإجراء الإجهاض العلاجي في الثلث الأول من الحمل.

### حالات قلبية معينة:

#### التضييق التاجي:

كثيراً ما يحدث التضيق التاجي التالي لآفة قلبية رئوية لدى النسوة الصغيرات بعمر الإنجاب، وتؤدي الزيادة الفيزيولوجية في معدل القلب والنتاج القلبي الحادثة أثناء الحمل إلى زيادة واضحة في المال عبر الدسام التاجي وزيادة في الضغط الوريدي الرئوي والضغط في الأذنية اليسرى. وقد يتطور قصور القلب الاحتقاني مع تطور الحمل خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل أو قد يحدث بشكل أكثر حدة مع بدء الرجفان الأذيني. يعتمد تدبير المريضة المصابة بالتضييق التاجي على السعة الوظيفية لديها أثناء الحمل ومدى شدة الانسداد الدسامي. وبشكل عام، يجب على المريضات المصابات بتضييق تاجي عرضي شديد أن يخضعن لتصحيح جراحي أو عبر الجلد للدسام قبل حدوث الحمل. في حين أن المريضات ذوات الحد الأدنى من الأعراض (الصف I أو II حسب تصنيف جمعية القلب في نيويورك) يمكن أن يتحملن الحمل والولادة المهبلية بشكل جيد حتى بوجود تضيق معتدل أو شديد. وتتضمن المعالجة هنا تقييد الوارد من الملح والمعالجة بالمدرات والمعالجة الهجومية للأناتانات الرئوية. كما أن المريضات اللواتي يصبين برجفان أذيني مع استجابة بطينية سريعة يجب أن يتم علاجهن بالعناصر الحاصرة للعقدة AV والتحويل القلبي إن أمكن. ويجب توجيه المريضات اللواتي يصبين بقصور قلب معتدل خلال الحمل نحو تصنيع الدسام التاجي بالبالون، لأن فك التحام الوريقات أو استبدال الدسام جراحياً يمكن أن يترافق مع موت الجنين.

حمل. ورغم أن سبب الـ PCM ما يزال غير معروف، لكن يعتقد أن هنالك توازن مناعي يتوسط الأذية العضلية القلبية. وتظهر النسوة عادة بأعراض وعلامات قصور القلب الاحتقاني. ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية وسيلة مفيدة في تقييم حجم الحجرة ودرجة سوء الوظيفة البطينية. إن نتائج الـ PCM متغيرة، حيث تحدث الوفاة أو قصور القلب المتطور عند حوالي ثلث النسوة المصابات. ويعتبر الإنذار سيئاً بشكل خاص عند بدء حدوث الأعراض قبل الولادة. وبالرغم من هذه الخطورة، يمكن للنسوة أن يظهرن شفاء تاماً للوظيفة البطينية، إلا أن النكس يكون شائعاً، وخاصة في الحمل التالية. إن المعالجة هنا مشابهة لقصور القلب الاحتقاني (راجع الفصل 6) وتتضمن عادة الموسعات الوعائية مثل الهيدروالازين والديجوكسين والمدرات. وقد ترافق استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في الحيوانات الحوامل مع زيادة نسبة الإطراح الجنيني ويجب تجنبها. ويجب إجراء تقييم قلبي شامل قبيل أية حمل تالية. وعندما تقرر امرأة ما السير في حمل آخر، يجب مراقبتها بشكل منتظم لكشف علامات انكسار المعاوضة القلبية.

إن حوالي 50٪ من حالات تسليخ الأبرهر التي تحدث لدى النسوة أصغر من سن الأربعين تكون مرافقة للحمل. ورغم أن سبب حدوث التسليخ أثناء الحمل ما يزال غير معروف، لكن يفترض بأن التبدلات الهيموديناميكية والهرمونية المرافقة للحمل يمكن أن تضعف من الجدار الأبرهري. وتحدث النسبة الأعلى من التسليخ الأبرهري خلال الثلث الثالث، إلا أنها يمكن أن تحدث في أي وقت خلال الحمل وفي الفترة البكرة بعد الولادة. وتكون التظاهرات والإجراءات التشخيصية مشابهة لتلك المجرة في المرضى غير الحوامل (راجع الفصل 13). ويعتبر تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري وسيلة عالية الحساسية والنوعية لكشف التسليخ الأبرهري وتملك ميزة عدم تعريض الجنين للأشعة المؤينة. ويتضمن التدبير هنا السيطرة المفرطة على ضغط الدم والمعالجة بحاصر بيتا من أجل إنقاص قوى قذف الدم. وتكون التوصيات حول التصحيح الجراحي مشابهة لتلك المطبقة في المرضى غير الحوامل وقد تمت مناقشتها في الفصل 13.

أن المعالجة بالهيبارين تنقص من خطورة التشوهات الجنينية المرافقة لاستخدام الوارفارين، إلا أنها تترافق هي نفسها مع نسبة أعلى لحدوث اختلاطات النزف الوالدي. ويمكن للهيبارين منخفض الوزن الجزيئي أن يشكل بديلاً مناسباً. لكن حتى الآن لا توجد معلومات واضحة تدعم هذه التوصيات. وأثناء الولادة، يجب إيقاف المعالجة المضادة للتخثر من أجل تجنب الاختلاطات النزفية. ولا ينصح عادة بإتباع الوقاية بالصادات أثناء الولادة بشكل عام.

### آفات قلبية تنشأ أثناء الحمل:

يمكن للأفة القلبية الوعائية أن تتطور أثناء الحمل وقد تشكل خطورة هامة للأم و/أو الجنين. ولا يعتبر ارتفاع الضغط مشكلة نادرة خلال الحمل. ويعرف بأنه ارتفاع مستمر في الضغط الدموي بمقدار 15/30 ملمز أو بقيمة مطلقة للضغط الدموي تتجاوز 90/140 ملمز. وتتضمن الأشكال الرئيسية الثلاث لارتفاع الضغط التي يمكن أن تتطور خلال الحمل كلاً من ارتفاع الضغط المزمن وارتفاع الضغط الحاملي gestational hypertension وانسمام الدم toxemia. يشكل انسمام الدم شكلاً من ارتفاع الضغط يتطور خلال النصف الثاني من الحمل ويترافق مع بيلة بروتينية ووذمة. وفي الحالات الشديدة تحدث الاختلاجات. يتم تدبير هذه المشكلة بشكل رئيسي من قبل طبيب التوليد ولم تتم مناقشتها هنا. يشكل ارتفاع الضغط الحاملي ارتفاعاً في الضغط الدموي يحدث بشكل متأخر من الحمل. أو خلال الولادة، أو في الأيام القليلة التالية للولادة. لا تترافق هذه الحديثة المرضية مع بيلة بروتينية أو وذمة وتزول خلال أسبوعين بعد الولادة. يفترض بوجود ارتفاع ضغط مزمن عند كشف ارتفاع في الضغط الدموي قبل الأسبوع العشرين من الحمل. ويفض النظر عن الأسباب، ترتبط نسبة الوفيات الجنينية مع شدة ارتفاع الضغط وتبدأ هذه النسبة بالارتفاع عندما يتجاوز الضغط الانبساطي مقدار 75 ملمز خلال الثلث الثاني من الحمل ومقدار 85 ملمز خلال الثلث الثالث منه. وتتضمن المعالجة البدئية هنا إنقاص الفعالية الجهدية وتقييد الوارد من الملح. وإذا بقي الضغط أعلى من 90/150 ملمز، يجب البدء بإعطاء الأدوية الخافضة للضغط. وتتضمن الأدوية التي يمكن استخدامها بأمان أثناء الحمل كلاً من الهيدروالازين وألفا-ميتيل دوبا والكلونيدين وحاصرات بيتا واللابيتالول. ويجب استخدام المدرات بحذر لأنها تؤدي إلى زيادة خطورة نقص الإرواء المشيمي.

يشكل اعتلال العضلة القلبية حول الولادة peripartum cardiomyopathy (PCM) شكلاً من اعتلال العضلة القلبية التوسعي الذي يبدأ خلال الثلث الأخير للحمل أو خلال الأشهر الستة الأولى التي تلي الولادة لدى امرأة دون سوابق آفة قلبية أو سبب آخر لسوء الوظيفة القلبية. وما يزال معدل الحدوث الحقيقي للمرض غير معروف. لكن يعتقد أنه يصيب امرأة من أصل كل 3000-4000 حالة

# الآفات الوعائية وفرط التوتر الشرياني

أن هذا المشعر ينخفض لدى مرضى الـ PVD (خاصة إذا تم قياسه قبل وبعد الجهد) وتشير سعة الانخفاض إلى شدة الـ PVD (الجدول 13-1). نادراً ما تكون هنالك حاجة لإجراء تصوير أوعية ظليل أو تصوير أوعية بالرنين المغناطيسي من أجل التشخيص، إلا أن تصوير الأوعية يمكن أن يكون مستطباً من أجل تمييز وتحديد التشريح الوعائي قبل العمل الجراحي.

تعتبر معالجة الـ PVD محافظة بالدرجة الأولى ما لم يكن هنالك نقص تروية على الراحة أو قرحات نقص تروية غير مندملة. ولدى مرضى العرج، يمكن لخطة المشي المنتظم أن تزيد من مسافة العرج بمعدل 100-400٪ خلال فترة عدة شهور. يؤدي الفينيتوكسي فيلين (400 ملغ ثلاث مرات يومياً) إلى توسع وعائي، مع تناقص تراص الصفائح، وتناقص لزوجة الدم وقد يحدث تحسناً في الأعراض. ويؤدي السيلوستازول (100 ملغ مرتين يومياً) إلى حدوث توسع وعائي مع تثبيط تراص الصفائح وزيادة الحد الأقصى لمسافة المشي بمعدل 28-100٪. هنالك أدوية مشابهة تترافق مع زيادة نسبة الوفيات لدى مرضى قصور القلب الاحتقاني، لذلك، يجب عدم إعطاء السيلوستازول لدى مرضى قصور القلب. إن إيقاف التدخين وإنقاص الوزن والسيطرة على عوامل الخطورة القلبية القابلة للتعديل وتجنب الأدوية المقبضة للأوعية، كل ذلك يشكل تداعلات هامة، كما أن الانتباه الدقيق إلى العناية بالقدم وتجنب أذيتهما يمتلكون أهمية قصوى. وتتضمن استطببات عمليات إعادة التوعية في الشرايين المصابة كلاً من الأعراض غير المحتملة أو المسببة للعجز، والألم عند الراحة، وتقرحات نقص التروية والتخثر. ويشكل تصنيع الوعاء عبر الجلد مع وضع ستنت تقنية مفيدة في معالجة الآفة في الشرايين الحرقفية ولكنها تعتبر أقل فعالية في الآفات القاصية أكثر. كما أن إعادة التوعية الجراحية تعطي نتائج ممتازة في الآفات الدانية (الشريانية الحرقفية والفخذية) لكنها تعتبر أقل فعالية في الآفات القاصية أكثر. وعندما يتم استخدام طعم من الوريد الصافن من أجل عمليات إعادة التوعية تلك، يؤدي استخدام التيكلوبديد (مثبط لتراص الصفائح) بعد الجراحة إلى تحسين بقاء حيوية الطعم على المدى الطويل. ويحتاج المرضى الخاضعين لمثل هذه العمليات الجراحية إلى تقييم قلبي وعائي شامل. حيث أن الـ CAD كثيراً ما تترافق في الحدوث مع الـ PVD (50-60٪ من مرضى الـ PVD لديهم CAD مميز)، وتؤدي إلى نسبة أكثر ارتفاعاً لخطورة حدوث اختلالات قلبية في الفترة حوالي العمل الجراحي.

يبلغ معدل البقاء الكلية لفترة 5 سنوات لدى مرضى العرج حوالي 30٪، في حين أن احتمال بتر الطرف يبلغ 5٪. وتزداد خطورة هذا

الخطر إذا تشارك الآفات التي تصيب الجهاز الوعائي في الحدوث مع آفات القلب. لذلك يمكن لأعراض الآفة الوعائية أن تكون المؤشر الأول لوجود مشكلة قلبية مستبطنة، ويمكن للآفة الوعائية أن تكون لا عرضية لدى مريض معروف بإصابته بداء قلبي. يمتد المرض الوعائي ضمن طيف يتراوح بين الآفات السليمة والآفات المهددة للحياة وقد يكون ذو تظاهرات حادة أو مزمنة. ونقوم في هذا الفصل بمراجعة آفات الجهاز الوعائي الجهازية التي تتضمن آفات الأبهر والآفات الوعائية المحيطية، وآفات الجهاز الوعائي الرئوي التي تتضمن ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي وداء الصمات الخثرية، والآفات الوعائية الكلوية وارتفاع التوتر الشرياني.

## الداء الوعائي الجهازية:

### الآفة الشريانية المحيطية:

يشكل تصلب العصيدي السببية الأكثر شيوعاً للآفة الوعائية المحيطية peripheral vascular disease (PVD) السادة المزمنة (الشكل 13-1). ومع تقدم العمر، تزداد نسبة حدوث الـ PVD بشكل درامي. ويقدر أن حوالي 5٪ من التعداد السكاني الذين يتجاوزون الستين من العمر تظهر لديهم أعراض الـ PVD. وحوالي 5-10٪ آخرين يكونون مصابين بآفة غير عرضية. بالإضافة إلى ذلك، يمتلك حوالي نصف المرضى المصابين بآفة شريانية إكليلية CAD درجة ما من الـ PVD. وغالباً ما تصاب الأطراف السفلية، وعندما تكون عرضية تتظاهر بالعرج claudication. يشير العرج الحقيقي إلى حس تمليل أو تشنج في الطرف المصاب يكون مرتبطاً بالجهد. ويزول بالبقاء واقفاً، ويحدث على مسافة مشي ثابتة لا تتغير. ويجب تمييز هذا العرج الحقيقي عن العرج الكاذب. الذي ينجم عن تضيق قناة شوكية قطنية ويحدث شعور بعدم الارتياح في الطرفين السفليين أثناء الوقوف أو المشي ولا يزول بالوقوف ويحتاج زواله إلى تبديل الوضعية (غالباً فرط بسط النخاع القطني). ومع تقدم PVD، قد تحدث الأعراض أثناء الراحة، وغالباً ما تصيب الإبهام، وتسوء غالباً في الليل. يمكن أن تتطور أيضاً قرحات نقص التروية في القدم. وغالباً ما تحدث في موضع آذية صغرى.

يشير فحص المريض المصاب بالـ PVD إلى وجود جلد أملس لامع عديم الشعر فوق الطرفين السفليين. انخفاض أو تأخر النبضان القاصي، وصوت حفيف مسموع فوق الشرايين المصابة. يكون تشخيص الـ PVD واضحاً عادة بالأعراض وموجودات الفحص السريري، إلا أن الاختبارات غير الجراحية (تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية الدوبلكس) يمكن أن تفيد في تحديد كمية امتداد الإصابة. في الأشخاص الطبيعيين، يكون الضغط الشرياني الانقباضي في الساقين أعلى قليلاً منه في الذراعين (المشعر الكاحلي - العضدي < 1)، في حين



الشكل 13-1: تصوير أوعية للأبهر القاصي وتفرعه إلى الشريانين الحرقفيين الأيمنين لدى مريض مصاب بعرج طرف سفلي أيسر. هنالك درجة معتدلة من التصلب العصيدي في الأبهر القاصي قبل التفرع. مع جريان طبيعي في الشريان الحرقفي الأيمن يبدو الشريان الحرقفي الأيسر سدوداً تماماً بعد تفرع الأبهر مباشرة (السم). وتترى الساق اليسرى غير شرايين تغايرية (غير مرئية هنا).

الأخير أربع أضعاف عند وجود الداء السكري وأكثر من عشرة أضعاف عند تزامنها مع استخدام منتجات التبغ. يمكن أن تحدث الإصابة في الطرفين العلويين (غالباً ما يصاب الشريان تحت الترقوة) بالتصلب العصيدي. إلا أن هذا الاحتمال، بالإضافة إلى وجود PVD لدى مريض شاب والحدوث المفاجئ لنقص تروية طرف دون وجود عرج سابق، يؤدي إلى زيادة الشك بوجود آفات وعائية أقل شيوعاً (الجدول 13-2).

يشكل التهاب الأوعية الخثاري الساد thromboangiitis obliterans (داء برغر) آفة تصيب الأوردة والشرايين الصغيرة في كلا الطرفين العلويين والسفليين. ويكون أكثر شيوعاً لدى الذكور الشباب (العمر >40 سنة) الذين يكونون مدخنين بشدة. تعتبر المعالجة محافظة هنا. مع التأكيد بشكل خاص على إيقاف التدخين، حيث تتوقف فعالية الداء مع إنهاء التدخين.

الجدول 13-1: التقييم غير الجراح لشدة آفة وعائية محيطية في الطرفين السفليين

| شدة الآفة                 | ABI أثناء الراحة | ABI بعد الجهد* |
|---------------------------|------------------|----------------|
| لا يوجد أو بالحدود الدنيا | $1.0 <$          | لا يوجد تناقص  |
| خفيفة                     | $1.0 - 0.8$      | $0.5 <$        |
| متوسطة                    | $0.8 - 0.5$      | $0.5 - 0.2$    |
| شديدة                     | $0.5 >$          | $0.2 >$        |

\* أكثر من 5 دقائق من بذل الجهد على بساط متحرك مع درجة 10% عند ضغط جوي 2-1

ABI - مؤشر الضغط الانقباضي الكاحلي/المعدني

يشكل الانسداد الشرياني الحاد عادة حادثاً دراماتيكياً يتميز ببداة مفاجئ للألم، والشحوب وتشوش الحس والشلل وتبدل الحرارة وغياب النبض في الطرف المصاب. ويمكن أن تكون نتيجة للخثار أو الصمة. تنشأ الصمة embolism عادة إما من القلب (خثرة أذينية في سياق الرجفان الأذيني، تفتتات التهاب شغاف، ورم داخل قلبي) أو من مناطق من الداء التصلبي العصيدي في وعاء داني قريب. يمكن تمييز العديد من هذه المصادر بواسطة تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية عبر المري TEE. وفي حالات نادرة، قد تنشأ الصمات الجهازية من خثرة وريدية تعبر فتحة بين الأذنين أو ثقبه بيضية متبقية لتصل إلى الدوران الجهازية (صمة عجائبية). وتتضمن الميزات التي تشير إلى إحداث صمة للانسداد الشرياني كلاً من وجود رجفان أذيني والتهاب شغاف واحتشاء عضلة قلبية حديث وقصور قلب. في حين أن وجود التهاب شغاف واحتشاء عضلة قلبية حديث وقصور قلب، في حين أن وجود PVD عرضي سابق والتهاب الشرايين الحاد والآفة الدموية والمرض يشيرون إلى الخثار thrombosis الوعائي الحاد. قد تبرز الحاجة إلى إجراء استئصال للخثرة أو حل الخثرة عند وجود نقص تروية حاد في الطرف. وكلا هذين النمطين العلاجين يملك معدلات مشابهة للبقاء وإنقاذ الطرف. ويؤدي حل الخثرة إلى إنقاص الحاجة للجراحة بحوالي 50%. رغم أنه يترافق مع معدل أعلى لحدوث الاختلاطات النزفية. وبعد حادث وعائي صمي ما، قد تبرز الحاجة لاستخدام المعالجة المضادة للتخثر لفترة طويلة الأمد. إن الإنصمام بالفضلات التصلبية الآتية من أبهر مريض أو أم دم أبهرية قد يحدث عفوياً أو بعد عملية داخل وعائية. كما أن متلازمة الصمات الكولسترولية قد تؤدي إلى تظاهرات تتضمن التشبكات المزرقّة livedo reticularis (صمات جلدية) ومتلازمة الإبهام الأزرق (صمات إصبعية). والبراز إيجابي الغواياك (صمات معوية). وكثيراً ما تظهر لطاخة الدم المحيطي وجود كثرة الحمضات. وقد تتخفّض مستويات المتممة في المصل. يمكن للمعالجة المضادة للتخثر أن تؤهب لحدوث المزيد من الحوادث الصمية وتكون مضادة استطباق نسبية. ويعتبر الاستئصال الجراحي لمصدر الصمات العصيدية هو العلاج المفضل.

تشكل ظاهرة رينو Raynaud آفة مشنجة للأوعية تصيب الشرايين الصغيرة وخاصة في الأصابع. تتعرض عادة بالتعرض للبرد، وتؤدي إلى حدوث فترات متقطعة من الشحوب والزرق والتبيغ، الأمر الذي يؤدي إلى إنتاج التبدلات اللونية ثلاثية الطور (أبيض، أزرق، أحمر) في الأصابع المصابة. لا تملك ظاهرة رينو البدئية أي سبب محدث وتكون أكثر شيوعاً عند النسوة الشابات. وعادة ما تكون ثنائية الجانب، وكثيراً ما تصيب أصابع القدمين بالإضافة إلى أصابع اليدين. وهي حالة سليمة يتم السيطرة عليها عادة بتجنب التعرض للبرد وأحياناً بإعطاء المعالجة الموسعة للأوعية (حاصرات أقتية الكالسيوم أو حاصرات بيتا الأدرينرجية). أما ظاهرة رينو الثانوية فيمكن أن ترافق العديد من الآفات، التي تتضمن الذئبة الحمامية الجهازية والتصلب الجهازية المتقدم والتهاب الأوعية. وتكون أكثر شيوعاً لدى الرجال الكبار بالسن. وغالباً ما تكون غير متناظرة، وتصيب الأيدي بشكل رئيسي. نعتبر اختلاطات نقص التروية شائعة. وتوجه المعالجة هنا نحو علاج السبب المستبطن.

الجدول 13-2: الآفات الوعائية المحيطية

| المعالجة  | الموجودات المخبرية  | الموجودات الفيزيائية  | المظاهر السريرية   | الإمراضية  | الآفة  |
|---|---|---|--|--|--|
| المرض/التقطع:<br>الجهد حسب المحتمل  | تأقص الشعور الكاظمي-المضدي<br>تضييق شرياني أو انسداد على<br>الفحص بساليدوكس أو<br>تصوير الأوعية       | تأقص أو غياب النبض في<br>الطرفين السفليين<br>خفيف أبهري أو حرقشي أو<br>فخذي<br>نقص تروية الطرف: بارد،<br>شاحب، مزرق، لامع، جلد<br>عديم الشعر، تقرحات،<br>تنخر | ذكور<إناث<br>شائعة لدى السكريين<br>الم ساق جهدي يزول بالراحة<br>(عرج)، ألم أثناء الراحة في<br>الآفة الشديدة<br>عرج الإيتيين وعانة في الآفة<br>الأيهرية الحرقية (متلازمة<br>ليوريش) | تضييق تصلبي عصيدي في الشرايين<br>كبيرة ومتوسطة الحجم في<br>الطرفين السفليين، شديدة مع<br>مناطق معدومة، تضيق أحياناً<br>الطرفين العلويين.     | السداء الوعائي<br>المحيطي التصلبي<br>العصيدي الساد |
| تجنب الأدوية المقبضة للأوعية المحيطية<br>(مثل حاصرات بيتا).<br>العناية الفائقة بالجلد والأظافر.<br>البيتوكسي فيلين، الكليوساتازول<br>المرض الشديد أو نقص التروية على<br>الراحة:<br>تصنيع وعائي عبر الجلد أو مجازة<br>جراحية، البتر في حال حدوث التنخر | إيقاف التدخين<br>خزغ الودي من أجل منع تشنج الأوعية<br>بتر الأصابع المتقرحة                            | موجودات مميزة على تصوير<br>الأوعية  | أطراف باردة<br>قرحات إصبعية<br>التهاب وريد خثري، متقل  | تكاثر بطاني وخثار في الأوعية<br>المنفيرة ومتوسطة الحجم، مع<br>رشاحات التهابية<br>إصابة شديدة للشرايين والأوردة<br>إصابة الطرف العلوي والسفلي | التهاب الأوعية الخثاري<br>الساد (داء برغر)         |
| الهيبارين<br>استئصال الصمة في الأوعية الأكبر<br>معالجة مضادة للتخثر مزمنة عندما لا<br>يكون بالإمكان إزالة المصدر  | الفحص الإمراضي للصمة يمكن<br>أن يظهر السبب  | طرف بارد شاحب مؤلم مع غياب<br>النبض بعد موضع الصمة  | ألم طرف شديد ذو بدء مفاجئ<br>(أحياناً أكثر تدريجياً)   | قد ينشأ من الأهر أو القلب  | الانصمام الشرياني                                  |
| استئصال مصدر الفضلات، إن أمكن.<br>يعتبر الهيبارين مضاد استطباب نسبي   | كثرة الحصوات. نقص مستويات<br>التمعة في المصل. خزعة<br>الجلد أو الكلية يمكن أن<br>تظهر صمة كولستروولية | أصابع زرقاء، تشبكات مزرقة.<br>قصور كلوي، براز إيجابي<br>الغواياك، نمشات بطنية   | قد يكون لا عرضي<br>قد يتلو عمليات داخل وعائية<br>تفحص التروية في الأصابع<br>(الأقدام) شائع   | فضلات عصوية = خثرات، عادة من<br>الأهر  | الانصمام العصيدي                                   |

يتبع



الجدول 13-2: الآفات الوعائية المحيطية

| المعالجة   | الموجودات المخبرية  | الموجودات الفيزيائية  | المظاهر السريرية  | الإمراضية  | الآفة                     |
|--|---|---|---|--|---------------------------|
| تؤدي الستيرونيدات القشرية إلى تخفيف الأعراض<br>إعادة التوعية الجراحية أو عبر الجلد<br>للزروع الوعائية المهددة            | ارتفاع سرعة التثفل<br>مظهر مميز على تصوير الأنهر  | تناقص أو غياب النبض<br>ارتفاع التوتر الشرياني وقصور الأهر شائعين  | النساء < الرجال<br>الأعراض الجهازية شائعة (التعب، الحمى، فقدان الوزن)   | ربما مناعية<br>تكاثر البطانة وتليف جدار الأهر<br>يصيب قوس الأهر وفروعه<br>قد يصيب الشرايين الكلوية | التهاب الشرايين لتاكاياسو |
| الحد من التعرض للبرد<br>معالجة الحالة المستبطنة<br>إيقاف التدخين<br>موسعات وعائية<br>خزغ الودي الناحي في الحالات الشديدة | تعتمد على الحالة المستبطنة<br>أبيض عند التعرض للبرد، يتلوه أزرق (الزرققة)، يتلوه الأحمر عند عودة الدفء (التبيغ)<br>نبض طبيعي ما لم يكن هنالك آفة شريانية سادة مستبطنة<br>مناطق صفيرة من التخثر الإصبعي في الحالات الشديدة، لكن البتر نادر | تبدلات لونية ثلاثية الطور:<br>أبيض عند التعرض للبرد، يتلوه أزرق (الزرققة)، يتلوه الأحمر عند عودة الدفء (التبيغ)<br>نبض طبيعي ما لم يكن هنالك آفة شريانية سادة مستبطنة<br>مناطق صفيرة من التخثر الإصبعي في الحالات الشديدة، لكن البتر نادر | بشرى:<br>إناث < ذكور<br>العمر > 40 سنة<br>لا يوجد آفة مستبطنة<br>ثانوي:<br>ذكور < إناث<br>العمر < 40 سنة<br>حالات مستبطنة متعددة (داء شرياني ساد، آفة نسيج ضام، آفة عصبية، أدوية مقبضة للأوعية، داء الفلوبولين القري، الرصاص الباردة، بعد عضه الصقيع) | تشنج وعائي في أوعية الأصابع<br>يتعرض بالبرد  | ظاهرة رينو                |

## آفة أم الدم الشريانية:

(انظر الشرح لاحقاً). أو كنتيجة للرض. غالبيتها تكون غير عرضية. إلا أن أمهات الدم التي تحدث على جذر الأبهر غالباً ما تسبب انحراف الدسام، وقد يتظاهر المرضى بأعراض القصور الأبهرى. يمكن الشعور بكتلة نابضة في الثلمة فوق القص، إلا أن معظم أمهات الدم الصدرية. تكشف صدفة لأول مرة على صورة صدر شعاعية بسيطة.

غالباً ما تكون أمهات دم الشريان الحرقفي مترافقة مع أمهات دم أبهر بطني. وتشاهد أحياناً بالفحص السريري، وقد تسبب انسداداً حالبياً، أو انسداداً وريدياً، أو ألم مغبني أو عجاني. تعتبر أمهات دم الشريان المأبضي أكثر شيوعاً من أمهات دم الشريان الفخذي، وكلاهما يظهر عادة على الفحص السريري ويكون نادراً لدى النساء. وتكون أمهات الدم المأبضية ثنائية الجانب في أكثر من نصف الحالات وكثيراً ما تترافق مع مواضع أخرى لأمهات الدم (عادة في الأبهر البطني). يمكن لأمهات الدم المحيطية هذه أن تسبب ألماً موضعياً وكثيراً ما تؤدي إلى اختلالات صمية خطيرة.

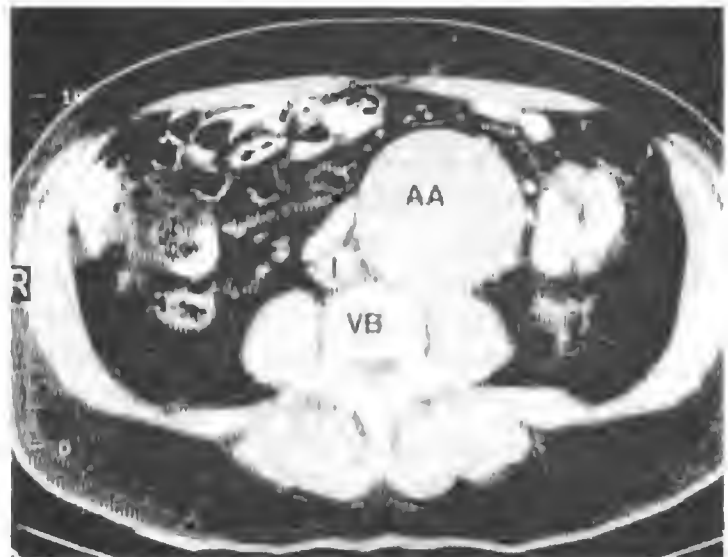
يمكن وضع تشخيص داء أم الدم في الأبهر البطني والجهاز الوعائي المحيطي بسهولة بواسطة التصوير بالأشعة فوق الصوتية، كما تشاهد أمهات الدم الصدرية بشكل جيد على TEE، وتشاهد أمهات الدم في جميع المواضع بشكل جيد على التصوير الطبقي المحوسب CT أو التصوير بالرنين المغناطيسي MRI. ونادراً ما تحتاج إلى تصوير الأوعية من أجل التشخيص.

تعتمد معالجة أمهات الدم الوعائية على حجمها ووجود الأعراض (الجدول 13-3). وبشكل عام، تحتاج جميع أمهات الدم العرضية إلى تصحيح جراحي. ما لم تكن هنالك إمراضيات مرافقة أخرى تمنع هذه المقاربة. تميل أمهات الدم الأبهرية لأن تتضخم بشكل متزايد، وتتاسب خطورة حدوث التمزق مع حجم أم الدم. ولدى المرضى الذين يكونون مرشحين مناسبين للجراحة، يجب إجراء جراحة انتقائية لأمهات دم الأبهر البطني ذات القطر أكبر من 4 سم وأمهات الدم الأبهر الصدري ذات القطر أكبر من 6 سم (ما عدا مرفان). وبالنسبة لأمهات الدم ذات القطر الأصغر، يجب إجراء دراسات تصويرية متسلسلة كل

يشير تعبير أم الدم aneurysm إلى توسع شاذ موضع غالباً في شريان ما (الشكل 13-2). وحيث أن معظم أمهات الدم تكون نتيجة للداء التصليبي العصيدي، لذلك تكون أكثر شيوعاً لدى الرجال المسنين. وتشكل الآفة الوعائية الإكليلية والسياتية حالات متزامنة الحدوث معها غالباً. يزداد معدل حدوث أمهات الدم مع تقدم العمر. حيث تحدث لدى 3% على الأقل من التعداد السكاني الذي تجاوز الخمسين من العمر. وبشكل كلاً من ارتفاع الضغط وآفة التسيج الضام والقصة العائلية لأم دم عوامل خطورة لتشكيل أمهات الدم. قد تحدث أمهات الدم عند أية نقطة في الشجرة الوعائية من قوس الأبهر وحتى الجهاز الوعائي المحيطي القاصي، إلا أن الأبهر البطني هو الموضع الأكثر شيوعاً لحدوثها. معظم أمهات الدم تكون لا عرضية ولا يتم تشخيصها عادة. لكن عند زيادة حجمها بشكل كبير، قد تسبب أعراضاً بسبب الضغط على البنى المجاورة أو إحداث الإنصمام القاصي بالخنثرات أو الفضلات التصليبية العصيدية أو بسبب تمزقها.

إن الغالبية العظمى من أمهات الدم الشريانية تكون ذات موضع تحت الكلويين. لكن قد تحدث أمهات دم فوق الكلويين وتكون عادة نتيجة لامتداد أمهات دم صدرية. غالباً ما تشاهد أمهات الدم البطنية بالفحص السريري عند كشف كتلة بطنية نابضة ممتدة وأحياناً ممضة. عند البدينين يمكن عدم كشف حتى أمهات الدم الكبيرة، في حين أنه عند النحيلين يمكن الإحساس بالنبضان الأبهرى الطبيعي بشكل واضح. يشير بعض مرضى أمهات الدم البطنية إلى الإحساس بألم مزعج في الشرسوف أو أسفل الظهر يمكن أن يزداد سوءاً بشكل حاد عند تمدد أم الدم أو التهديد بتمزقها. ويعتبر التمزق الحاد لأم الدم كارثة يمكن تبيانها بثلاثية الألم البطني وهبوط الضغط والكتلة البطنية النابضة.

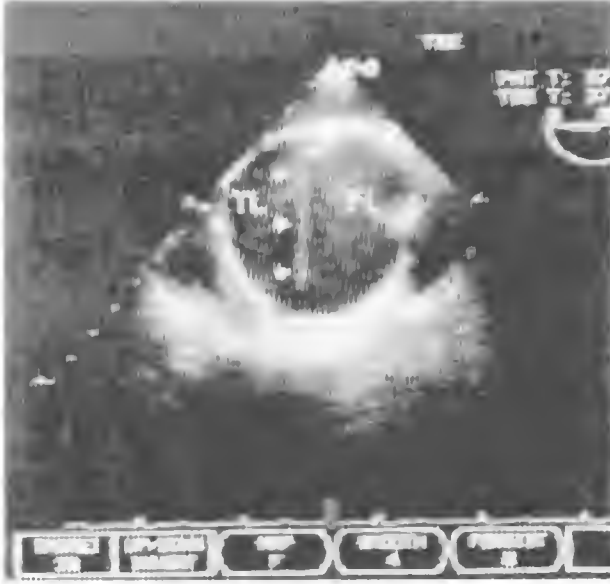
غالباً ما تكون أمهات دم الأبهر الصدري ذات منشأ تصليبي عصيدي أيضاً. إلا أن أمهات دم الأبهر الصدري الصاعد غالباً ما تنشأ من تخر كيسي أنسي، أو متلازمة مارفان (ناجمة عن طفرة جسمية مسيطرة على مورثة الفيبريلين)، أو التهاب شريان أبهرى



الشكل 13-2: صورة طبقية محورية للبطن عند مريض لديه أم دم أبهرية AA كبيرة تقيس 8.5 سم في قطرها الأعظمي. ويكون الوريد الأجوف السفلي VB طبيعي الحجم عرضة للانضغاط = جسم الفقرة.

الجدول 13-3: استطببات الجراحة في بء أمهات الدم الشريانية

| مستوى الآفة               | الاستطببات الجراحية                                       |
|---------------------------|---|
| الأبهر الصدري             | عرضية<br>< 6 سم قطراً أو يزداد حجمها<br>بالفحوص المتعاقبة |
| الأبهر البطنى             | عرضية<br>< 4 سم قطراً أو يزداد حجمها<br>بالفحوص المتعاقبة |
| الشريان الحرقي            | عرضية<br>< 3 سم قطراً                                     |
| الشريان الفخذي أو المأبضي | دوماً   |



الشكل 13-3: تصوير للقلب بالأشعة فوق الصوتية عبر المري للأبهر المساعد عند مريض مصاب بمتلازمة مارفان مع ألم صدري شديد. يبدو الأبهر متوسعاً (5.5 ملم) وتشاهد شريحة تسلخ واضحة (الأسهم) تفصل بين اللزمة الحقيقية (TL) واللزمة الكاذبة (FL).

أبهري حاد. كما يمكن أن يمتد التسلخ نحو داخل شريان أبهري (غالباً الشريان الإكليلي الأيمن) مؤدياً إلى حدوث نقص تروية أو احتشاء عضلة قلبية حاد. وقد يحدث التمزق إلى داخل الكيس التاموري. مؤدياً إلى حدوث سطم تاموري. ومع امتداد التسلخ بالاتجاه القاصي. يمكن أن تؤدي إصابة الشرايين تحت الترقوة والسباتي والمساقي والكلوي والحرقي إلى حدوث عدم توافق نبضي أو نقص تروية دماغية أو مساريقية أو كلوية أو نقص تروية طرف ما. وكثيراً ما تظهر صورة الصدر الشعاعية البسيطة زيادة في عرض المنصف. إلا أن ظل المنصف الطبيعي لا يستبعد تشخيص التسلخ. يمكن رؤية مدة امتداد التسلخ بواسطة TEE أو CT مع الحقن الظليل. أو MRI. ولدى المرضى ذوي الحالة الهيموديناميكية غير المستقرة مع الشك بوجود تسلخ. يعتبر ال TEE هو الاختبار المثالي هنا.

حالما يكون هنالك شك بتسلخ الأبهر. يجب البدء بالمعالجة فورياً. ويجب إعطاء جميع المرضى معالجة بحاصرات بيتا حتى لو كانوا ذوي ضغط طبيعي. ويجب معالجة مرضى ارتفاع الضغط إما بواسطة المركبات الوريدية للنيتروبروسايد أو اللابيتالول. وتستطب الجراحة الإسعافية لمرضى التسلخ الداني (النمط A). في حين أن المعالجة الدوائية تعتبر مناسبة كمعالجة أولية لدى مرضى التسلخ القاصي. وبعد الجراحة. يجب أن يبقى جميع هؤلاء المرضى على معالجة بحاصرات بيتا مستمرة. ويجب إعادة إجراء تصوير متكرر للأبهر على الأقل كل سنة من أجل تقييم حدوث توسع أبهر متزايد أو تسلخ ناكس. وتقدم تقنية زرع ستنات داخل وعائية قابلة للتوسيع عبر الجلد خياراً واعداً جديداً لمعالجة التسلخات في الأبهر البطنى والجهاز الوعائي المحيطي. يمكن لهذه الستنتات أن تقلق مناطق التسلخ. وتؤدي إلى استعادة مجرى الجريان الطبيعي. وتقتصر الحاجة للتدخل الجراحي. ومع زيادة الخبرة في التعامل مع هذه التقنية. يمكن أن تلعب دوراً أكبر في المعالجة الاعتيادية لأمهات الدم والتسلخ.

3-6 شهور من أجل تمييز الآفات المتزايدة في الحجم. يجب استئصال أمهات الدم الحرقي ذات القطر أكبر من 3 سم. تتوافق أمهات دم الشرايين المحيطية مع خطورة أعلى للاختلاطات الختارية الصمية. ولذلك يعتبر الإصلاح الجراحي هو العلاج المثالي فور تشخيص المرض. لقد تم إجراء محاولات تصحيح غير جراحية لأمهات دم الأبهر البطنى باستخدام طعوم صناعية توضع عبر الجلد. يتم وضع هذه الطعوم داخل الأوعية في موضع أم الدم وتثبت على القسم القاصي والداني من الأبهر خارج منطقة أم الدم باستخدام ستنات قابلة للتمدد. وتؤدي إلى إجراء عزل فعال لأم الدم عن الدوران. وتعتبر الخبرات الباكورة في هذه العملية واعدة.

تتشكل أم الدم السلبية (أو الكاذبة) من تمزق موضع في الجدار الشرياني يسمح للدم بالتراكم في المنطقة حوالي الوعاء. وغالباً ما تكون ناجمة عن رض وعاء ما. كما يحدث أثناء قثطرة شريان فخذي. إلا أنها قد تحدث بعد قرح لويحة تصلبية عصيدية يخترق فيما بعد جدار الوعاء. وتكون أمهات الدم الكاذبة أكثر ميلاً للتمزق من أمهات الدم الحقيقية. وقد يكون ضغط أم دم كاذبة شريانية محيطية الوجه بالأشعة فوق الصوتية شافياً أحياناً. لكن غالباً ما تكون هنالك ضرورة للمعالجة الجراحية.

### تسلخ الأبهر:

يشير تبصير تسلخ الأبهر aortic dissection إلى تمزق في الطبقة الداخلية (الجوانية) للأبهر يمر عبرها الدم حيث يسبب المزيد من التسلخ بالاتجاه القاصي في المستوى بين الطبقة الداخلية والوسطى للوعاء. مما يؤدي إلى إنشاء لمعة حقيقية وأخرى كاذبة للأبهر (الشكل 13-3). ويعتبر ارتفاع الضغط الشرياني ومتلازمة مارفان العاملين المؤهين الأكثر شيوعاً لحدوث التسلخ. ينشأ النمط A من التسلخ في الأبهر المساعد بعد سنتيمترات قليلة من الدسام الأبهرى. ويمكن أن تمتد حول قوس الأبهر إلى الأبهر النازل (النمط I) أو تكون محدودة ضمن الأبهر المساعد (النمط II). في حين أن التسلخ من النمط B (أو النمط III) يحدث فقط في الأبهر النازل وينشأ بعيد منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر مباشرة عند موضع الرباط الشرياني. يتظاهر المرضى المصابين بتسلخ أبهري حاد عادة بألم صدري شديد مفاجئ. قد يكون ذو نوعية تمزقية. قد يكون الألم متوسعاً خلف القص. وينتشر في الحالات النموذجية إلى المنطقة بين الكتفين. يمكن للتسلخات الدانية أن تصيب الدسام الأبهرى. مؤدية إلى قصور دسام

أمراً واجباً. وفي حالات نادرة، قد يتطور انسداد أبهري تام مع الوقت ويكون لا عرضي بسبب تطور أوعية تفاعلية.

تشكل النواسير الشريانية الوريدية AV اتصالات شاذة بين الشرايين والأوردة دون تدخل الأجهزة الشعرية، وقد تكون خلقية أو مكتسبة. غالباً ما تكون النواسير الـ AV الخلقية متعددة وصغيرة. وبسبب أن المقدار المطلق للجريان عبر ناسور AV ما يكون منخفضاً، لذلك غالباً ما لا تترافق مع حفيف أو هدير. وبالرغم من ذلك، وبسبب أن مجموع جريان التحويلة عبر النواسير المتعددة يمكن أن يكون مرتفعاً، قد تكون النتيجة حدوث قصور قلب عالي النتاج. تعتبر المعالجة صعبة هنا، إلا أن النواسير الكبيرة المفردة يمكن استئصالها أحياناً. قد تحدث النواسير الـ AV المكتسبة بعد رض على الجهاز الوعائي. (كما هو الأمر في جرح الطلقات النارية أو طعنة السكين) أو بعد محاولات لقطرة وعاء خلال التداخلات داخل الوعائية. ويؤدي الجريان الدموي المزداد عبر هذه النواسير الـ AV الكبيرة نسبياً إلى احتقان وريدي مع جلد دافئ يغطي الناسور ويؤدي إلى إنتاج حفيف مجسوس ونفخة مسموعة يمكن كشفها بالفحص. يؤدي الناسور الـ AV إلى إنتاج طريق منخفض المقاومة للجريان الدموي، مما يؤدي إلى ضغط دموي انبساطي أخفض مع زيادة ضغط النبضة. وقد تترافق النواسير الـ AV الأكبر مع قصور قلبي عالي النتاج. وإذا تم انضغاط الشريان الذي يغذي ناسور AV، ينخفض مقدار التحويلة وينخفض نتاج القلب لدى المريض (علامة نيكولاودوني-برانهام). عادة يفضل علاج النواسير الشريانية الوريدية المكتسبة بالتدخل الجراحي عادة.

### الآفة الوريدية المزمنة:

تتجم أوردة الدوالي varicose veins عن عدم مطاوعة الدسامات في أوردة الصافن وقد تتجم عن أي حالة تؤدي إلى زيادة الضغط داخل البطن (مثل الحمل، الحبن) أو تتدخل في النزح الوريدي من الطرفين السفليين (أورام داخل البطن، خثار الأوردة الحوضية). يمكن لداء الدوالي أن يؤدي إلى حدوث عدم ارتياح موضعي، وقد يختلط بالخثار (التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis). وقد يسبب وذمة مزمنة. تكون المعالجة في البدء محافظة باستخدام الأجربة الضاغطة، وترك المعالجة بالتصليب وسحب الأوردة جراحياً للحالات المعقدة. قد يحدث القصور الوريدي المزمن تالياً لالتهاب الوريد الخثري العميق ويؤدي إلى وذمة مزمنة. وتتضمن المعالجة أيضاً استخدام الأجربة الداعمة ورفع الساق. وكثيراً ما تتطور قرحات الساق في سياق الركودة الوريدية وتحتاج إلى تطبيق صادات مع ضمادات ضاغطة من أجل تحقيق الاندمال المثالي.

يجب تمييز الوذمة الناجمة عن آفة وريدية مزمنة أو ارتفاع الضغط الوريدي (قصور القلب الأيمن، التشمع) عن تلك الناجمة عن عدم فعالية النزح اللمفاوي (الوذمة اللمفاوية). يؤدي الداء الوريدي المزمن إلى حدوث وذمة انطباعية مع زيادة النمط الوريدي السطحي، وتصيب القدم دون إصابة الأصابع، وتترافق مع جلد طبيعي نسبياً. أما الوذمة اللمفاوية فهي وذمة غير انطباعية ولا تؤدي إلى سيطرة الدوران الوريدي السطحي، وتصيب القدم والأصابع، وتترافق مع تسكك الجلد. يمكن للوذمة اللمفاوية أن تكون خلقية (داء ميلروي)، أو تالية لانتان، أو انسدادية كنتيجة لتشنج حوضي، أو تكون علاجية

### الآفات الشريانية الأخرى:

يمكن لآفات التهابية أو إثنائية أن تؤدي إلى آفة وعائية. ويعتبر التهاب الشريان الأبهرى aortic arteritis آفة نادرة يصاب فيها الأبهر ومنشأ الأوعية الكبيرة فيه بحالة التهابية ويشكل التهاب الشرايين ذو الخلية العرطلة giant cell arteritis مثالاً نموذجياً. ويمكن أن يتظاهر بشكل التهاب الشرايين لتاكاياسو لدى المريض الشاب أو التهاب الشريان الصدغي (القحفي) لدى المريض كبير السن. يصيب التهاب الشرايين لتاكاياسو عادة النساء الصغيرات (غالباً النسوة اليابانيات) ولديه ولع بإصابة قوس الأبهر ومنشأ الأوعية الكبيرة. يحدث تكاثر واضح في البطانة مع تليف في الجدار الأبهرى. مع ما يتجم عنه من انسداد في لمعة الوعاء. قد يصيب جذر الأبهر، مؤدياً إلى قصور أبهري. ويعتبر تشكل أم الدم أمر نادر. تتضمن المعالجة استخدام الستيروئيدات القشرية جهازياً. لكن قد تكون هنالك ضرورة للجراحة أحياناً من أجل وضع مجازات في السرير الوعائي المهدد. يتظاهر التهاب الشرايين ذو الخلية العرطلة الذي يصيب الفروع خارج القحفية للشريان السباتي بصداع صدغي ويشار إليه بالتهاب الشريان الصدغي temporal arteritis. وهو في الغالب آفة الأشخاص الذين تجاوزوا عمر الـ 65 سنة. كما أنه أكثر شيوعاً قليلاً عند النساء منه عند الرجال. وبالإضافة إلى الصداع، يمكن أن تترافق هذه الحالة مع مضض فوق الشريان الصدغي وفقدان رؤية وعرج حنكي jaw claudication وفقدان للوزن وحمى. يتم دعم التشخيص بارتفاع معدل سرعة التثفل بشكل واضح (عادة أكثر من 100 مم/ساعة). إلا أن التشخيص الأكيد يتم وضعه عبر خزعة الشريان الصدغي. وتتطلب المعالجة هنا استخدام الستيروئيدات القشرية فمويًا، والتي تؤدي إلى تحسن واضح ودرامي في الأعراض وتمنع الاختلاطات البصرية.

يعتبر الانتان الجرثومي لأم دم أبهرية حالة نادرة جداً، إلا أن الإفرنجي الثالثي يمكن أن ينتج التهاب أبهر، والذي (بعكس الآفة الأبهرية التصليبية العصيدية) غالباً ما يصيب الأبهر الصاعد. وينتج توسع في جذر الأبهر بشكل أم دم، مع حدوث درجات متغيرة من قصور الدسام الأبهرى وتضييق مدخل الشريان الإكليلي. ويعتبر هذا الانتان اختلاطاً متأخراً للإفرنجي غير المعالج. ويحدث بعد 10-30 سنة من الانتان الأساسي.

إن الآفة الأبهرية الخلقية الأكثر شيوعاً هي تضيق برزخ الأبهر (راجع المناقشة سابقاً). وقد تحدث أمهات دم خلقية في جيوب فالسالفا وتؤدي أحياناً إلى سوء وظيفة دسامية أبهرية أو انسداد الشريان الإكليلي. يمكن لأمهات الدم أيضاً أن تتمزق إلى داخل الأجواف القلبية اليمنى، مؤدية إلى تحويلة داخل قلبية أيسر-أيمن كبيرة، مع نفخة عالية اللحن مستمرة. ويمكن أن يختلط التهاب الشغاف الانتاني مع تطور أمهات دم مكتسبة في جيوب فالسالفا.

قد ينجم الانسداد الأبهرى الحاد عن انصمام كبير يؤدي إلى حدوث الانسداد عند مستوى تفرع الأبهر (صمة السرج saddle embolus). وفي حالات أكثر ندرة، يحدث الانسداد الأبهرى في سياق الخثار في وضع داء تصليبي عصيدي شديد. يتميز الانسداد الأبهرى عادة بتطور ألم مفاجئ شديد ثنائي الجانب في الطرفين السفليين مع تشوش حس وزرقة. ويجب تمييز ذلك عن تسليخ الأبهر، كما أن الإزالة الجراحية للخثرة مع تطبيق المعالجة المضادة للتخثر فيما بعد يعتبر

بعد الاستئصال الجراحي للعقد للمفاوية. وتكون الأجرية الضاغطة هنا أساس المعالجة.

## داء الصمة الخثرية الوريدي:

### الداء الخثاري الوريدي:

يترافق تخثر وريد ما عادة مع التهاب في جدار الوعاء المصاب ويشار إليه بالتهاب الوريد الخثري thrombophlebitis. يمكن لالتهاب الوريد الخثري أن يصيب الأوردة السطحية أو العميقة. يؤدي التهاب الوريد الخثري السطحي إلى تشكل حبل ممض قاسي في موضع الوريد المصاب، وقد يكون من الصعب تمييز داء واحمرار الجلد المغطي عن حالة التهاب النسيج الخلوي تحت الجلد (التهاب الهلل). قد تحدث هذه الحالة بعد رض رئيسي، خاصة لدى المرضى ذوي الأوردة الدوالية، أو بعد وضع قسطرة داخل وريدية. وقد تحدث متلازمة التهاب وريد خثري سطحي متقل لدى المرضى المصابين بالتهاب أوعية خثاري ساد ولدى المرضى المصابين بخباثة خفية (متلازمة تروسو). وعادة ما تكون المعالجة فعالة باستخدام الريفادات الدافئة والأدوية المضادة للالتهاب وإزالة القسطرة المسببة. وبشكل عام، لا يختلط التهاب الوريد الخثري السطحي بالحوادث الصمية الخثارية.

غالباً ما يصيب الخثار الوريدي العميق DVT الطرفين السفليين، لكنه يمكن أن يحدث في أوردة الحوض والطرفين العلويين. وتشير ثلاثية فيرشوف المميزة (الركودة الوريدية وفرط قابلية التخثر والأذية الوريدية) إلى الحالات الأساسية التي تؤهب لحدوث الـ DVT (الجدول 13-4). قد يكون التشخيص السريري للـ DVT صعباً. في الحالة النموذجية، يتظاهر المرضى بألم في منطقة الوريد المصاب ووذمة في الطرف قاصية بالنسبة لموضع الخثار. إلا أن حوالي نصف مرضى الـ DVT لا عرضيين. كثيراً ما يترافق الـ DVT مع اختلالات صمية. وقد تكون الصمة الرئوية هي التظاهرة البدئية هنا. ويشمل التشخيص التفريقي للـ DVT في الطرفين السفليين كلاً من تمزق كيسة بيكر ورض عضلات الربلة. وبسبب الصعوبة في تشخيص الـ DVT سريرياً، كثيراً ما تكون هناك حاجة لإجراء اختبارات تشخيصية نوعية (الجدول 13-5).

تتألف معالجة الـ DVT الداني (الحرقضي والفخذي) من المعالجة المضادة للتخثر. وليس من الواضح فيما إذا كان الـ DVT القاصي (أوردة الربلة) يحتاج إلى علاج. خاصة إذا لم يكن هنالك دلائل على

### الجدول 13-4: الحالات المؤهبة للخثار الوريدي العميق

|  |
|--|
| ركودة وريدية:  |
| قصور قلب احتقاني   |
| الشلل / حادث وعائي دماغي   |
| الحمل  |
| الجراحة الكبرى   |
| عدم الحركة أو الراحة الطويلة بالفراش   |
| كثرة الكريات الحمر   |
| فرط قابلية التخثر:   |
| مكتسبة:  |
| السرطان، الخمج، مانعات الحمل الفموية، مضاد التخثر الذائبي، المتلازمة النفروزية.  |
| موروثة:  |
| حالات عوز أنثي ترومبين III، البروتين S، البروتين C، مقاومة تفعيل البروتين C (العامل V Leiden)، طفرة مورثة البروترومبين (2010A). اضطراب فيبرينوجين الدم، فرط هيمو سيستين الدم |
| اذية وعائية:   |
| الرض   |
| الجراحة  |
| قسطرة وريد مركزي   |
| عوامل معالجة كيميائية معينة  |

انتشاره بالاتجاه الداني على الدراسات المتتابعة بالأمواج فوق الصوتية. يتم تحقيق الحالة المضادة للتخثر في البدء بإعطاء دفعة وريدية من الهيبارين، يتلوها، تسريب مستمر من أجل المحافظة على زمن الترومبوبلاستين الجزئي حوالي 1.5-2 ضعف القيمة الطبيعية. ويجب مراقبة تعداد الصفائح في الدم من أجل تمييز المرضى الذين يتطور لديهم أحياناً قلة صفيحات معرض بالهيبارين. ويعتبر الوصول السريع إلى المستوى المضاد للتخثر العلاجي أمراً حيوياً لأن الفشل في ذلك يترافق مع تطور آفة صمية خثارية. ويعتبر تحديد الجرعة حسب الوزن أمراً مفيداً في تحديد جرعة الهيبارين المناسبة. يتم البدء بالمعالجة الفموية بالوارفارين بشكل متزامن، ويتم الاستمرار بالهيبارين لفترة 3-5 أيام حتى يصل الوارفارين إلى مستواه العلاجي. ويكون الهدف هنا هو الحفاظ على المستوى المقبول عالمياً لزمن البروترومبين ضمن مجال 2-3 أضعاف الشاهد. بعد ذلك يستمر الوارفارين

### الجدول 13-5: الاختبارات التشخيصية للخثار الوريدي العميق (DVT)

| المسائل                       | الميزات  | الطريقة   |
|-------------------------------|--|---|
| جراحة                         | الطريقة المثلث. يمكن أن تمييز بين DVT الحديث والقديم       | تصوير الأوعية الظليل  |
| أقل دقة في الـ DVT تحت الركبة | دقة تشخيصية 90-95% في الـ DVT الحرقضي والفخذي              | تخطيط حجم الممانعة والتصوير بالأمواج فوق الصوتية دوبلر (تقنية دوبلكس) |
|                               | تؤدي الدراسات المتعقبة إلى إجراء المقارنة بسهولة غير جراحة |   |

تضخم آوردة العنق) أو الاحتكاكات الجنبية تكون أقل شيوعاً. غالباً ما يكون هنالك حمى منخفضة الدرجة، في حين أن الحمى العالية تكون نادرة وتشير إلى ذات رئة أكثر منها PE. وغالباً ما يكون الغشي والزققة نادرة جداً وتشير إلى صمة كلتية. إن الغالبية العظمى من مرضى مصابين بـ PE حادة تتظاهر بتشارك الزلة التنفسية والألم الصدري الجنبى وتسرع التنفس، حيث أن عدم وجود أي من هذه الأعراض ينقص كثيراً من احتمال وجود PE حاد.

يعتبر التسرع الجنبى هو الموجودة الأكثر شيوعاً على تخطيط القلب الكهربائي. ويمكن أيضاً مشاهدة علامات إجهاد القلب الأيمن الحاد، وانقلابات الموجة T الأمامية وأنماط الاحتشاء الكاذبة. ويكون النمط النموذجي المؤلف من موجة S عميقة في الاتجاه I وموجة Q وموجة T عميقة في الاتجاه III (S1-Q3-T3) نادر الوجود. وتكون الموجودات الشاذة على صورة الصدر الشعاعية البسيطة شائعة لكنها غير نوعية وتتضمن نقص نوعية بؤري (علامة ويسترمارك) وشريان رئوي أيمن متوسع (علامة بالا)، وكثافة محيطية إسفينية الشكل فوق الحجاب (هضبة هامبتون). ويكثر وجود مناطق من الانخفاض والانصبابات الجنبية الصغيرة، إلا أن الصورة الشعاعية تكون طبيعية في حوالي 30٪ من المرضى المصابين بـ PE موثق. يكون نقص الأكسجة وفرط كربون الدم مميزات نموذجية، وتتناسب درجة الزيادة في الممال الأكسجيني السنجي-الشرياني مع شدة الـ PE. لكن نشاهد موجودات طبيعية لغازات الدم الشريانية عند حوالي 15-20٪ من مرضى الـ PE، وبالتالي لا يمكن استخدام ذلك في استبعاد التشخيص. لذلك وبالرغم من أن الموجودات المميزة في القصة المرضية والفحص السريري والاختبارات التشخيصية الروتينية يمكن أن تقترح تشخيص الـ PE، لكن من الضروري وجود اختبارات نوعية أخرى لتأكيد التشخيص.

حيث أن معظم الـ PES تنشأ في الطرفين السفليين، يمكن استخدام وجود DVT على الدراسة الوريدية بالدوبلكس ثنائية الجانب كمعشر وكيل للـ PE. ول سوء الحظ، يمكن لحوالي ثلث المرضى المصابين بـ PE موثق أن يظهروا دراسة سلبية بالدوبلكس للطرفين السفليين بالنسبة للـ DVT، وغالباً ما ينجم ذلك إما عن كون الخثرة قد شكلت صمة أصلاً، أو أنها قد تشكلت في مكان آخر. يتم تفعيل انحلال الخثرة داخلي المنشأ لدى مرضى الـ DVT أو الـ PE، مما يؤدي إلى تدرك الفبرين الرابط للخثرة. هذه العملية غير فعالة سريرياً في إزالة معظم الصمات الخثارية. لكنها تؤدي إلى تحرير منتجات تدرك الفبرين النوعية المسماة المتشويات D (D-dimers). ترتفع هذه المتشويات D في الدم لدى أكثر من 90٪ من مرضى الـ PE، إلا أنها تزداد أيضاً لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية، والذبح وأثناء الحمل، أو أية آفة التهابية جهازية. وبالتالي لا تكون المستويات العالية لها مشخصة للـ PE، إلا أن وجود مستوى طبيعي للمتشويات D يساعد في استبعاد التشخيص. وعند المرضى الذين يكون لديهم مستوى سريري منخفض أو متوسط للشك بوجود الـ PE، يمكن استخدام وجود مستوى طبيعي للمتشويات D مشترك مع دراسة سلبية بالدوبلكس كدلائل منطقية لاستبعاد التشخيص. ويسبب معدلات السلبية الكاذبة لهذه الدراسات، هنالك حاجة إلى المزيد من التقييم التشخيصي لدى المرضى ذوي الشك السريري العالي.

يتم استخدام دراسة التهوية-الإرواء ventilation-perfusion scanning بشكل شائع في تقييم المرضى من أجل الـ PE. يتم استنشاق عناصر فعالة شعاعياً وحقنها وريدياً من أجل رؤية المناطق الرئوية التي تنهوى وتنشأ، بالترتيب، في الحالة الطبيعية. يكون التهوية

لفترة 3-6 شهور لدى المرضى الذين لا يملكون خطورة عالية لنكس الخثار. لكن يجب الاستمرار به لفترة غير محددة لدى المرضى الذين تبقى الحالة المؤهبة موجودة لديهم. لقد تم تطوير مستحضرات الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWHs) بحيث أصبح بالإمكان إعطاؤها تحت الجلد ويبدو أنها تمتلك فعالية مثل الهيبارين غير المجزأ في التدبير البدني للـ DVT. مع تناقص خطورة حدوث نقص الصفيحات. وعند مرضى انتقائين، يمكن إجراء معالجة الـ DVT حاد بشكل مريض خارجي دون الدخول للمشفى. مع الاستمرار بالـ LMWHs حتى تصبح النسبة المقبولة عالمياً هي ضمن المعدل العلاجي. يعتبر الوارفارين مضاد استطباب أثناء الحمل. خاصة في الثلث الثاني للحمل. وعند المريضات الحوامل اللواتي يحتجن إلى معالجة مضادة للتخثر، يمكن استخدام الهيبارين غير المجزأ أو LMWHs.

### الصمة الرئوية:

تقوم الرئتين بوظيفة رشح للدم العائد من الدوران الجهازي، وبالتالي يمكن للمواد الكبيرة جداً بحيث لا تستطيع المرور عبر الجهاز الشعري الرئوي أن تعلق ضمن الجهاز الوعائي الرئوي. وحسب حجم وتركيب مادة الصمة. قد تكون هذه الصمات الرئوية pulmonary embolism (PES) لا عرضية أو قد تؤدي إلى شذوذات عويصة في التبادل الغازي وفشل هيموديناميكي. إن الغالبية العظمى من الـ PES تكون نتيجة لصمة خثارية وريدية، لكن يجب الانتباه إلى المصادر الأخرى لمادة الصمة في حالات خاصة. حيث أن الصمة الشحمية النقية (بعد رض شديد أو جراحة عظمية)، والسائل الأمنيوسي (خلال الولادة المهبلية أو القيصرية) والهواء (أثناء وضع قنطرة وريد مركزي) يمكن أن تسبب حدوث متلازمة الكرب التنفسي عند البالغين. كما أن كريات الدم الحمراء المنجلية أو الطفيليات الميالة للدم (المنشقات schistosomes) وكذلك قطريات التالك والألياف القطنية التي يتم حقنها دون قصد أثناء إعطاء الأدوية وريدياً. كل ذلك يمكن أن يؤدي إلى انسداد الجهاز الوعائي الرئوي وإنتاج فرط توتر رئوي متقدم.

يتم قبول حوالي 250000 مريض في المشفى بسبب الصمة الخثارية الرئوية سنوياً في الولايات المتحدة لوحدها، وتبلغ نسبة الوفيات خلال الأشهر الثلاث الأولى حوالي 10-15٪. تنشأ الغالبية العظمى من الصمة الخثارية الرئوية في الأوردة العميقة في الفخذ. مع وجود مصادر أقل احتمالاً تتضمن أوردة الطرفين العلويين وأوردة الحوض والخثار في لمعة الأذنية اليمنى. وتكون العوامل المؤهبة للـ PES مشابهة للعوامل المؤهبة للـ DVT، حيث يلعب كل من الركودة وفرط قابلية التخثر والمرض الوعائي دوراً مركزياً. كما أن تقدم العمر والتدخين واستخدام الأستروجين الخارجي المنشأ يؤدي إلى زيادة خطورة حدوث الـ PE.

قد يكون من الصعب تمييز المظهر السريري لـ PE حاد أو مزمن عن الآفات القلبية الرئوية الأخرى، وما لم يكن هنالك مقدار عالي من الشك، غالباً ما لا يتم التشخيص. قد تكون ميزات القصة المرضية هامة، مثل وجود قصة سابقة لـ DVT أو الـ PE، أو قصة عائلية لخثار وريدي، أو قصة حديثة لعدم التحريك (جراحة حديثة، رحلات السيارة طويلة الأمد). وتعتبر الزلة التنفسية هي العرض الأكثر شيوعاً (80٪) مع كون الألم الصدري الجنبى ونفث الدم أقل شيوعاً (70٪ و 20-30٪ بالترتيب). ويكون تسرع القلب وتسرع التنفس أكثر الموجودات شيوعاً بالفحص السريري، في حين أن وجود التهاب وريد خثري واضح أو علامات فرط التوتر الرئوي الحاد (P2 عالي، انتفاخ البططين الأيمن،

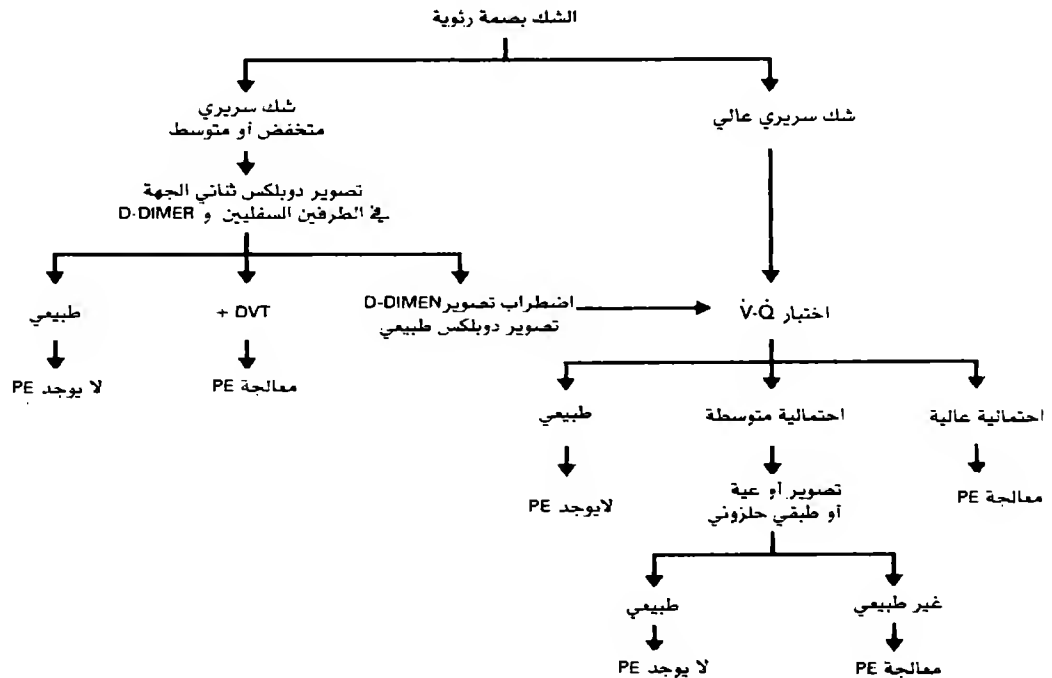
ذلك، يلعب تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية دوراً ثانوياً في تشخيص الـ PE.

تعتبر معالجة الـ PE مشابهة للمعالجة الموصوفة سابقاً في تدبير الـ DVT. وذلك بواسطة البدء السريع بالهيبارين يتلوها المعالجة بالوارفارين. وقد تبين أن الـ LMWHs تعتبر آمنة وتمتلك نفس فعالية الهيبارين غير المجزأ في معالجة مرضى الـ PE المستقرين هيموديناميكياً. وعندما يكون الشك السريري بالـ PE مرتفعاً، يجب البدء بالمعالجة المضادة للتخثر فوراً قبل إجراء الاختبارات التشخيصية المميزة. يؤدي الهيبارين إلى زيادة تأثير الأنسي ترومبين III داخلي المنشأ. وبالتالي يمنع تشكل المزيد من الخثرات ويسمح لآلية انحلال الخثرة داخلية المنشأ بأن تزيل الانصمام. ولا تعتبر الفترة المثالية للعلاج واضحة لدى جميع المرضى، لكن يبدو أن فترة 6 أشهر من المعالجة تؤدي إلى خفض خطورة الـ PE الناكسة بالمقارنة مع 6 أسابيع من المعالجة. وكما هو الأمر في الـ DVTs، يحتاج المرضى ذوي الحالات المؤهبة المستمرة إلى معالجة طويلة الأمد أو مدى الحياة.

أحياناً، نحتاج إلى معالجات بديلة عندما يكون هنالك مضاد استطباب للمعالجة المضادة للتخثر أو تكون هذه المعالجة غير مؤثرة في معالجة أو منع الصمات الناكسة المتكررة وعند المرضى المصابين بـ PES ككلي. أو عدم استقرار هيموديناميكي أو صدمة قلبية المنشأ واضحة. تؤدي المعالجة الحالية للخثرة بالستريبتوكيناز أو البوروكيناز أو مفعل البلاسمينوجين من النمط النسيجي إلى تسريع حل الصمة. وفي تجربة كبيرة وحديثة، أدت المعالجة الحالية للخثرة أيضاً إلى خفض معدل الوفيات لدى المرضى المصابين بـ PES حاد مع عدم استقرار هيموديناميكي مرافق. في حين لم تؤدي المعالجة الحالية للخثرة لدى مرضى الـ PES المستقرين هيموديناميكياً إلى خفض معدل الوفيات. ويجب الموازنة بين الفوائد الفعالة لعملية الانحلال الأسرع للصمة الخثرية مع زيادة خطورة حدوث النزف المرافقة لهذه المعالجة.

والتروية في شدة رئوية ما متناسباً. وعند وجود الـ PE، ينخفض معدل الإرواء في الرئة في حين أن معدل التهوية يبقى طبيعياً. إن مخطط تهوية-إرواء طبيعي يؤدي إلى استبعاد تشخيص الـ PE. مع دقة تبلغ 100٪ تقريباً. في حين أن مخطط التهوية-الإرواء عالي الاحتمالية (مخطط تهوية طبيعي مع مخطط إرواء يظهر ضعف إرواء شديداً أو أكبر) يكون عالي النوعية (>90٪) لوجود الـ PE، خاصة إذا كان الشك السريري عالياً. في حين أن مخطط التهوية الإرواء متوسط الاحتمالية يكون غير مشخص. وحسب الشك السريري قد يكون الـ PE موجوداً لدى حوالي 40٪ من المرضى ذوي هذا النمط غير المحدد من المخطط. لذلك يحتاج مثل هؤلاء المرضى إلى المزيد من التقييم. ويجري ذلك عادة باستخدام تصوير الأوعية الرئوية. وقد تم طرح العديد من البدائل لتصوير الأوعية الرئوية. وعند المريض المستقر، يمكن إجراء دراسات متعاقبة بالدوبلكس للطرفين السفليين خلال فترة 10 أيام. وعند عدم ظهور دلائل تطور الـ DVT، تكون معالجة الـ PE غير ضرورية. بسبب أن المعالجة تهدف إلى منع تشكل الخثرات الناكسة وليس إلى معالجة الانصمام. يعتبر التصوير CT عالي السرعة بعد حقن مادة ظليلة وريدياً اختباراً عالي الحساسية والنوعية لتشخيص الصمة في الشرايين الرئوية الدانية، إلا أن الصمات القاصية أكثر لا يمكن كشفها بموثوقية بهذه الطريقة. وبشكل أكثر حداثة، تبين أن تصوير الأوعية الرئوية بالرنين المغناطيسي يشكل وسيلة حساسة ونوعية جداً ويمكن أن تموض عن تصوير الأوعية التقليدية. ويظهر في الشكل 13-4 مخططاً لمقاربة مريض مشكوك بإصابته بـ PE.

قد يكون تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية مفيداً لدى مرضى الـ PES. أحياناً، يمكن تمييز الخثرة في الحجرات القلبية اليمنى أو في الشرايين الرئوية الدانية القريبة. كما يمكن تقييم درجة الإصابة الهيموديناميكية للبطين الأيمن، ويمكن تمييز الحالات الأخرى التي تحاكي الـ PE (احتشاء البطين الأيمن، السطام التاموري). وما عدا



الشكل 13-4: تقييم تشخيصي عند الشك بالصمة الرئوية (PE)

الجدول 13-6: القيم الطبيعية للهيموديناميكيات الوعائية الرئوية لدى

البالغين

| الضغط الشرياني الرئوي        |                      |
|------------------------------|----------------------|
| انقباضي                      | 15-30 ملمز           |
| انقباضي                      | 3-12 ملمز            |
| وسطي                         | > 20 ملمز            |
| الضغط الإسفيني الشعري الرئوي | 9-20 ملمز            |
| المقاومة الوعائية الرئوية    | 30-120 دايين/ثا/سم-5 |

لآفة رئوية مستبطنة بدئية. وقد يؤدي الامتلاء والانسداد الوعائي الرئوي (الذي قد يكون ثانوياً لفرط التوتر الرئوي) إلى المزيد من التناقص في السعة المنتشرة للترتين ويسبب عدم توافق بين التهوية والإرواء، مما يؤدي إلى مساهمتها في نقص أكسجة الدم.

و بسبب الضغط المنخفض للجهاز الرئوي الطبيعي، غالباً ما يجري البطين الأيمن عادة الحد الأدنى من الوظيفة التقلصية. ويعتبر ارتفاع الضغط الرئوي هاماً بشكل أساسي من ناحية تأثيره على الوظيفة البطينية اليمنى. وعند مواجهة زيادة حادة في الضغط الرئوي، يكون البطين الأيمن قادراً على إنشاء ضغط انقباضي يتجاوز 40-50 ملمز دون أن يصاب بالقصور. ويؤدي التطور الأكثر ببطء لفرط التوتر الرئوي إلى ضخامة في البطين الأيمن مع تطور قدرة البطين الأيمن على إنشاء ضغوط تساوي أو تتجاوز الضغط الجهازية. إن فرط التوتر الرئوي الحاد أو المزمن يمكن أن يؤدي إلى قصور بطين أيمن. وبسبب تكاثر عمل البطين الأيمن والأيسر يمكن لارتفاع الضغوط الرئوية أن يؤثر أيضاً على وظيفة البطين الأيسر. وعندما يتوسع البطين الأيمن، ينحني الحاجز بين البطينين نحو جوف البطين الأيسر. وبالتالي ينقص من حجم الضربة في البطين الأيسر ومطاوعته، مؤدياً إلى حدوث قصور بطين أيسر.

### أسباب فرط التوتر الرئوي:

يظهر الجدول 13-7 مراجعة لأسباب فرط التوتر الرئوي، مرتبة حسب الآلية الإمبراضية. وبالرغم من إمكانية تحمل الزيادات في الجريان الدموي الرئوي بشكل جيد، إلا أن الزيادات طويلة الأمد أو الشديدة في الجريان يمكن أن تؤدي إلى فرط توتر شرياني، كما يحدث في الآفات القلبية الخلقية مع تحويلة أيسر-أيمن. وفي فرط التوتر الوريدي الرئوي، يكون ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي تالياً لارتفاع الضغط الوريدي الرئوي، وذلك في الأغلب نتيجة لقصور البطين الأيسر أو آفة الدسام التاجي. ويعكس فرط التوتر الرئوي الارتكاسي تقبضاً وعائياً شريانياً. وغالباً ما يكون نتيجة لنقص الأكسجة. كما أن الشذوذات في الشريينات والشرايين الرئوية تتضمن زمرة كبيرة من الاضطرابات يكون فيها للآفة الصمية الخثارية الرئوية وفرط التوتر الرئوي البدئي (PPH) أهمية قصوى.

لذلك لا يبدو من الضروري استعمال المعالجة الحالية للخثرة بشكل روتيني لدى مرضى ال PF. ولدى المرضى غير المستقرين والذين يملكون مضادات استطباب للمعالجة المضادة للتخثر أو الحالة للخثرة، يجب اللجوء إلى استئصال الصمة عبر تقنيات القثطرة عبر الجلد أو بواسطة عمليات جراحة مفتوحة. وقد يؤدي مثل هذه المعالجات إلى تحسن دراماتيكي في حالة المريض، لكنها لا تؤدي إلى منع حدوث الحوادث الصمية الخثارية الناكسة. وفي هذه الحالات عندما يمتد بأن الصمة نشأت في الطرفين السفليين. يمكن وضع فلتري في الأجوف السفلي ويكون فعالاً في إنقاص الصمات الرئيسية الناكسة. ويجب اللجوء إلى هذه الفلاتر لدى المرضى المستقرين ذوي مضادات الاستطباب للمعالجة المضادة للتخثر. ولدى المرضى الذين تنكس لديهم ال PFs بالرغم من المعالجة المضادة للتخثر الكافية. وفي هذه الزمرة الأخيرة من المرضى، يجب الاستمرار بالمعالجة المضادة للتخثر لأن هذه الفلاتر يمكن أحياناً أن تصاب بالتخثر. وبالتالي تؤدي إلى وذمة ساق مزمنة شائبة الجانب.

تشكل الوقاية العلاج الأكثر فعالية للآفة الصمية الخثارية. ويمكن لدى المرضى ذوي الخطورة العالية للإصابة بال DVT أو PF (المرضى في وحدة العناية المركزة، المرضى الخاضعين لجراحة كبيرة، المرضى ذوي البدء الحديث للشلل) أن تؤدي المعالجة الوقائية بالهيبارين غير المجزأ تحت الجلد (5000 وحدة/12 ساعة) أو LMWHs (مثل الإينوكسابارين 30 ملغ مرتين يومياً) إلى خفض فعال لهذه الخطورة. ولدى المرضى ذوي مضادات الاستطباب لمثل هذه المعالجة (بعد جراحة عصبية أو عند وجود نزف فعال)، يمكن لاستخدام الجوارب الضاغطة أن يشكل بديلاً مقبولاً.

## الآفة الوعائية الرئوية:

### فيزيولوجية فرط التوتر الرئوي:

يعتبر الجهاز الوعائي الرئوي جهاز منخفض المقاومة عالي السعة. ويقوم بوظيفته تحت ضغط منخفض نسبياً (الجدول 13-6). إن القيم الطبيعية للضغط الانقباضي الشرياني الرئوي والضغط الوسطي تبلغ أقل من 30 ملمز وأقل من 20 ملمز، بالترتيب. وتؤدي الآفات التي تصيب هذا الجهاز إلى تبديل اضطراب التبادل الغازي عبر الأسناخ الرئوية وتسبب زيادة في الضغط الشرياني الرئوي مع التأثيرات الناتجة المحددة لوظيفة البطين الأيمن. وكنتيجة للطبيعة المفرطة للشبكة الشعرية الرئوية وقدرة الجهاز الوعائي الرئوي على التمدد، يكون الجهاز الرئوي قادراً على تحمل مقادير هامة من الزيادة في الجريان الدموي مع درجة خفيفة أو حتى دون أي درجة من ارتفاع الضغط الرئوي. وبالتالي، غالباً ما يكون فرط التوتر الرئوي ناجماً عن زيادة المقاومة الوعائية الرئوية.

يتم ترتيب الجهاز الشعري الرئوي بشكل فردي بحيث يحقق الحد الأعلى من التبادل بين الأكسجين وثنائي أكسيد الكربون عبر الغشاء الشعري السنخي. وكثيراً ما تختلط الآفات المترافقة مع فرط التوتر الرئوي بضعف التبادل الغازي السنخي مع ما ينجم عن ذلك من نقص أكسجة، ولا يكون ذلك نتيجة مباشرة لآفة وعائية رئوية بل يكون نتيجة



## الجدول 13-7: أسباب فرط التوتر الرئوي

زيادة الجريان الرئوي:

الفتحة بين الأذنين أو البطينين

بقاء القناة الشريانية

تحويلات شريانية وريدية محيطية

ارتفاع الضغط الوريدي الرئوي:

قصور البطين الأيسر

التضييق التاجي

القصور التاجي

الخثار الوريدي الرئوي

شدوذا في الشرايين والشريينات الرئوية:

الآفة الصمية الرئوية

آفة رئوية برانشيمية (مثل التليف، COPD)

تضييق الشريان الرئوي

فرط التوتر الرئوي البدني

سمي (كروتالاريا، ل-تريبوتوفان، فينفلورامين)

المرتبطة بال HIV

الآفات الوعائية (مثل التصلب الجهازى، SLE)

تقبض وعائي رئوي ارتكاسي:

نقص الأكسجة (كما في المرتفعات العالية)

الحماض

متلازمات نقص التهوية (انقطاع التنفس أثناء النوم، آفة عصبية عضلية)

COPD - الداء الرئوي الانسدادي المزمن، HIV - حمة عوز المناعة البشرية، SLE -

التهبة الحمامية الجهازية

## التظاهرات السريرية:

بغض النظر عن سببية فرط التوتر الرئوي، تكون التأثيرات الهيموديناميكية الناتجة والعلامات السريرية والأعراض المتعلقة بارتفاع الضغط الرئوي المزمن متشابهة. لكن في فرط التوتر الرئوي الثانوي، كثيراً ما تسيطر الحالة المستبطنة على الصورة السريرية.

تشكل الزلة التنفسية الجهدية والتعب أعراضاً باكراً لفرط التوتر الرئوي. ومع تقدم الآفة، يكثر حدوث ألم صدري شبيه بالحنق وغالباً ما يكون نتيجة لنقص تروية تحت شغافية تصيب البطين الأيمن. كثيراً ما نشاهد حالة ما قبل الغشي أو الغشي الجهدى، ويفترض أنه ينجم عن تناقص نتاج البطين الأيسر. كما يكثر حدوث بحة الصوت نتيجة لانضغاط العصب الحنجري الراجع الأيسر بين الأبهر والشريان الرئوي الأيسر المتوسع (متلازمة أورتنر). يمكن للفحص السريري أن يظهر دلائل لفرط التوتر الرئوي (مثل P2 عالي اللحن، نبضان شرياني رئوي مجسوس) أو فرط حمل ضغط البطين الأيمن أو قصور واضح (ارتفاع البطين الأيمن، S3 للجانب الأيمن، ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي، وذمة محيطية).

يمكن للتقييم المخبري أن يظهر دلائل على المرض المستبطن. وكثيراً ما يكون هنالك نقص أكسجة، إلا أنه غالباً ما يكون خفيفاً لدى مرضى PPH. ولدى مرضى اعتلال الشريان الرئوي المتقدم، يمكن لصورة الصدر الشعاعية البسيطة أن تظهر سيطرة الشرايين الرئوية

المركزية مع توقف الأوعية المحيطية (تقليم وعائي vascular pruning) بالإضافة إلى توسع أذنية وبطين أيمن. ويظهر تخطيط القلب الكهربائي ضخامة بطين أيمن عندما يكون الضغط الشرياني الرئوي الوسطي أعلى من 40 ملمز. كما أن دلائل ضخامة الأذنية اليمنى تكون شائعة أيضاً. ويعطي تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية معلومات هامة حول حجم ووظيفة البطين الأيمن والأيسر. ويمكن أن يميز الآفات الخلقية والدسامة، ويؤمن وسائل لقياس الضغط الشرياني الرئوي. يتم وضع التشخيص الأكيد لفرط التوتر الرئوي خلال قثطرة القلب الأيمن مع القياس المباشر للضغط الشرياني الرئوي.

## فرط التوتر الرئوي البدني:

يشكل فرط التوتر الرئوي البدني primary pulmonary hypertension (PPH) حالة فرط توتر رئوي بدون أي سبب واضح. وهي آفة نادرة نسبياً تتميز بأمراضاً بحدوث تقبض وعائي مع تكاثر للنسيج الوعائي وخثار موضع. يمكن أن تحدث في أي عمر تقريباً، إلا أن أغلب المرضى يكونون في العقد الثالث أو الرابع من العمر. ولدى تعداد البالغين، تكون إصابة النساء أكثر شيوعاً من الرجال، لكن لا يبدو وجود مثل هذا التمايز بين الجنسين في مرحلة الطفولة. وقد تم وصف حالات عائلية للإصابة، مما يوجه نحو احتمال التأهب الوراثي. إلا أن أغلب الحالات لا تكون عائلية، وهنا يبدو أن العوامل البيئية تلعب دوراً هاماً. يتم دعم وجهة النظر هذه بملاحظة شدوذا مماثلة لـ PPH وصفت بعد التعرض لعناصر مثل ل-تريبوتوفان والكوكايين والأدوية المسببة للقمه وكذلك لدى مرضى حمة عوز المناعة البشرية المكتسب (HIV).

يبدو أن الأذية الوعائية المؤدية إلى تبدل الوظيفة البطانية مع الزيادة الناتجة في المقوية المحركة الوعائية تلعب دوراً إمرضياً هاماً. وقد يتواسط ذلك زيادة في الإنتاج البطانى لعوامل مقبضة وعائياً (الترومبوكسان A2 والإندوتيلين) أو تناقص في العوامل الموسعة وعائياً (البروستاسيكلين وأوكسيد النتريك). وهي شدوذا وصفت لدى مرضى ال PPH. بالإضافة إلى ذلك، يسمح الترومبوكسان A2 بالتصاق الصفائح، وهو تأثير يعاكسه أوكسيد النتريك والبروستاسيكلين. لذلك يمكن للتوازن بين هذه العوامل أن يؤدي إلى بيئة قبيل خثارية موضوعة ويكون مسئولاً عن تطور الخثر الرئوي الموضع المشاهد لدى مرضى PPH.

يعتبر إنذار المرضى المصابين بال PPH محتفظاً به ويرتبط مباشرة مع شدة فرط التوتر الرئوي ومستوى إصابة وظيفة البطين الأيمن. ويبلغ وسطي البقاء الكلي 2-3 سنوات من وقت التشخيص.

## معالجة فرط التوتر الرئوي:

بسبب الدور الإمرضى للخثار الوعائي الرئوي لدى مرضى PPH، تستلزم المعالجة المزمنة المضادة للتخثر وقد تفيد في البقاء. ولدى المرضى الذين ينخفض التوتر الشرياني الرئوي لديهم بشكل حاد استجابة للتأثير الموسع الوعائي للأدينوزين أو أحد حاصرات أقتية الكالسيوم، تكون المعالجة الموسعة وعائياً طويلة الأمد مفيدة كما يبدو. وتترافق أحياناً مع انخفاضات دراماتيكية في الضغوط الرئوية. ويمكن تحقيق المعالجة الموسعة وعائياً المزمنة باستخدام أحد حاصرات أقتية الكالسيوم الضموية (مثل النيفيديبين، الديليتيازم)، أو أوكسيد النتريك

الجدول 13-8: تصنيف الضغط الدموي لدى البالغين

| التصنيف                   | BP الانقباضي | BP الانبساطي |
|---------------------------|--------------|--------------|
| طبيعي                     | > 120        | و            |
| قيل ارتفاع الضغط          | 139-120      | أو           |
| المرحلة 1 من ارتفاع الضغط | 159-140      | أو           |
| المرحلة 2 من ارتفاع الضغط | 160 ≤        | أو           |

BP- الضغط الدموي (ملممز)

كما عرّفنا سابقاً، يكون ارتفاع الضغط الشرياني موجوداً عند بالغ (العمر ≤ 18 سنة) إذا كان الضغط الدموي الانقباضي أعلى أو يساوي 140 ملممز أو كان الضغط الدموي الانبساطي أعلى أو يساوي 90 ملممز. وتبعاً لهذا التعريف، هنالك أكثر من 50 مليون أمريكي بالغ مصاب بارتفاع الضغط. وهذا التعريف يعتبر اعتباطياً نوعاً ما، حيث أنه لا يشتق من أية معلومات إحصائية بل من دراسة مجال الضغوط في التعداد السكاني وخطورات الأمراض والوفيات المرافقة، وعوضاً عن ذلك، تقوم التعريفات الحديثة بوضع حس سريري بسبب الخطورة طويلة الأمد للأمراض والوفيات القلبية التي ترتفع بشكل واضح بعلاقة مباشرة مع الزيادة في الضغط الدموي.

يمكن تصنيف ارتفاع الضغط إلى عدة مراحل تعكس شدة الارتفاع في الضغط الدموي (الجدول 13-8). وعندما يكون هنالك تناقض بين تصنيف الضغط الدموي الانقباضي والانبساطي، يجب استخدام التصنيف الأعلى لتحديد صنف ارتفاع الضغط لدى المريض. ولا يعتمد تشخيص ارتفاع الضغط بشكل عام على قياس ارتفاع الضغط لمرة واحدة، بل يعكس نمط من ارتفاع الضغط الدموي مع الحصول على قيم مرتفعة بشكل غير طبيعي في قياسين منفصلين على الأقل. إن الضغط الدموي الطبيعي لدى الأطفال والنسوة الحوامل يكون منخفضاً نسبياً، رغم أنه يجب اتباع الحذر عند وضع التشخيص السابق لارتفاع الضغط لدى الأطفال والمراهقين لأن الضغط الدموي غالباً ما يعود إلى طبيعته في مرحلة البلوغ.

تزداد نسبة حدوث ارتفاع الضغط مع تقدم العمر وتكون أكثر شيوعاً لدى الأفارقة الأمريكيين منه لدى البيض. كما أنه يكون أكثر شيوعاً لدى الرجال الصغار بالسن منه لدى النساء، إلا أن هذا الاختلاف بين الجنسين يزول بعد عمر الـ 55 سنة وينقلب بعد عمر الـ 75 سنة. وبالرغم من التطورات في معالجة ارتفاع الضغط، إلا أن معظم الحالات ما تزال غير معروفة السبب. وفي 90-95% من المرضى، لا نجد سبباً واضحاً لارتفاع الضغط ويتم تصنيف المرضى ضمن زمرة ارتفاع الضغط البدني أو الأساسي primary or essential. يكثر حدوث الأنماط العائلية من ارتفاع الضغط البدني مما يشير إلى أهمية العوامل الموروثة. وقد أدت الجهود المبذولة في مجال تمييز المحددات الموروثة إلى اتهام العديد من المورثات في أمراض ارتفاع الضغط، ومنها طفرة توأمية في مورثات 11 بيتا-هيدروكسيلاز/الدوستيرون سينثياز (فرط ألدوسترون الدم المعالج بالستيرويدات القشرية السكرية)، وطفرة في الوحدة الفرعية بيتا في قناة الصوديوم الظهارية الحساسة للأميدودارون (متلازمة ليدل).

الإنشاق. أو تسريب وريدي مستمر، أو استنشاق الإيبوبروستينول (بروستاسيكلين)، أو استخدام البونسيان (معاكس لمستقبل الإندوتيلين). وقد تبين أن الإيبوبروستينول يؤدي إلى تناقص الأعراض، وزيادة السعة الجهدية وخفض نسبة الوفيات لدى مرضى الـ PPH. ولدى المرضى الذين تتطور لديهم الإصلبة بالرغم من المعالجة الموسعة وعائياً الهجومية، يمكن اللجوء إلى عملية زرع الرئة أو زرع القلب والرئة.

توجه معالجة فرط التوتر الرئوي الثانوي نحو علاج السبب المستبطن. حيث أن معالجة الآفة القلبية الدسامية وقصور البطين الأيسر والتحويلات داخل القلبية يمكن أن تؤدي إلى عودة الضغط الرئوي إلى قيمة قريبة من الطبيعي. وغالباً ما يتظاهر المرضى المصابين بهذه الحالات بنقص أكسجة على الراحة أو جهدي، وكذلك المرضى المصابين بأفات رئوية مستبطنة. وتؤدي المعالجة بتعويض الأكسجين إلى خفض التوتر الرئوي وتحسين وظيفة البطين الأيمن عبر إنهاء التقبض الوعائي الرئوي المحدث بنقص الأكسجة. هنالك العديد من حالات فرط التوتر الرئوي الثانوي (مثل المرافقة للـ HIV، والذئبة الحمامية الجهازية والتصلب الجهازية) تملك مشابهاً إحصائية للـ PPH. وتشير الدراسات البدئية إلى أن الإيبوبروستينول يمكن أن يحرض تحسناً هيموديناميكياً ووظيفياً لدى هؤلاء المرضى. ولسوء الحظ، لا يبدو أن المعالجة الهادفة إلى خفض التوتر الرئوي تعتبر مفيدة في معظم الأشكال الأخرى من فرط التوتر الرئوي الثانوي. ولدى مرضى الآفة الصمية الختارية الرئوية، يزول معظم الـ PEs بشكل كامل مع الوقت. ويتطور فرط التوتر الرئوي الثانوي لدى أقل من 2% من الحالات. ويعتبر المرضى الذين يتطور لديهم آفة صمية ختارية رئوية مزمنة مع ما ينتج عنها من قصور قلب أيمن مرشحين لاستئصال بطانة الشريان المتخثرة، والذي يعني استئصال الصمة المتعصية. تبلغ نسبة الوفيات في هذه العملية 5-10%، لكن. عندما تكون هذه العملية ناجحة، يبدأ فرط التوتر الرئوي بالتحسن خلال الأشهر القليلة الأولى بعد العملية وتحسن نوعية حياة المريض بشكل واضح.

## ارتفاع الضغط:

يعتبر ارتفاع الضغط Hypertension واحد من أكثر المشاكل الصحية التي تواجه الأمم الصناعية كما يستمر بكونه عامل أساسي في حدوث CAD والصدمة وقصور القلب والقصور الكلوي. والوفاة الناجمة عن هذه الأسباب. وحيث أن ارتفاع الضغط غير المختلط يعتبر حالة لا عرضية، لذلك لا ينتبه العديد من المرضى إلى وجوده. وقد أدت حملات المنظمات الطبية الوطنية إلى رفع الوعي السكاني، كما أن المسح الكتللي للمرضى أدى إلى زيادة تمييز المشكلة بحيث أصبح هنالك حالياً أقل من 30% من مرضى ارتفاع الضغط فقط غير دارين بالتشخيص. وقد أدى ذلك إلى انخفاض واضح في معدلات الوفاة بسبب الصدمة والـ CAD. ورغم ذلك، يتلقى 50% فقط من مرضى ارتفاع الضغط العلاج، و30% فقط يكون الضغط مضبوطاً لديهم ضمن المستويات المثالية. وبسبب الطبيعة غير العرضية لهذا المرض (على الأقل حتى تبدأ الأعراض بالظهور) والتأثيرات الجانبية المتكررة المرافقة للمعالجة، يشكل قرار بدء العلاج الدوائي والمطاطعة المستمرة لخطة علاجية تحدياً مستمراً.

**تقييم مريض ارتفاع الضغط:**

يجب أن يتضمن التقييم البدني لمريض مصاب بارتفاع ضغط أخذ قصة مرضية شاملة مع فحص سريري كامل مع عدد محدود من الدراسات المخبرية. وتتضمن أهداف هذه المقاربة تقييم وجود وشدة أذية محدثة بارتفاع الضغط في أعضاء هدفية. وتحديد العوامل السريرية التي قد تؤثر على اختيار المعالجة (قصور كلوي، قصور قلب)، وتحديد وجود عوامل خطورة قلبية وعائية أخرى. وتمييز المرضى ذوي الأسباب الثانوية (وبالتالي العكوسة) المعروفة لارتفاع الضغط. إن ارتفاع الضغط بعد ذاته نادراً ما يكون عرضياً. لكن هنالك أعراض يمكن أن تعزى للضغط الدموي المرتفع وتتضمن الصداع (عادة قسوي) وتشوش الرؤية، والتعب، والدوار، والرعاف والزلة والألم الصدري. وفي ارتفاع الضغط الثانوي، قد تتطور أعراض نوعية تعطي مؤشرات للسبب المستبطن لارتفاع الضغط الدموي. وتتضمن الأمثلة هنا الضعف وتعدد البيلات والتشنجات العضلية الناجمة عن نقص بوتاسيوم الدم في فرط ألدوسترون الدم البدني، وزيادة الوزن وعدم الاستقرار العاطفي في متلازمة كوشينغ، والصداع والخفقان وفرط التعرق لدى مرضى ورم القواتم. وفي حالات ارتفاع الضغط المزمن أو الشديد، قد تتطور أعراض أذية الأعضاء وتتضمن أعراض قصور القلب الاحتقاني وال CAD والحادث الوعائي الدماغي وتبولن الدم وتسليخ الأبهر. وهنالك ميزات هامة أخرى في القصة تتضمن قصة استخدام للكحول، استخدام أدوية موصوفة وغير موصوفة طبياً (مانعات الحمل الفموية، ستيرويدات بنائية)، والوارد الغذائي من الصوديوم، وقصة عائلية لارتفاع الضغط.

بعد تأكيد وجود ارتفاع الضغط، يجب أن يقوم الفحص السريري بالتركيز على تمييز دلائل حدوث أذية في عضو انتهائي. يجب فحص الضغط الدموي والنبض في كلا الذراعين ومقارنته مع الضغط الدموي في الساقين لاستبعاد تشخيص تضيق مخرج الأبهر. كما يجب إجراء فحص دقيق لقعر العين من أجل إجراء تقييم بصري مباشر لامتداد الأذية الوعائية وتصنيف شدة آفة ارتفاع الضغط بالاعتماد على التبدلات في الشبكية (اعتلال الشبكية بارتفاع الضغط hypertensive retinopathy)، حيث أن 'التشققات AV' وتبدلات 'سلك النحاس' في الشريينات تعتبر مميزة لاعتلال الشبكية الخفيف (الدرجة I و II)، في حين أن النزوف الشبكية والنزفات (الدرجة III) ووذمة الحليمة (الدرجة IV) تعكس آفة شديدة وربما مهددة للحياة. ويجب ملاحظة وجود دلائل على ضخامة أو قصور البطين الأيسر. كما أن إجراء فحص وعائي شامل يفيد في تمييز وجود آفة سباتية أو PVD. ويجب الإصغاء بدقة للنفخات البطنية (تعكس احتمال وجود تضيق شريان كلوي). كما يجب إجراء فحص عصبي بحثاً عن دلائل صدمات سابقة. يجب أن يتضمن المسح المخبري البدني قياس شوارد الدم لتمييز الآفات الاستقلابية الفعالة المرافقة للأسباب الثانوية لارتفاع الضغط. كما يجب تقييم قياسات الوظيفة الكلوية (مستويات أزوت البولة الدموية والكرياتينين) وفحص البول، حيث أن الشذوذات في الوظيفة الكلوية يمكن أن تعكس إما آفة كلوية بدئية كسبب لارتفاع الضغط أو آفة كلوية ثانوية ناجمة عن ارتفاع ضغط بدني. ويفيد قياس مستويات الفلوكوز والشحوم بعد الصيام في المصل في تمييز عوامل خطورة قلبية وعائية أخرى. يجب إجراء تخطيط قلب كهربائي وتقييمه بحثاً

وطفرات الشطب وسوء التفسير في عائلة WNK لكنناز السيرين- تيرونين (النمط II لنقص ألدوسترون الدم الكاذب). وجميع هذه الطفرات (رغم كونها نادرة) تؤدي إلى إظهار ارتفاع الضغط، عبر تبديل عود امتصاص الملح والماء في الكلية. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للعوامل البيئية أن تلعب دوراً هاماً وتتضمن البدانة واستهلاك الكحول ونمط الحياة الهادئة والوارد من الملح. وهنالك آليات إمراضية مفترضة تتضمن احتباس الصوديوم بولياً بشكل مكثف، وفرط فعالية الجهاز العصبي الودي وزيادة الرينين-أنجيوتانسين، والتبدلات في البطانة الوعائية. وقد تنجم هذه الآلية الأخيرة عن انخفاض في المواد المرخية وعائياً المشتقة من البطانة (مثل أكسيد النتريك) أو زيادة المواد المقبضة وعائياً المشتقة من البطانة (مثل الإندوتيلين). هنالك العديد من هذه العوامل يمكن أن تتواجد لدى شخص ما ويمكن أن تتواسط استجابة رافعة للضغط عبر التبدلات في حجم الدم الجائل و/أو تقبض العضلات الملس الوعائية و/أو الضخامة الوعائية. وفي حوالي 5٪ من مرضى ارتفاع الضغط، يكون لضغط الدموي المرتفع نتيجة مباشرة لآفة أخرى (الجدول 13-9).

**الجدول 13-9: الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط:****كلوية:**

آفة بارانشيمية كلوية (التهاب كيب وكلية، داء عديد الكيسات، اعتلال كلية سكري)  
آفة وعائية كلوية (تضيق شريان كلوي، سوء تصنيع عضلي ليفي، التهاب أوعية)

**غدية صماوية:**

قصور أو فرط نشاط الدرق  
فرط نشاط جارات الدرق  
الفرط القشري الكظري (متلازمة كوشينغ، الألدوسترونية البدنية)  
ورم القواتم  
الهرمونات خارجية المنشأ (مانعات الحمل الفموية، الإغاضة بالاستروجين)

**اضطرابات عصبية:**

أورام دماغية، انقطاع التنفس أثناء النوم، أذيات الحبل الشوكي، التسمم بالرصااص، البورفيريا

**محدثة بالشد:**

الألم، القلق، نقص سكر الدم، تناذر سحب الكحول، بعد العمليات الجراحية

**سمية/دوائية:**

الكحول واستخدام المخدرات، NSAIDs، الإفدرين، الستيرويدات القشرية، مثبطات المونو أمينو أوكسيداز

**متعددة:**

تضيق مخرج الأبهر  
متلازمة الكارسينويد  
الحمل

NSAIDs = الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية

تضيق هام من الناحية الهيموديناميكية في الشريان الكلوي. يؤدي التناقص الناتج في الجريان الدموي الكلوي إلى تحريض زيادة في تحرير الرينين من الكلية ناقصة الإرواء وبالتالي زيادة في إنتاج الأنجيوتانسين II. يعتبر الأنجيوتانسين II مقبضاً وعائياً فعالاً كما يؤدي إلى تحريض تحرر الألدوسترون من الغدة الكظرية، مؤدياً إلى احتباس الصوديوم والماء وتمدد الحجم داخل الوعائي. ويؤدي كلاً من هذين التأثيرين إلى ارتفاع الضغط الدموي. ينجم تضيق الشريان الكلوي عادة عن إحدى آليتين: الداء التصلبي العصيدي في الشريان الكلوي أو عسر التصنع العضلي الليفي fibromuscular dysplasia. غالباً ما يصيب الداء التصلبي العصيدي القسم القريب الداني من الشريان الكلوي ويكون أكثر شيوعاً لدى الرجال المسنين. في حين أن عسر التصنع العضلي الليفي يؤدي إلى تليف وتشكل أم دم في القسم المتوسط والبعيد القاصي من الشرايين الكلوية ويكون أكثر شيوعاً لدى النسوة صغيرات السن. وكلا الحالتين تكون شائعة الجانب في أكثر من 50 % من المرضى. هنالك العديد من المشعرات السريرية التي تزيد احتمال الشك بارتفاع الضغط الكلوي الوعائي. وتتضمن هذه المشعرات كلاً من البدء المفاجئ لارتفاع ضغط شديد لدى مريض دون وجود قصة عائلية، وارتفاع الضغط المعند على الأدوية. ووجود داء تصلبي عصيدي وعائي منتشر أو نفخة بطنية، وقصور كلوي في سياق ارتفاع ضغط شديد. كما أن زيادة سوء الوظيفة الكلوية بعد البدء بإعطاء مثبط للأنزيم القالب للأنجيوتانسين ACE تعتبر مشعراً شائعاً لوجود تضيق شرياني رئوي ثنائي الجانب.

يمكن وضع التشخيص باستخدام دراسات وظيفية أو تشريحية. يمكن قياس فعالية الرينين البلاسمية. وإذا كانت منخفضة يجب استبعاد التشخيص. أما عندما تكون طبيعية أو مرتفعة. يكون توثيق حدوث الارتفاع بعد إعطاء مثبط ACE مشخفاً. إلا أن هذه الدراسات الفيزيولوجية تملك دقة تنبؤية منخفضة لدى مرضى ارتفاع الضغط الكلوي الوعائي التصلبي العصيدي. كذلك يعطي مسح الكلية النووي قبل وبعد إعطاء مثبطات ACE نتائج مميزة. يمكن للتصوير بالأشعة فوق الصوتية أن يظهر تناقصاً في حجم الكلية المصابة. يتم وضع التشخيص التشريحي المؤكد بواسطة التصوير الوعائي الظليل. إلا أن التطورات في تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي قد جعلت من هذه التقنية وسيلة تشخيصية غير جراحة قيمة. تتضمن معالجة ارتفاع الضغط الوعائي الكلوي إزالة التضيق بالتقنيات الجراحية أو عبر الجلد (تصنيع وعائي بالبالون). تؤدي هذه التقنيات إلى تحسين أو استقرار الوظيفة الكلوية، وتترافق مع انخفاض صغير لكنه هام في الضغط الدموي.

#### الأسباب الكظرية لارتفاع الضغط:

##### فرط الألدوسترونية:

ينجم فرط الألدوسترونية البدئي عن إنتاج عصبي ذاتي للألدوسترون من الغدة الكظرية. بشكل مستقل عن تحريض الرينين. ويعتبر نتيجة لورم غدي كظري أحادي الجانب (متلازمة كون) لدى 54 % من الحالات وفرط تسج كظري ثنائي الجانب في الغالبية العظمى من الحالات المتبقية. يعتبر فرط التسج أكثر شيوعاً عند الرجال. في حين يكثر حدوث الأورام الغدية عند النساء. يؤدي الألدوسترون المتزايد إلى تحريض الاحتباس الكلوي الزائد للصوديوم وما ينتج عنه من التمدد

عن دلائل على ضخامة بطين أيسر أو احتشاء قلبي سابق. وقد يكون تصوير القلب بالأشعة فوق الصوتية مفيداً لدى مرضى انتقائين بفرض إجراء تقييم إضافي لتأثيرات ارتفاع الضغط على القلب.

قد نلاحظ أحياناً مقادير كبيرة من الارتفاع في الضغط الشرياني (<200 ملمز انقباضي و/أو <120 ملمز انبساطي) لدى مرضى لا عرضيين ويصنف هؤلاء المرضى ضمن مرضى ارتفاع الضغط الشرياني المتسارع accelerated أو ارتفاع الضغط العاجل hypertensive urgency وهم بحاجة إلى البدء بالمعالجة الخافضة للضغط بهدف خفض الضغط الدموي خلال عدة ساعات أو عدة أيام. إلا أن هذه الحالات من ارتفاع الضغط تترافق عادة مع أعراض الأذية الحادة لعضو انتهائي. وقد يحدث كلاً من التخليط والتبدلات البصرية والاختلاجات والصداع ووذمة الحليمية كتظاهرات لاعتلال الدماغ بارتفاع الضغط. كما قد تحدث الوفاة نتيجة للنزف داخل القحف. يمكن للخناق غير المستقر أو احتشاء العضلة القلبية الحاد أو قصور البطين الأيسر أن تساهم في ارتفاع الضغط العويص. وقد يؤدي التهاب الكبد والكلى بارتفاع الضغط إلى حدوث بيلة بروتينية وبيلة دموية وقصور كلوي حاد. وعندما تكون هذه الاختلاطات موجودة، تسمى الحالة بارتفاع الضغط الخبيث malignant أو ارتفاع الضغط الإسعافي hypertensive emergency. ويحتاج هؤلاء المرضى إلى قبول في المشفى ومعالجة هادئة إلى خفض الضغط الدموي الفوري. وقد تزول الأذية الحادة في الأعضاء بعد المعالجة الهجومية لارتفاع الضغط.

#### الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط:

يمكن اكتشاف سبب ثانوي لارتفاع الضغط لدى حوالي 5 % من المرضى. وتقيد المظاهر السريرية في تمييز هؤلاء المرضى، والذين يحتاجون إلى المزيد من البحث المكثف عن السبب. هنالك موجودات بالقصة المرضية والفحص السريري (كما وصفنا سابقاً) يمكن أن تشير إلى تشخيص معين. وغالباً ما يكون المرضى المصابين بارتفاع ضغط ذو بدء حديث والذين هم بعمر أصغر من 30 سنة أو أكبر من 55 سنة لديهم احتمالية أكبر لوجود سبب مستبطن عكوس. كما أن المرضى المصابين بارتفاع ضغط معند غير مسيطر عليه بالرغم من الأدوية الخافضة للضغط المختلفة يحتاجون إلى المزيد من التقييم. وكذلك هم المرضى المصابين بقصة ارتفاع ضغط شرياني خاضع للسيطرة عليه بشكل جيد وتطورت لديهم حالة ازدياد مفاجئ في الضغط الدموي. وتظهر في الجدول 13-9 قائمة بأكبر الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط الدموي شيوفاً. هنالك عدة عوامل تتدخل في فشل السيطرة الجيدة على الضغط الدموي بالرغم من الخطط العلاجية المتعددة. وربما أن السبب الأكثر شيوعاً للفشل هو عدم المطاوعة الطبية. يمكن لزيادة الوارد من الملح أن تؤدي إلى تسارع ارتفاع الضغط. كما أن هنالك العديد من الأدوية التي تتداخل مع فعالية الأدوية الخافضة للضغط. وتتضمن مانعات الحمل الفموية والستيروئيدات القشرية ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وأدوية الرشح الحاوية على الإفردين أو مماثلات الودي. ويجب استبعاد هذه العوامل قبل البدء بالعمل الشاق للبحث عن أسباب ثانوية لارتفاع الضغط.

#### ارتفاع الضغط الكلوي الوعائي:

يعتبر ارتفاع الضغط الكلوي الوعائي renovascular hypertension مسئولاً عن 1-2 % من حالات ارتفاع الضغط وهو الشكل الثانوي الأكثر شيوعاً للأفة. وترتبط الفيزيولوجيا المرضية لهذا الداء مع

ما يكون إفراز الكاتيكول أمينات في هذه الأورام نوبياً ويؤدي إلى موجات واسعة في الضغط الدموي وأحياناً تكون هنالك نوب دراماتيكية للأعراض الأدرينرجية. وقد تحدث نوب ارتفاع الضغط الشديدة والصدمات كنتيجة للضغط الدموي المرتفع بشكل مفرط.

يقترح التشخيص عادة بواسطة الأعراض السريرية. حيث أن اشتراك الصداع ونوب التعرق وتسرع القلب لدى مريض ارتفاع ضغط يملك حساسية 91% ونوعية 94%. ويمكن تأكيد التشخيص مخبرياً بإظهار ارتفاع مستويات الكاتيكول أمينات أو مستقبلاتها (حمض الفينيل مانديليك أو الميتانفرينات) في المصل أو البول. إن عدم قدرة الكولونيدين على تثبيط إنتاج الكاتيكول أمينات لدى هؤلاء المرضى تمتلك أهمية تشخيصية أيضاً. وحالما يتم وضع التشخيص. يتم تحديد موضع الورم عادة بالـ CT أو MRI. لكن قد نحتاج أحياناً إلى إجراء مسح نووي بعناصر مشعة نوعية تحدد توضع النسيج الكرومافيني وذلك من أجل تمييز الأورام الأصفر.

تعتبر معالجة هذه الأورام جراحية. ويجب أن يتلقى المرضى معالجة كافية بحاصر بيتا وحاصر ألفا مع التمدد الحجمي قبل الجراحة من أجل منع حدوث الاهتزازات الهيموديناميكية التي قد تحدث خلال المناوبة اليدوية لهذه الأورام أثناء الجراحة. وفي حالة الأورام غير القابلة للاستئصال. تكون المعالجة الزمنية بالفينوكسي بينزامين الحاصر للمستقبلات ألفا الأدرينرجية فعالة عادة.

### معالجة ارتفاع الضغط:

إن هدف معالجة ارتفاع الضغط هو منع الإمبراضيات والوفيات على المدى الطويل التي تكون مرافقة للارتفاعات طويلة الأمد في الضغط الدموي. ومن أجل تحقيق هذه النهاية. يجب البدء بإعطاء المعالجة الخافضة للضغط لدى المرضى الذين يتجاوز الضغط الشرياني لديهم مقدار 90/140 ملمز. وتعتمد طريقة وهجومية المعالجة على عدة عوامل. تتضمن القيمة المطلقة للضغط الدموي ووجود أذية عضو انتهائي والحالات الطبية المرافقة والخطورة القلبية الإجمالية.

لدى مرضى ارتفاع الضغط الخفيف أو المعتدل دون وجود أذية عضوية. قد يكون من المناسب تجربة المعالجة غير الدوائية لفترة 3-6 شهور. وتتضمن هذه المعالجة تعديلات في نمط الحياة تشمل إيقاف التدخين وإنقاص الوزن لدى الأشخاص زائدي الوزن وإجراء تمارين هوائية منتظمة وتجنب الكحول وتقييد الوارد الغذائي من الصوديوم (>6 من الصوديوم يومياً). يمكن لهذه التعديلات في نمط الحياة أن تؤخر تطور ارتفاع ضغط مثبت لدى المرضى الموجودين بحالة ما قبل ارتفاع الضغط. وأن تساعد في السيطرة على ارتفاع الضغط الموجود أصلاً. تنقص أو تنهي الحاجة للمعالجة الدوائية. وتقلل من عوامل الخطورة القلبية الأخرى. ويجب أيضاً البدء بهذه الطرق لدى مرضى ارتفاع الضغط الأكثر شدة (>180/110 ملمز). أو المرضى ذوي عوامل الخطورة القلبية المتعددة. أو عند وجود دلائل على أذية عضو انتهائي.

لكن يجب عند هؤلاء المرضى البدء بالعلاج الدوائي بشكل متزامن.

لقد تبين بوضوح أن السيطرة على ارتفاع الضغط بالأدوية تؤدي إلى إنقاص الإمبراضية والوفيات القلبية الوعائية. والتي تتضمن معدل حدوث الصدمة. واحتشاء العضلة القلبية وقصور القلب والآفة الرئوية المتقدمة والوفيات لكل الأسباب. وتتوافر حالياً العديد من الأدوية الخافضة للضغط من أجل معالجة الضغط الدموي المرتفع. وتظهر في الجدول

الحجمي وارتفاع الضغط. ويؤدي ازدياد الحجم داخل الوعائي أيضاً إلى تعزيز الإرواء الكلوي. وبالتالي يتثبط إفراز الرينين. ويترافق احتباس الصوديوم مع فقدان شوارد البوتاسيوم والهيدروجين. وبالتالي يميل هؤلاء المرضى لأن يكونوا بحالة نقص بوتاسيوم مع قلاء. عادة ما يكون هؤلاء المرضى غير عرضيين ما لم يتطور هبوط بوتاسيوم مميز. حيث تعتبر التشنجات العضلية والخفقان وتعدد البيلات والمغش الشديد (السهاق) شائعة الحدوث.

يجب التفكير بهذا التشخيص لدى أي مريض مصاب بارتفاع الضغط مع نقص بوتاسيوم إما عفوي أو شديد تالي للمعالجة بالمددرات. ويعتبر قياس مستويات الرينين في البلازما اختبار مسح مفيد ويجب أن يكون منخفضاً لدى المرضى المصابين بهذا الداء. ويجب أن تكون مستويات الألدوسترون في البول مرتفعة. بالرغم من أن التشخيص المميز يمكن وضعه بإظهار وجود زيادة في مستوى الألدوسترون في الدم لا يتثبط بعد التمدد الحجمي المحدث بالمحلول الملحي. ويعتبر الـ CT مفيداً في التمييز بين الأورام الغدية وعسر التصنع الكظري. وهو تمييز هام يجب تحقيقه بسبب تطبيقاته الهامة في المعالجة. يتم معالجة المرضى المصابين بأورام غدية مفردة بواسطة الاستئصال الجراحي للورم. والذي يؤدي إلى زوال ارتفاع الضغط لدى حوالي 50% من الحالات. في حين يتم معالجة مرضى سوء التسنج الكظري بإعطاء معادل الألدوسترون وهو السبيرونولون. مع المزيد من المدرات إذا كان ذلك ضرورياً.

إن آفة الألدوسترونية الدم العائلي القابل للتثبيط بالستيروئيدات القشرية السكرية هي آفة نادرة تسبب ارتفاع الضغط لدى مرضى صفار بالسن. وتتجم عن طفرة في المورثات التي تعطي الشيفرة لأنزيمات تركيب الألدوسترون و11 بيتا-هيدروكسيلاز. تؤدي هذه الطفرة إلى خضوع تركيب الألدوسترون لسيطرة الهرمون الحاث لموجات الكظر (ACTH). يؤدي إعطاء الديكساميثازون إلى تثبيط الـ ACTH وبالتالي يحسن من أعراض هذه المتلازمة عبر تثبيط تركيب الألدوسترون المحرض بالـ ACTH. إن غالبية مرضى متلازمة كوشينغ يكونون مصابين بارتفاع الضغط. وذلك بسبب تحريض مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية من قبل الستيروئيدات القشرية السكرية الزائدة. ويجب الشك بالتشخيص لدى مرضى البدانة الجذعية والضعف العضلي وتخلخل العظام. ويمكن تأكيد التشخيص بإظهار ارتفاع مستوى كورتيزول البول أو اضطراب اختبار التثبيط بالديكساميثازون.

### ورم القواتم:

يعتبر ورم القواتم ورماً نادراً مفرزاً للكاتيكول أمينات ينشأ في الخلايا الكرومافينية في العرف العصبي neural crest. ويتوضع حوالي 85% من هذه الأورام في لب الكظر. و10% منها يكون ثنائي الجانب، كما أن 10% منها يكون خبيثاً. تشاهد الـ 15% المتبقية من هذه الأورام في مواضع خارج كظرية وقد تنشأ في أي مكان على طول السلسلة الودية. تعتبر الأورام المتعددة شائعة في المتلازمات العائلية. خاصة النمط II من متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة. حيث تحدث بالمشاركة مع سرطانة لبية في الدرق. تقوم أورام القواتم الكظرية بإفراز الأدرينالين بشكل مسيطر. مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط انبساطي بشكل رئيسي ينجم عن زيادة النتاج القلبي. بالإضافة إلى تسرع القلب وفرط التعرق والتهيجات والتوجسات في حين أن أورام القواتم خارج الكظرية تفرز النور أدرينالين بشكل رئيسي. مما يسبب تقبضاً وعائياً محيطياً يؤدي إلى ارتفاع ضغط انقباضي وانبساطي مع أعراض مرافقة أقل. غالباً

الجدول 10-13: الأدوية الخافضة لضغط الدم الفعوية الأكثر شيوعاً:

| الصنف الدوائي                            | أمثلة                                     | الآلية                               | التأثيرات الجانبية   | ملاحظات   |
|--|---|--------------------------------------|--|---|
| المدرات                                  | التيازيد، الفيوروساميد                    | تشبيط امتصاص $\text{NaCl}$ الأنبوبي  | نقص بوتاسيوم الدم، فرط حمض البول في الدم، فرط سكر الدم   | التيازيدات غير فعالة عندما يكون الكرياتينين $> 2.5$ ملغ/دل    |
| المثبطات الأدرينية:                      | السبيرونولاكتون                           | معاكس للألدوسترون                    | فرط بوتاسيوم الدم، تندي  | تجنبه في القصور الكلوي الواضح                                 |
| 1. مماثلات ألفا مركزية                   | الكلونيدين، ميتيل دوبا                    | خفض الجريان ال CNS السودي توسع وعائي | وسن، تعب، جفاف الفم، سوء وظيفة جنسية   | إيقاف الكلونيدين فوراً يمكن أن يسبب ارتفاع ضغط معاود          |
| 2. عناصر محيطية                          | الفوانيتدين، الرزربين                     | هبوط معدل القلب والتقلصية            | ركودة انتصابية، سوء وظيفة جنسية  | يستخدم بحذر عند المسنين                                       |
| 3. بيتا                                  | البروبرانولول، الأتينولول، الميتوبرولول   | توسع وعائي                           | بطء قلب، تشنج قضيبي، تعب، أرق  | تجنبه في COPD، حصار القلب                                     |
| 4. ألفا                                  | البرازوسولون، الدوكسازوسولون، التيرازوسين | هبوط معدل القلب والتقلصية            | ركودة انتصابية، هبوط ضغط الجرعة الأولى، تسرع قلبي  | كثيراً ما نلاحظ تسرع مناعة لتأثير الدواء                      |
| 5. ألفا-بيتا مشتركة موسعات وعائية مباشرة | اللابيتولول، الهيدراالازين، المينوكسيديل  | توسع وعائي                           | تشنج قضيبي، هبوط ضغط انتصابي تسرع قلبي، احتباس السوائل، متلازمة الذئبة مع الهيدراالازين، الشعرانية مع المينوكسيديل | تجنبه في COPD، حصار القلب نادراً ما يكون ضمن أدوية الخط الأول |
| حاصرات أقتية الكالسيوم                   | النيفيديين، الديليتياليم، الفيراباميل     | توسع وعائي                           | تسرع قلبي، احتباس السوائل  | تجنبه في حصار القلب، القصور الانقباضي                         |
| مثبطات ACE                               | الإينالابريل، الكابتوبريل، الفوزينوبريل   | تشبيط إنتاج Ang II                   | وذمة وعائية، سعال، فرط بوتاسيوم الدم، اندفاعات   | قد يزيد من سوء الوظيفة الكلوية، خاصة مع RAS.                  |
| حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين              | اللوذارتان، الفالسارتان                   | تشبيط ربط Ang II مع مستقبله          | فرط بوتاسيوم الدم، نادراً وذمة وعائية  | قد يزيد من سوء الوظيفة الكلوية، خاصة مع RAS.                  |

ACE: الأنزيم المحلل للأنجيوتانسين، Ang II: الجهاز العصبي المركزي، COPD: الداء الرئوي الانسدادي المزمن، RAS: تضيق الشريان الرئوي

الضغط الدموي لديهم مرتفعاً في البدء إلى  $< 100/160$  ملمم. يجب التفكير بمعالجة بدئية تتألف من اثنين من الأدوية المذكورة (واحد منها هو مدر تيازيدي). وتظهر في الشكل 13-5 مقارنة عامة في معالجة مريض ارتفاع الضغط.

إلا أن JNC تشير إلى أن هنالك أدوية معينة تملك ميزات نظرية أو حقيقية تفوق المدرات التيازيدي في أحوال معينة أو لدى تعداد معين من المرضى (الجدول 13-11). لذلك، ينصح عادة باللجوء إلى مقارنة فردية في انتقاء الدواء حسب كل مريض، على سبيل المثال، يميل ارتفاع الضغط لدى الأفارقة الأمريكيين لأن يستجيب بشكل أفضل للمعالجة بالمدرات أو حاصرات أقتية الكالسيوم أكثر من حاصرات بيتا أو مثبطات ACE. في حين أن مرضى ال CAD يجب علاج ارتفاع الضغط لديهم باستخدام حاصرات بيتا وذلك بسبب التأثيرات المفيدة لهذه الأدوية في هذا التعداد من المرضى. بنفس الطريقة، يفضل علاج المرضى المصابين بضعف وظيفة البطين الأيسر الانقباضية أو قصور القلب الواضح عادة بالمدرات ومثبطات ACE، وحاصرات بيتا. تؤدي مثبطات ال ACE إلى إبطاء تطور اعتلال الكلية لدى مرضى الداء السكري وتعتبر الخط الأول للعلاج في هذه الحالة. ولا يبدو بأن الجنس والعمر

13-10 قائمة بأكثر هذه الأدوية استخداماً. إن قرار انتقاء الدواء الذي يجب استخدامه عند مريض معين يجب أن يأخذ بعين الاعتبار الميزات الفردية للمريض والحالات المرافقة التي يمكن أن تتأثر بأدوية خافضة للضغط معينة. والتدخلات المحتملة مع أدوية أخرى يأخذها المريض. بالإضافة إلى ملائمة الجرعة وتكلفة المعالجة. يجب البدء بالأدوية بجرعة منخفضة ورفعها إلى جرعات أعلى عند الضرورة. إن أكثر من نصف مرضى ارتفاع الضغط الخفيف أو المتوسط يمكن أن تتم السيطرة لديهم على ارتفاع الضغط بواسطة دواء خافض للضغط وحيد. وإذا كان الدواء غير مؤثر بجرعته القصوى، يجب إضافة دواء ثاني. وبشكل عام، تكون المطاوعة أفضل في الأدوية التي تعطى كجرعة وحيدة يومية.

تشير التوصيات الأخيرة للجمعية الدولية المشتركة لكشف وتقييم وعلاج الضغط الدموي المرتفع (تقرير JNC السابع) إلى أن المدرات التيازيدي يجب أن تبقى الدواء البدئي المفضل في معالجة ارتفاع الضغط الخفيف أو المعتدل ما لم يكن هنالك مضاد استطباب لاستخدامها أو كان هنالك استطباب واضح لاستخدام دواء آخر. وتقوم هذه التوصيات على تجارب سريرية عشوائية تظهر تناقص الإمراضية والوفيات باستخدام هذه الأدوية. وعند المرضى الذين يكون

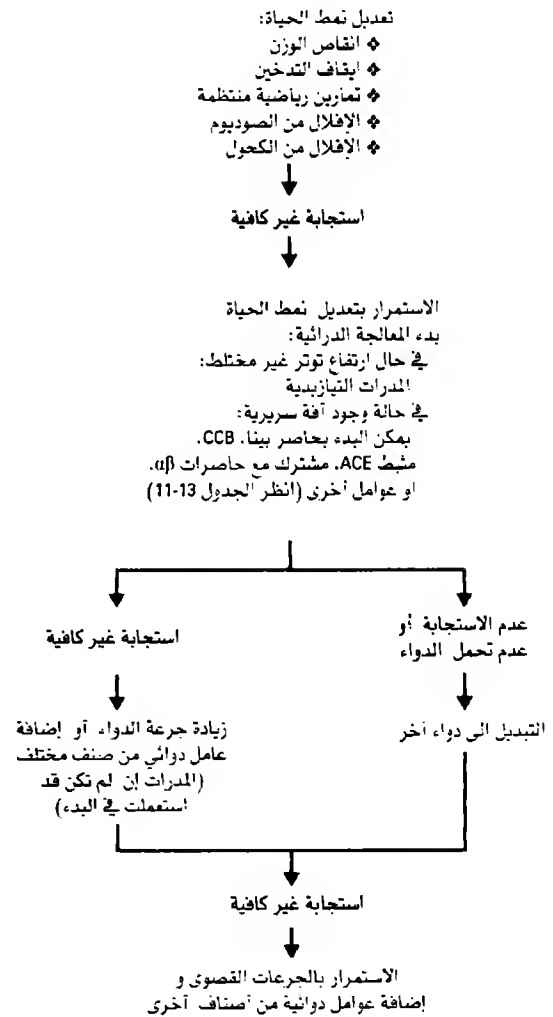
الجدول 11-13: الأدوية الخافضة للضغط المفضلة وأو السببة للمشاكل في حالات انتقائية

| الحالة                 | الأدوية المفضلة  | الأدوية المسببة للمشاكل                                   |
|------------------------|--|---|
| الداء السكري           | مثبطات ACE, CCB  | حاصرات بيتا، المدرات عالية الجرعة                         |
| قصور القلب الانقباضي   | مثبطات ACE، المدرات                                    | CCB (ماعدا الأميلوديبيين، الفيلوديبيين)                   |
| قصور القلب الانبساطي   | مثبطات ACE، حاصرات بيتا، CCB                           | المدرات   |
| الخناق                 | حاصرات بيتا، CCB                                       | CCB ديهيدروبيريدين قصير أمد التأثير (مثل النيفيديبين)     |
| احتشاء العضلة القلبية  | حاصرات بيتا، مثبطات ACE (مع سوء وظيفة انقباضية)        | CCB ديهيدروبيريدين قصير أمد التأثير (مثل النيفيديبين)     |
| الحمل                  | ميتيل دوبا، حاصرات بيتا (في أواخر الحمل)، الهيدرالازين | مثبطات ACE، مثبطات مستقبل AII                             |
| الداء الرئوي الانسدادي | مثبطات ACE   | حاصرات بيتا، حاصرات ألفا وبيتا المشتركة                   |
| القصور الكلوي          | المدرات، مثبطات ACE (إذا كان الكرياتينين <3ملغ/دل)     | مثبطات ACE، مثبطات مستقبل AII، العناصر الحافظة للبوتاسيوم |

ACE = الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، AII = الأنجيوتنسين II، CCB = حاصر القنية الكالسيوم

يؤثران في الاستجابة لخافضات الضغط، إلا أن الجرعات البدئية للأدوية يجب أن تكون أخفض لدى المرضى المسنين، يمكن للأدوية الخافضة للضغط أن تؤدي إلى تعزيز حالات مرضية مزمنة معينة ويجب استخدامها بحذر في حالات معينة، على سبيل المثال، يمكن لحاصرات بيتا أن تسبب تشنجا قصبياً لدى مرضى مصابين بأفة رئوية، كما أن مثبطات الـ ACE والمدرات يمكن أن تزيد من سوء القصور الكلوي، كذلك يمكن لحاصرات بيتا وحاصرات أقتنية الكالسيوم أن تزيد بشكل حاد من سوء القصور القلبي أو أفة الجهاز الناقل.

يحتاج ارتفاع الضغط الشديد إلى معالجة هجومية من أجل منع أو الحد من أذية الأعضاء، ويمكن علاج حالات ارتفاع الضغط الإسعافي (دون وجود دلائل لأذية حديثة أو متزايدة في عضو انتهائي) عادة باستخدام جرعات فموية من الأدوية ذات التأثير السريع نسبياً (مثل حاصرات بيتا، حاصرات أقتنية الكالسيوم، مثبطات الـ ACE) مع كون الهدف هنا تحقيق هبوط ضغط الدم خلال فترة عدة ساعات-عدة أيام، ويحتاج ارتفاع الضغط الإسعافي إلى أدوية وريدية (نتروبروسايد، لايبثالول) من أجل خفض الضغط خلال دقائق أو ساعة من الزمن (الجدول 12-13)، ويجب إعطاء هذه المعالجة في وحدات العناية المركزة مع مراقبة لصيقة للضغط الدموي ووظيفة الأعضاء الانتهازية، ويجب تجنب الهبوط المندفع في الضغط الدموي لأنه قد يؤهب أو يفاقم من نقص التروية الدماغية أو الكلوية أو العضلية القلبية، ولا يعتبر تحقيق المستوى الطبيعي للضغط الدموي هدفاً بديلاً، ويكتفي الهدف المعقول هنا بتحقيق هبوط في الضغط الشرياني الوسطي بمعدل 25% في الساعات الستة الأولى ومن ثم الوصول إلى مستويات أخفض من 100/160 ملمز خلال الساعات الستة التالية، وحالما يتم السيطرة بشكل كافٍ على الضغط، يجب البدء بالأدوية الفموية وسحب الأدوية الوريدية، ويمكن الوصول بالضغط الدموي إلى مستويات مثالية فيما بعد عبر تعديل المعالجة الفموية.



الشكل 13-5: مخطط علاج ارتفاع الضغط. ACE = الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، CCB = حاصر أقتنية الكالسيوم

الجدول 12-13 : الأدوية التي تعطى حقناً في ارتفاع الضغط الإسماعي

| الدواء                                      | الميزات  | الاستطبابات السريرية   | التأثيرات الجانبية  |
|---|--|--|---|
| الموسعات الوعائية<br>نيتروبروسايد           | بدء سريع، يسمح بالتعديل السريع، لا يوجد تسكين            | معظم إسماعات ارتفاع الضغط  | التسمم بالتبوسيانات مع الاستخدام المديد   |
| نيتروغليسيرين<br>إينالابريلات<br>هيدرالازين | بدء سريع<br>مدة تأثير أطول<br>يتوافر مستحضر للحقن العضلي | ارتفاع الضغط مع احتشاء عضلة قلبية<br>ارتفاع الضغط مع قصور قلب حاد<br>الإرجاج | الصداع، التعود مع الاستعمال المديد<br>فرط بوتاسيوم الدم، قصور الكلية الحاد.<br>تسرع القلب الانعكاسي، الخناق |
| المثبطات الأدرينية<br>اللابيتالول           | تطاول أمد التأثير  | معظم إسماعات ارتفاع الضغط ما عدا قصور القلب الحاد                            | تشنج قضيبي، تباطؤ نظم، زيادة سوء القصور القلبي  |
| الإيزمولول                                  | قصر أمد التأثير  | تسلخ الأبهري، قبيل الجراحة   | هبوط ضغط، تشنج قضيبي، تباطؤ نظم، زيادة سوء القصور القلبي  |
| الفينتولامين                                | حصر بيتا فعال  | ورم القواتم  | تسرع قلبي، توهج، صداع   |

### أهداف العلاج

1. تخطيط إضافي للأسباب المورثية لارتفاع الضغط وتطبيق هذه الأبحاث في معالجة ارتفاع الضغط، وتتضمن تطوير أدوية خافضة لضغط الدم تستهدف سبل التعبير المختلفة في ارتفاع الضغط، وتطوير معالجة مورثية للسيطرة على ارتفاع الضغط.
2. التحسن في التقنيات داخل الوعائية (طعوم ستنات stent graft) من أجل معالجة أمهات الدم الأبهرية وتسلخ الأبهر، والآفة الوعائية المحيطية.
3. تقييم الستنتات المغطسة بالأدوية في منع إعادة التضيق بعد إعادة التوعية عبر الجلد للآفة الوعائية أسفل الرباط الإربي.
4. المزيد من التقييم للمعالجة المورثية بعوامل النمو الوعائية في تحريض نشوء الأوعية لدى مرضى الآفة الوعائية.
5. التحسينات في تقنيات التصوير غير الجارحة للجهاز الوعائي، وتتضمن إعادة الإنشاء ثلاثي الأبعاد باستخدام تصوير الأوعية بال CT و تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي و التصوير بالأمواج فوق الصوتية دوبلكس.



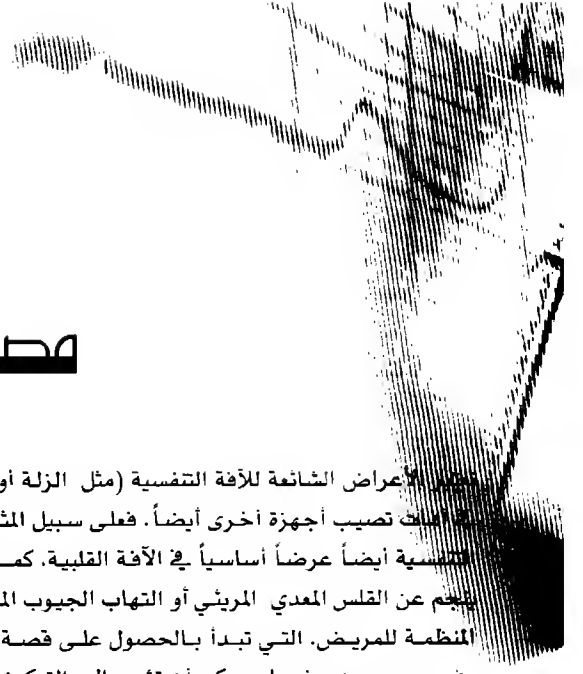
# الأمراض الصدرية



- 14 - مقارنة مريض مصاب بأفة تنفسية
- 15 - اعتبارات تشريحية وفيزيولوجية
- 16 - التقنيات التشخيصية واستطباتها
- 17 - الآفة الرئوية السادة
- 18 - الآفة الرئوية الخلالية والارتشاحية
- 19 - آفات جوف الجنب والمنصف وجدار الصدر
- 20 - آفات الرئة التنشؤية
- 21 - اضطرابات التنفس
- 22 - الآفات البيئية والمهنية
- 23 - أساسيات في طب العناية المشددة  
الرئوية



## مقاربة هريض مصائب بأفة تنفسية



خفيفة. قد يترافق الربو أيضاً مع زلة ليلية، وينجم ذلك بشكل جزئي عن كون الإفراز الكظري للكورتيزول ضمن حدوده الدنيا حوالي الساعة الرابعة صباحاً. ويؤدي الربو المحرض بالجهد إلى حدوث زلة غير متناسبة مع درجة الجهد، حيث تحدث الزلة بأشد درجة ممكنة خلال 15-30 دقيقة بعد توقف الجهد.

يملك الـ *wheezing* الـ *wheezing* عدة أسباب، رغم كونه يترافق مع الربو. ولا يشير غياب الـ *wheezing* إلى استبعاد الربو بأي حال من الأحوال، كما أن وجود الـ *wheezing* لا يؤكد التشخيص بشكل كامل. وتتضمن الحالات الأخرى التي تسبب حدوث الـ *wheezing* كلاً من قصور القلب الاحتقاني، والانسداد القصبي بسبب ورم أو جسم أجنبي أو المخاط، وشدوذات الحبل الصوتي، والتهاب القصبات الحاد.

يعتبر السعال *cough* عرضاً محبطاً لكل من المريض والطبيب. وتتضمن الأسباب الثلاث الأكثر شيوعاً للسعال المزمن كلاً من الربو والسيلان الأنفي الخلفي والداء القلبي المعدني المريضي. قد يكون السعال خفيفاً وغير متكرر أو يكون شديداً كفاية ليحدث الإقياء أو الغشي. كذلك يمكن للسعال أن يكون جافاً أو قد ينتج القشع أو الدم (نفث الدم *hemoptysis*). ويعتبر استخدام مثبطات الأنزيم القالب للأجيووتسين سبباً شائعاً للسعال الجاف المتقطع. وقد يبدأ هذا العرض بعد أشهر أو أكثر من بدء المعالجة بهذه الأدوية. يندر حدوث السعال (لكنه يحدث) لدى المرضى الذين يستخدمون معاكسات مستقبل الأنجيوتانسين II. يمكن للانثان بـ *Bordetella pertussis* (السعال الديكي = الشاهوق *whooping cough*) وانتانات السبيل التنفسي السفلي الحموية أن تسبب سعالاً قد يستمر لفترة ثلاث أشهر أو أكثر. غالباً ما يتظاهر مرضى الربو بالسعال، وأحياناً يكون هو العرض الوحيد (وهي حالة تسمى أحياناً بالربو ذو السعال المتخالف *cough-variant asthma*). إن السعال الليلي يرفع نسبة الشك بالربو أو قصور القلب أو الداء القلبي المعدني المريضي.

إن الإنتاج الزائد عن الحد للقشع *sputum* يعتبر أمراً غير طبيعى ويجب تمييزه من ناحية الكمية واللون ووجود أو غياب الدم والتوقيت. ويجب على الطبيب أن يطلب من المريض تحديد تكرار وحجم القشع المنتج خلال 24 ساعة بالإضافة إلى أية تبدلات خلال النهار. يتميز التهاب القصبات المزمن *chronic bronchitis* بسعال مستمر يؤدي إلى إنتاج القشع لأكثر من فترة ثلاث أشهر في كل من السنوات الثلاث الأخيرة. وغالباً ما يتميز مرضى الربو بسعال منتج ناجم عن فرط إنتاج المخاط. لا يؤدي لون القشع إلى الدلالة على الانثان الجرثومي لكنه يتأثر بتركيز الفضلات الخلوية، خاصة الكريات البيض التي تشاهد في أية حالة التهابية. إن المرضى الذين يعانون من ربو صعب السيطرة عليه والذين يشيرون إلى ظهور أسطوانات أو سدادات بنية

تظهر الأعراض الشائعة للآفة التنفسية (مثل الزلة أو السعال) شائعة في تلك تصيب أجهزة أخرى أيضاً. فعلى سبيل المثال، تعتبر الزلة التنفسية أيضاً عرضاً أساسياً في الآفة القلبية، كما أن السعال قد ينجم عن القلس المعدي المريضي أو التهاب الجيوب المزمن. إن المقاربة المنظمة للمريض، التي تبدأ بالحصول على قصة مرضية دقيقة وفحص سريري مفصل، يمكن أن تؤدي إلى التركيز على المزيد من الاستقصاءات من أجل تحديد سببية الأعراض وتقود عادة إلى التشخيص الصحيح.

### الشكايات الشائعة عند الحضور:

تعتبر الزلة التنفسية *dyspnea* (تقاصر التنفس) شكاوى شائعة لمرضى الآفة التنفسية. ويعتبر كلاً من توقيت وحدة البدء، بالإضافة إلى العوامل التي تزيد أو تخفف من شدتها، وأيضاً درجة الضعف الوظيفي، كل ذلك عوامل مهمة في القصة المرضية. كما أن الأعراض المرافقة (مثل السعال ونفث الدم والألم الصدري والوزيز والزلة الاضطجاعية والزلة الانتيابية الليلية) والعوامل البيئية المسببة لبدء الزلة تعتبر مفيدة جداً في تحديد التشخيص التفريقي. عندما تكون الزلة حديثة ذات بدء مفاجئ ومرافقة مع ألم صدري، يجب التفكير بأفات مثل الريح الصدرية والصمة الرئوية وذمة الرئة. أما إذا كانت الزلة طويلة الأمد وذات تطور بطيء، يتضمن التشخيص التفريقي عندها حالات مزمنة مثل الداء الرئوي الانسدادي المزمن والتليف الرئوي والآفة العضلية العصبية. وقد يكون تطور الزلة التنفسية المزمنة خادعاً. وتبرز الضرورة إلى طرح أسئلة نوعية لتحديد درجة التبدلات في الحالة الوظيفية مع الوقت.

قد تحدث الزلة التنفسية خلال الجهد أو أثناء الراحة. وقد تكون نوبية أو مستمرة. وتشير الزلة النوبية المرافقة للجهد إلى آفة رئوية برانشيمية أو سوء وظيفة قلبية. أما الزلة التي يتم الشعور بها أو تبدأ نتيجة التعرض لعوامل بيئية فتتفرح آفات مثل الربو *asthma* أو التهاب الرئة مفرط الحساسية *hypersensitivity pneumonitis*. قد تحدث الزلة المرافقة مع الوضعية لدى مرضى مصابين بأفة رئوية انسدادية شديدة أو شلل حجابي أو ضعف عصبي عضلي. يشير تعبير الزلة الاضطجاعية *orthopnea* إلى زلة تحدث في وضعية الاستلقاء نتيجة لتناقص في السعة الحيوية ناجم عن كون المحتويات البطنية تمارس ضغطاً على الحجاب الحاجز. أما الزلة الانتيابية الليلية *paroxysmal nocturnal dyspnea* فهي زلة تحدث خلال فترة ساعة إلى عدة ساعات بعد الاستلقاء وتكون مرافقة لقصور القلب الاحتقاني. وهي ناجمة عن زيادة العود الوريدي إلى القلب المؤدي إلى وذمة رئوية

يجب الحصول على قصة دقيقة حول التعرض للسموم أو المخدرات أو المحسسات الإنشاقية الأخرى. ويعتبر الحصول على قصة مهنية دقيقة أمراً مفيداً في تحديد التعرض للأغبرة غير العضوية أو الألياف مثل الأسبستوز أو السيليكا أو غبار فحم المناجم. ويمكن للأغبرة العضوية أن تسبب التهاب رئة مفرط الحساسية وآفة رئوية خلالية. كما أن الغازات المخترشة والمنحلات يمكن أن تسبب آفة رئوية. يجب تحديد وجود حيوانات أليفة في المنزل. وتعتبر القطط هي المصدر المحسّس الأساسي للربو. في حين أن الطيور يمكن أن تؤدي إلى فرط حساسية أو آفة رئوية فطرية. يعتبر الحصول على قصة واضحة حول السفر أمراً هاماً في تقييم الأسباب الانتانية للآفة الرئوية. على سبيل المثال، يعتبر داء التوسجات histoplasmosis شائعاً في أوهايو وواي نهر الميسيسيبي، في حين يشاهد داء الفطور الكروانية coccidioidomycosis في صحراء الغرب الجنوبي. كما أن السفر إلى البلدان النامية يزيد من خطورة التعرض للتدرن. تعتبر القصة العائلية هامة في تقييم خطورة حدوث الآفات الرئوية الوراثية مثل التليف الكيسي وعوز ألفا-1-أنتي تريسين بالإضافة إلى الاستعداد للربو أو انتفاخ الرئة أو السرطان الرئوي.

### الفصل السريري:

تشمل المراحل البدئية في الفحص السريري لمريض مصاب بآفة رئوية المراقبة والتأمل، والذي يجب إجراؤه مع كون صدر المريض عار. يجب على الطبيب رؤية تنفس المريض وملاحظة الجهد المبذول للتنفس. إن كلاً من زيادة معدل التنفس واستخدام العضلات الإضافية في التنفس والتنفس مضموم الشفتين، والحركات البطنية العجائبية، كل ذلك يشير

للون من القصبيات الصغيرة ضمن القشع غالباً ما يكونون مصابين بداء الرشاشيات aspergillosis القصبي الرئوي التحسسي.

يعتبر نفث الدم hemoptysis عرضاً خفيفاً. وقد يكون حجم الدم ضئيلاً أو كبيراً بشكل كافٍ لحدوث الاختناق asphyxiation أو الاستنزاف exsanguinations. يعتبر التهاب القصبات المزمن أشيع سبب لحدوث نفث الدم في الولايات المتحدة. في حين أن التدرن هو السبب الأكثر شيوعاً لنفث الدم في جميع أنحاء العالم، وتزداد نسبة حدوث التدرن عبر جميع أمم الأرض. غالباً ما تكون معظم حالات نفث الدم قليلة الحجم وتحدد نفسها بنفسها وتزول بمعالجة السبب المستوطن. أما نفث الدم الكتلّي (الذي يعرف بأنه فقدان أكثر من 500 مل من الدم خلال 24 ساعة) فهو نادر، لكنه يعتبر حالة إسعافية عند حدوثه. وتتضمن أسباب نفث الدم الكتلّي كلاً من سرطان الرئة وكهوف الرئة الحاسوبية على أورام فطرية mycetomas، والتدرن التكهفي، ومتلازمات النزف الرئوي والتشوهات الشريانية الوريدية الرئوية، والتوسع القصبي bronchiectasis. ويجب على الطبيب التمييز بين نفث الدم والرعاف epistaxis والإقياء الدمى hcmatemesis. وحيث أن العديد من المرضى يواجهون صعوبة في تمييز مصدر النزف، يعتبر الفحص الدقيق للطرق التنفسية العلوية أمراً أساسياً.

ينجم الألم الصدري chest pain الذي يعزى للرئتين عن آفة جنبية أو داء وعائي رئوي أو ألم عضلي هيكلي يتعرض للسعال. لا توجد مستقبلات ألمية في البرانشيم الرئوي. لذلك لا يؤدي سرطان الرئة مثلاً إلى حدوث ألم إلا عندما يبدأ بغزو غشاء الجنب أو جدار الصدر أو أجسام الفقرات أو البنى المنصفية. وتؤدي الآفات أو الالتهابات التي تصيب الجنب إلى ألم صدري جنبي يتميز بأنه ألم طاعن أو حاد يتعرض بالشهيق العميق. كذلك يكون الألم الناجم عن الصمة الرئوية أو الانتان الرئوي أو الريح الصدرية أو الآفة الوعائية الكولاجينية هو ألم جنبي عادة. يمكن لارتفاع التوتر الرئوي أن يسبب حدوث ألم مبهم على جدار الصدر الأمامي غير مرتبط بالتنفس وينجم عن تمطط البطين الأيمن ونقص التروية بزيادة الحاجة. وتتضمن الأمثلة الأخرى على الأسباب غير القلبية للألم الصدري كلاً من الآفة المريئية والألم العصبي المقبولي herpetic neuralgia والألم العصبي العضلي والمرض كما أن العديد من المرضى كبار السن أو أولئك الذين يتميزون بقصة استخدام جهاز تنفس للستيروئيدات يصابون بألم صدري ينجم عن انضغاط فقري أو كسور أضلاع. ويعتبر التسكين الكافي (بما فيه استخدام المركبات) أساسياً في معالجة الألم الصدري لدى المرضى المصابين بآفة رئوية مستبطنة. وذلك من أجل منع تفاقم السعة الحيوية الناجم عن تثبيت الصدر ارتكاساً للألم. ويتم تشخيص الألم الصدري العضلي العصبي بعد استبعاد الأسباب الخطيرة الأخرى. وعادة ما يطود هذا الألم مع تحريك أو جس المنطقة المصابة.

يعتبر الحصول على قصة دقيقة حول استخدام التبغ إضافة إلى السموم الأخرى أو التعرض للعوامل البيئية أمراً أساسياً لدى مرضى الشكاوى التنفسية. ويعتبر تدخين التبغ هو العامل السمي البيئي الأكثر انتشاراً المسبب للآفات الرئوية. ويمكن للمريض أن يكون حذراً وقلقاً حول تشقق السموم أو المخدرات الأخرى لكنه رغم ذلك يستمر بتدخين التبغ دون اهتمام. ومن واجب الطبيب السؤال حول استخدام التبغ ومحاولة تشجيع المرضى على إيقافه. وترتبط خطورة الآفة الرئوية الناجمة عن التدخين بشكل مباشر مع الاستعداد الوراثي الشخصي والعدد الكلي لسنوات التعرض، كما تتناسب بشكل عكسي مع عمر البدء بالتدخين و(في حالة سرطان الرئة) الزمن الفاصل منذ إيقاف التدخين.

#### الجدول 14-1: الفحص السريري للصدر

|   |
|---|
| التأمل  |
| المراقبة: الفلق، الشدة، سوء التغذية، الوسن                          |
| مظهر جدار الصدر، تشوه.  |
| معدل التنفس، العمق، النمط.  |
| حركة تنفسية عجائبية للصدر والبطن                                    |
| السحب   |
| استخدام العضلات الإضافية  |
| التنفس مضموم الشفتين  |
| الزرقعة   |
| الجس  |
| انحراف الرغامى  |
| تمدد الصدر  |
| الاهتزاز الصوتي   |
| ضخامة العقد اللمفاوية   |
| النفخ تحت الجلد   |
| القرع   |
| طبيعي، أصمى، أو فرط وضاحة   |
| الإصغاء   |
| أصوات التنفس: في الحالة الطبيعية حويصلية في المحيط وقصبية في المركز |
| احتكاكات جنبية  |
| أصوات إضافية: وزيز، قرعقة   |
| صرير  |

| الجدول 14-2: موجودات الفحص الحركي في الاضطرابات الرئوية الشائعة |   |                          |                    |                   |                  |   |                                     |                             |             |
|---|---|--------------------------|--------------------|-------------------|------------------|---|-------------------------------------|-----------------------------|-------------|
| الأفة   | انحراف النصف                                  | حركة جدار الصدر          | الاهتزازات الصوتية | ملاحظة القرع      | اصوات التنفس     | اصوات إضافية                                      | اصوات الصوت                         | انحراف القلب للجهة المعاكسة | انصباب جنبى |
| التصلد  | لا يوجد                                       | تضعف فوق الجهة المصابة   | تزداد أو طبيعية    | أصمية             | قصية             | قرقرة   | تزداد مع التثاقب على الحافة العلوية | لا يوجد                     | انصباب جنبى |
| الريح الصدرية   | انحراف الرغامى للجانب المعاكس إذا كانت متوترة | تتناقص فوق الجهة المصابة | غائبة              | وضاحة (طليبة)     | غائبة أو متناقصة | غائبة   | غائبة، قد نجد احتكاكات              | انحراف القلب للجهة المعاكسة | انصباب جنبى |
| انخفاض الرئة  | انحراف لنفس الجهة                             | تتناقص فوق الجهة المصابة | متبدلة             | أصمية             | غائبة أو خافتة   | قد نسمع قرقعة                                     | غائبة                               | انحراف القلب للجهة المعاكسة | انصباب جنبى |
| تشنج قصبي   | لا يوجد                                       | تتناقص بشكل متناظر       | طبيعية أو متناقصة  | طبيعية أو متناقصة | حويصلية قصية     | وريز  | طبيعية أو متناقصة                   | انحراف القلب للجهة المعاكسة | انصباب جنبى |
| تليف خلالي  | لا يوجد                                       | تتناقص بشكل متناظر       | طبيعية أو مزدادة   | طبيعية            | حويصلية قصية     | قرقرعات نهاية الشهيق، لا تتأثر بالسعال أو الوضعية | طبيعية                              | انحراف القلب للجهة المعاكسة | انصباب جنبى |

التنفسية القصصية الحويصلية إلى تشارك من النمطين وتسمع فوق الطرق التنفسية ذات الحجم المتوسط. تتميز الأصوات القصصية بمكون شهيق أطول. في حين أن الأصوات الحويصلية تملك مكوناً زفيرياً أطول وتكون أكثر نعومة. يعتبر سماع الأصوات التنفسية القصصية والقصصية الحويصلية في محيط الرئتين أمراً شاذاً وقد ينجم عن تصلد مستوطن. وفي حالة وجود التصلد. يكون هنالك تزايد في نقل أصوات الصوت (الذي يسمى الهمهمة بالهمس whispered pectoriloquy)، بالإضافة إلى الثغائية egophony (الذي يكون فيها الحرف e يسمع كأنه a فوق منطقة التصلد. ويقارن أحياناً بثغاء الفم).

تتضمن الأصوات الشاذة أو الإضافية كلاً من القرقة crackles والوزيز wheezes والاحتكاكات rubs. يمكن للقرقة أن تكون قعقة خشنة أو أصوات ناعمة. غالباً ما تكون القرقة الخشنة ناجمة عن وجود المخاط في الطرق الهوائية أو عن انفتاح الطرق الهوائية ذات الحجم الكبير والمتوسط. في حين أن القرقة الناعمة الناجمة أثناء الشهيق بانفتاح الأسناخ المنخفضة تكون أكثر شيوعاً في القاعدتين وتسمع في وذمة الرئة والتليف الخلالي. إضافة لسماعها بشكل طبيعي عند المرضى المسنين أثناء الشهيق العميق. يشير الوزيز إلى صوت ذو لحن أعلى، وعندما يكون موضعاً يشير إلى انسداد طريق هوائي كبير. في حين أن الوزيز المرافق لمرضى الربو أو قصور القلب الاحتقاني يكون ذو لحن أخفض ويسمع عادة بشكل منتشر على كامل الساحتين الرئويتين. يمكن سماع الوزيز الموضع أيضاً في حالات مثل الصمة الرئوية وانسداد قصبة بوزم واستسقاء جسم أجنبي. تشير الاحتكاكات rub إلى صوت جنبي ينجم عن احتكاك وريقتي الجنب المصابتين بالالتهاب مع بعضهما. وقد تم وصفه بأنه صوت احتكاك قطعيتين من الجلد مع بعضهما. غالباً ما تكون الاحتكاكات سريعة الزوال وتعتمد على حجم السائل في جوف الجنب. غالباً ما يتطور ألم صدري جنبي مع احتكاكات جنبية بعد بزل جنب كبير المقدار. يمكن سماع صوت سحق متواقت مع الدورة القلبية (يسمى صوت سحق Hamman) لدى مرضى استرواح المنصف pneumomediastinum. إن الغياب الكامل للأصوات التنفسية في إحدى الجانبين يجب أن يدفع الفاحص للتفكير بالربح الصدرية pneumothorax أو استسقاء الصدر hydrothorax أو تدمي الصدر hemothorax. أو بانسداد قصبة رئيضية، أو بغياب جراحي أو خلقي للرئة. تظهر العناصر الرئيسية للفحص السريري المتكامل للصدر في الجدول 14-1. كما أن موجودات الفحص الحكمي المرافقة للاضطرابات الرئوية المتعددة تظهر في الجدول 14-2.

إلى زيادة الجهد المبذول للتنفس. وتشير عدم قدرة المريض على التكلم بجمل كاملة إلى وجود انسداد شديد في الطريق الهوائية أو ضعف عضلي عصبي. ويجب أن يستمع الطبيب إلى السعال خلال الحصول على القصة المرضية وإجراء الفحص السريري. كما يجب أن يقوم بملاحظة قوة السعال لأن ذلك يمكن أن يشير إلى ضعف في العضلات التنفسية أو آفة رئوية انسدادية شديدة. يجب أن يتمدد القفص الصدري بشكل متناظر أثناء الشهيق. كما يجب ملاحظة شكل القفص الصدري. ونلاحظ ازدياد في القطر الأمامي الخلفي في الآفة الرئوية الانسدادية. ويمكن أن يؤدي كل من الحذب الجنفي الشديد kyphoscoliosis والصدر الزورقي pectus excavatum والتهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis والبدانة المفرطة إلى حدوث آفة حاصرة للتهوية نتيجة لتشوّه وتقييد حجم جوف الصدر.

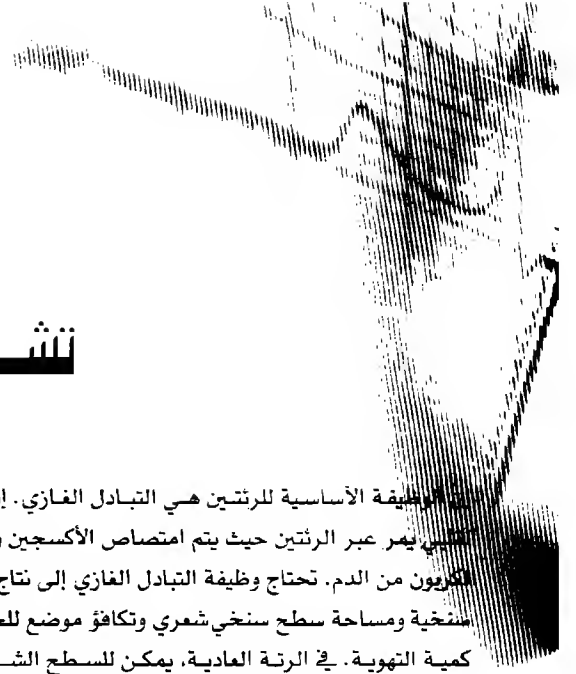
يتم إجراء جس الصدر عادة في البدء بجس العضلات التنفسية الإضافية في رقبة المريض وهي العضلة الأخمعية scalene والقترائية sternocleidomastoid. حيث أن ضخامة وتقلص هذه العضلات تشير إلى زيادة الجهد التنفسي. ويجب جس الرغامى التي يجب أن تتوضع على الخط المتوسط للرقبة. ويشير انحراف الرغامى إلى آفة وحيدة الجانب. يجب ملاحظة كتل العنق. يقوم الطبيب بوضع كلتا يديه على النصف السفلي من الوجه الخلفي للصدر لدى المريض مع كون الإبهامين متلامسين والأصابع منتشرة، وتبقى اليدين في مكانهما أثناء الطلب من المريض أن يأخذ عدد من مرات الشهيق العميق. يتم فصل الإبهامين قليلاً وتحريك اليدين قليلاً بشكل متناظر أثناء شهيق المريض. تشير الاهتزازات الصوتية fremitus إلى اهتزاز ضعيف يتم الشعور به أفضل ما يكون عند وضع حافة اليد مقابل جدار الصدر لدى المريض أثناء تكلمه. تزداد الاهتزازات لدى مرضى التصلد المستوطن في حين تتناقص فوق منطقة انصباب جنبي. بعد ذلك يجب قرع صدر المريض. يجب ملاحظة مستوى الحجاب على كل جانب. ويجب مقارنة نتائج القرع بين الجانبين بدءاً من القمة مع التحرك نزولاً للأسفل بما فيه الوجهين الخلفيين والأماميين والجانبين. يمكن أن يؤدي كل من الانصباب الجنبي أو التصلد أو كتلة ما أو ارتفاع الحجاب إلى إنتاج أصمية dullness بالقرع، في حين أن فرط الوضاعة hyperresonance قد ينجم عن ربح صدرية أو فرط تهوية.

يتم إجراء إصغاء الرئتين من أجل تقييم نوعية الأصوات التنفسية وكشف وجود أصوات زائدة (إضافية) لا تسمع في الرئتين الطبيعيتين. تملك الأصوات التنفسية الطبيعية نمطين من النوعية، حويصلية vesicular وقصصية bronchial. تسمع الأصوات القصصية فوق الطرق الهوائية المركزية وتكون أعلى وأخشن من الأصوات التنفسية الحويصلية التي تسمع في محيط وقاعدتي الرئتين. وتشير الأصوات



## اعترافات

# تنشيرية وفيزيولوجية



الآلية المسيطرة في حركة الغاز. تكون الخلايا المبطنة للأسناخ مسطحة غالباً (الخلايا الرئوية من النمط I) وتتوضع على غشاء قاعدي رقيق جداً يسمح بالانتشار السريع للغاز من وإلى الوعاء الشعري المجاور. في حين تكون الخلايا الرئوية من النمط II (التي تشكل 5% من الخلايا المبطنة للأسناخ) مدورة وتفرز السورفاكتانت (العامل السطحي) وهو بروتين شمعي معقد يغطي سطح الأسناخ ويقلل من التوتر السطحي، وبالتالي يؤدي إلى ثبات واستقرار الأسناخ ضد الانخماص بالحجوم المنخفضة. تكون الخلايا من النمط II قادرة على التكاثف والترميم. وكذلك تكون طلائع الخلايا من النمط I.

### الأوعية الدموية:

تملك الرئتين دوراً مزدوجاً. ينشأ الدوران القسبي من الأهر ويقوم تحت الضغط الدموي الجهاز بتأمين جريان المواد المغذية إلى البنى الرئوية قبل الأسناخ. إن حوالي ثلث الجريان الوريدي الخارج من الدوران القسبي يعود ليدخل عبر الأوردة القصبية إلى الجانب الأيمن من القلب، بشكل مشابه للأعضاء الأخرى المرواة بالدوران الجهاز. وينزح القسم المتبقي من الدوران القسبي إلى داخل الأوردة الرئوية، التي تصب في الأذينة اليسرى، لشكل جزءاً من التحويلة الطبيعية التشريحية آيمن - آيسر.

يشكل الدوران الرئوي حلقة منخفضة المقاومة تتلقى كامل الناتج القلبي من البطين القلبي الأيمن. إن ضغط الشريان الرئوي والمقاومة الوعائية الرئوية تكون حوالي ثلث مثيلاتها في الدوران الجهاز. وتكون الشرايين والشريينات الرئوية رقيقة الجدار وتملك مقداراً أقل من العضلات الملساء مقارنة مع الشرايين الجهازية. تقوم هذه الشرايين بمراقبة الشجرة القصبية من أجل تروية الشدافات القصبية الرئوية. وعند مستوى الأفتية السنخية، تنتهي الشريينات الرئوية بشبكة من الشعيرات التي تشكل صفيحة من الدم تحيط بالأسناخ وتؤمن مساحة السطح الهائلة الضرورية للتبادل الغازي. يعود الدم إلى القلب عبر الأوردة الرئوية التي تسير بين الفصوص الرئوية لتندمج مشكلة أربع أوردة رئوية رئيسية، وتتفرغ ضمن الأذينة اليسرى.

### من الناحية الفيزيولوجية:

#### التهوية:

التهوية ventilation هي حركة الهواء الداخل والخارج من الرئتين. يتم تحديد حجم الهواء في الرئتين بواسطة التوازن بين القوة المرنة الدافعة للخارج للقفص الصدري والارتداد المرن الجاذب للداخل للرئتين. خلال عملية الشهيق inspiration، يؤدي تقلص العضلات للعضلات التنفسية

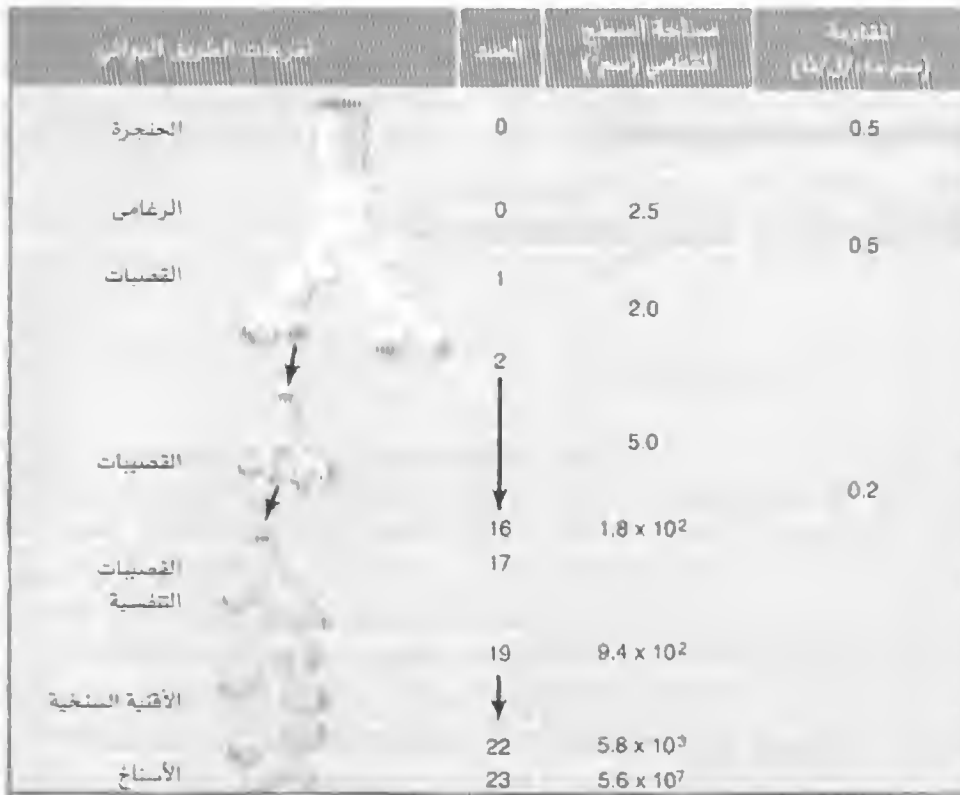
الوظيفة الأساسية للرئتين هي التبادل الغازي. إذ أن كامل الناتج القلبي يمر عبر الرئتين حيث يتم امتصاص الأكسجين وإزالة ثاني أكسيد الكربون من الدم. تحتاج وظيفة التبادل الغازي إلى ناتج قلبي كافٍ وتهوية منخبة ومساحة سطح سنخي شعري وتكافؤ موضع للجريان الدموي مع كمية التهوية. في الرئة العادية، يمكن للسطح الشعري السنخي أن يتضاعف من 50 م<sup>2</sup> إلى 100 م<sup>2</sup> عبر تجنيد الأسناخ والشعيرات المغلفة. يمكن للآفة الرئوية أن تصيب التهوية أو جريان الدم الرئوي أو مساحة السطح السنخي الشعري وتؤدي عادة إلى إنقاص قدرة الرئتين على مجارة الجريان الدموي الرئوي مع كمية التهوية. تؤدي هذه التبدلات إلى إضعاف قدرة الرئتين على تأمين حاجة الجسم من التبادل الغازي.

### من الناحية التشريحية:

#### الطريق الهوائي:

يمر هواء الشهيق عبر الأنف nose والبلعوم pharynx (حيث يتم تدفئته وترطيبه وفلترته من الجزيئات ذات القطر الأكبر من 10 ميك. كما تتم إزالة الغازات المنحلة). يتم الدخول إلى الرغامى trachea عبر الحنجرة larynx (التي تفتح أثناء التنفس وتغلق وتتغطى بلسان المزمار epiglottis أثناء البلع ومناورة فالسافا).

يتم الحفاظ على الرغامى (ذات القطر 10-12 مم) مفتوحة بواسطة حلقات غضروفية بشكل حرف U غير مكتملة أمامية. وتتفرع الرغامى إلى قسبتين رئيسيتين عند مستوى الاتصال القصي الرهابي sternomanubrial. وتتميز القصبة bronchus الرئيسية اليمنى بأنها تملك زاوية حادة أقل من اليسرى. وبالتالي غالباً ما يتم استنشاق الأجسام الأجنبية إلى داخل الرئة اليمنى. يتم دعم الطرق الهوائية الرئيسية الكبيرة بواسطة حلقات غضروفية محيطة وتستمر حتى التفرع. حيث تغيب هذه الغضاريف في الطرق الهوائية الأصغر. تعتبر هذه الفروع القصبية طرق هوائية ناقلة فقط ولا تساهم في عملية التبادل الغازي. وعند مستوى القرع الثامن عشر تقريباً، تصبح الطرق الهوائية قصيبات تنفسية وتحتوي على أعداد متزايدة من الأكياس السنخية. وتستمر هذه القصيبات بالانقسام، حيث تصبح قتيبات سنخية، والتي تنتهي في النهاية بالأسناخ alveoli (الشكل 15-1). يحدث التبادل الغازي في الفروع من القصيبات التنفسية وحتى الأسناخ. وتسمى هذه المنطقة بالمنطقة التنفسية. وبعد الفرع العاشر، تزداد مساحة السطح المقطعي الكلية للطرق الهوائية بسرعة وتتناقص المقاومة لجريان الهواء. يكون جريان الهواء صفيحي حتى الوصول إلى المنطقة التنفسية، حيث يبدأ الجريان الأنبوبي ويصبح الانتشار هو



الشكل 1-15: تفرع الطرق الهوائية وتسمياتها. تزداد مساحة السطح المقطعي بشكل كبير باتجاه الطرق الهوائية الصغيرة المحيطة.

إلى تجنيده للعضلات الإضافية أثناء الشهيق) إلى تقلص العضلات البطنية خلال الزفير من أجل إنتاج ضغط على الحجاب المنبسط. والذي بدوره يزيد الضغط داخل الصدر محدثاً الزفير القسري. يجب على العضلات التنفسية أن تتغلب على كل من القوى المرنة والمقاومة. إن الموازنة بين القوى المرنة لجدار الصدر (القوة الدافعة نحو الخارج) والرئتين (القوة الجاذبة للداخل) هي التي تحدد حجم الرئة أثناء الراحة في نهاية الزفير المنفصل، أو ما يسمى السعة المتبقية الوظيفية (functional residual capacity) FRC. يجب على الـ FRC أن تكون أقل من 50% من السعة الرئوية الكلية (total lung capacity) TLC، والتي هي المقدار الكلي للهواء الذي يمكن للرئة استيعابه. يتم قياس المرونة عادة بواسطة وظيفتها المعاكسة (المطاوعة Compliance). وتشير المطاوعة إلى التبدل في حجم الرئة الناجم عن تبدل معطى في الضغط عبر الرئة. في الرئتين الطبيعيين وبالنسبة للـ FRC، تكون هنالك حاجة إلى ضغط 1 سم ماء من أجل نفخ الرئتين 200 مل. وبالتالي فإن المطاوعة هي 200 مل/سم ماء. وتتنخفض مع زيادة حجم الرئتين نحو الـ TLC. تتخفض المطاوعة في آفات مثل التليف الرئوي أو وذمة الرئة، التي تقيد تمدد الحجم الرئوي. في حين تزداد المطاوعة في النفاخ الرئوي بسبب فقدان الارتداد المرن (الشكل 1-15). عندما تتخفض المطاوعة، يزداد الجهد المبذول للتنفس، وذلك بسبب زيادة الضغط المطلوب من أجل نفخ الرئتين. وفي آفات مثل النفاخ الرئوي التي تزداد فيها المطاوعة، يزداد الجهد المبذول للتنفس أيضاً أثناء الشهيق نتيجة لفقدان الميزة الميكانيكية من فرط التهوية وتسطح الحجاب، كذلك خلال الزفير بسبب أن تناقص الارتداد المرن للرئتين يبرز الحاجة لتقلص عضلي فعال من أجل إفراغ الرئتين تحضيراً للحركة التنفسية التالية. ولدى مرضى الآفة الرئوية السادة

إلى زيادة الحجم داخل الصدر وإنتاج ضغط أقل من الضغط الجوي في الجوف الجنبي والأسناخ. يدخل الهواء إلى الرئتين ومع ممال الضغط بين الضغط الجوي والضغط داخل جوف الصدر. يكون الزفير exhalation منفعلاً في الرئة الطبيعية ويبدأ عندما تسترخي العضلات التنفسية. يؤدي الارتداد المرن الداخلي إلى عودة الرئتين إلى حجمهم الطبيعي بشكل فعال. حيث يتساوى الضغط السنخي والضغط المحيطي. ومع التقلص الفعال للعضلات الزفيرية، يمكن للضغط السنخي أن يزداد متجاوزاً الضغط المحيطي، مما يؤدي إلى إفراغ المزيد من الحجم من الرئة. وفي حالات مرضية مثل النفاخ الرئوي، ينخفض الارتداد المرن للرئتين بشكل كبير. وبالتالي تبرز الحاجة إلى تقلص فعال للعضلات الزفيرية من أجل تأمين الإفراغ الكافي للهواء من الرئتين بحيث يسمح بالتهوية يعتبر الحجاب الحاجز هو العضلة التنفسية الأساسية. ويساهم ما يسمى بالعضلات الإضافية للتنفس (وهي العضلات الوربية والقترائية والأخعية والعضلات البطنية) بالقليل من الجهد في الحالة الطبيعية. أثناء الراحة، يكون الحجاب بشكل القبة، متقوساً نحو جوف الصدر. خلال تقلصه يصبح الحجاب مسطحاً، بحيث يؤدي إلى زيادة الحجم الصدري وتمدد جدار البطن. وعندما تكون الرئتين بحالة تهوية مفرطة بسبب احتجاز الغاز الناجم عن النفاخ الرئوي أو الربو (آفات رئوية سادة)، يصبح الحجاب مسطحاً أو ينقلب في نهاية الزفير ولا يؤدي تقلصه إلى إحداث التغير المطلوب في حجم الصدر. في هذه الحالة تقوم العضلات التنفسية الإضافية (وهي القترائية والأخعية) بتقلص وترفع جدار الصدر الأمامي. ورغم أن ذلك يزيد من الحجم داخل جوف الصدر، إلا أن هذه الزيادة تكون أقل كثيراً من تلك الناجمة عن الحجاب الطبيعي. وبالتالي فإن تأثيراتها على حركة الهواء تكون منخفضة أيضاً. إن الداء الرئوي الانسدادي يحتاج (بالإضافة

لناتج طرح الـ VA من الـ VD. إن مجموع التهوية السنخية وتهوية المسافة الميتة خلال التنفس الكامل هو الحجم الكلي (tidal volume) VT. إن القسم من الـ VT الذي هو VD يتبدل مع تغير الحجم الكلي. وبالرغم من أن الـ VD يزداد قليلاً في مرات التنفس الأكبر بسبب الشد على القصبات، إلا أن الزيادة تكون أقل من الزيادة في الـ VA. يؤدي التنفس البطيء العميق إلى حجم سنخي أكبر وبالتالي تبادل غازي أكبر من التنفس السريع السطحي مع نفس الحجم من الهواء في الدقيقة. أو التهوية الدقيقة. تبلغ المسافة الميتة في وضعية الجلوس أثناء التنفس الهادئ حوالي 1 مل/كغ من وزن الجسم المثالي.

لا يكون توزيع التهوية في الرئتين متساوياً. حيث أن القسم الأعظم من التهوية يكون في القاعدتين والقسم الأقل يكون في القمة بوضعية الوقوف. ينطبق نفس الأمر على تروية الرئة. وهذا التطابق بين التهوية والتروية يؤمن أفضل الظروف للتبادل الغازي.

### تنظيم التهوية:

تعتبر التهوية آلية استقرار بدئية قصيرة الأمد تقوم بالحفاظ على مستوى طبيعي لدرجة pH الدم. وهذه الدرجة هي العامل الأقوى في تنظيم التهوية. ويتم تحقيق ذلك عبر طرح أو احتباس الـ CO<sub>2</sub>. يتناسب الضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون Pco<sub>2</sub> في الدم عكسياً مع التهوية الدقيقة. ويشكل نقص الأكسجة العامل الثاني الأقوى في توجيه التهوية. يتم الحفاظ على أكسجة كافية pH عبر جهاز التنظيم التنفسي، والذي يتألف من مراكز تنظيم تنفسية عصبية، ومشعرات حساسة للتنفس. ومؤثرات تنفسية.

### مراكز السيطرة التنفسية:

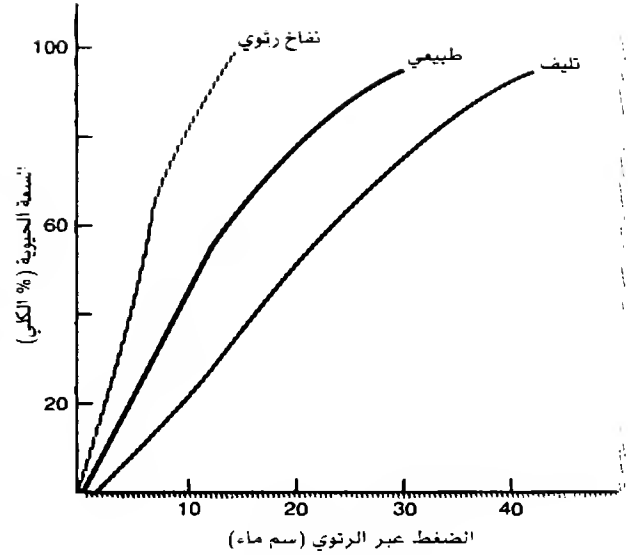
تتوضع السيطرة العصبية على ذاتية التنفس ضمن جذع الدماغ. وبشكل رئيسي في التشكلات الشبكية البصلية. تتلقى البصلة الناتج من الجسر، الذي يمكن أن يعدل أو يبدل قليلاً من نظم التنفس. تنشأ التهوية العفوية في قشر الدماغ ويمكن أن تهيمن على السيطرة الذاتية للتهوية.

### المؤثرات التنفسية:

تتضمن عضلات التنفس كلاً من الحجاب الحاجز وعضلات إضافية. كما ذكرنا سابقاً. ومن أجل تحقيق تهوية مؤثرة وفعالة. يجب على هذه العضلات أن تتعاون وتتسجم تحت سيطرة مركز السيطرة التنفسية عبر العصب الحجابي والأعصاب الوربية والقحفية والرقبية.

### المشعرات الحساسة للتنفس:

هنالك نمطين من المستقبلات التنفسية هما المستقبلات الكيميائية والمستقبلات الميكانيكية. تقوم المستقبلات الكيميائية المركزية والمحيطية بكشف التبدلات في pH و Pco<sub>2</sub> والضغط الجزئي للأكسجين (Po<sub>2</sub>). تتوضع المستقبلات الكيميائية المركزية ضمن البصلة وتستجيب بسرعة للتبدلات في تركيز شاردة الهيدروجين و Pco<sub>2</sub> عبر تحريض أو تثبيط التهوية من أجل المحافظة على pH الدم ضمن المجال الطبيعي. كذلك تستجيب المستقبلات الكيميائية المحيطية لتركيز شاردة الهيدروجين والـ Pco<sub>2</sub>. لكنها تكون أكثر حساسية للتبدلات في الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (PaO<sub>2</sub>). وبالمقارنة مع استجابة



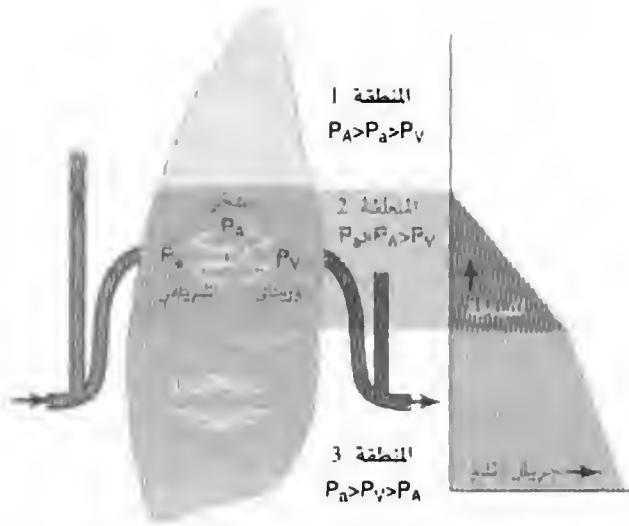
الشكل 15-2: منحنيات المطاوعة لدى أشخاص طبيعيين ومرضى مصابين بالنفخ الرئوي والتليف الرئوي. وتؤدي الحاجة إلى ارتفاع في الضغط عبر الرئتين من أجل الوصول إلى حجم رئوي معطى إلى زيادة الجهد المبذول للتنفس.

أو الحاصرة الشديدة، قد يكون الجهد التنفسي مساهماً أساسياً في معدل الاستقلاب أثناء الراحة. ففي الحالات الشديدة، يمكن أن تؤدي هذه الزيادة في استهلاك الطاقة إلى فقدان وزن يسمى باسم الدنف الرئوي pulmonary cachexia. وفي الرئتين الطبيعيتين، يستهلك الجهد التنفسي 4-5% فقط من مقدار الحريرات المحروقة الكلي. في حين أن هذا الجهد في الآفة الرئوية الشديدة يمكن أن يستهلك حوالي 30% من استهلاك الأكسجين الكلي في الجسم. وضمن هذه الظروف الشديدة، يمكن أن تنخفض التهوية الدقيقة ويزداد الضغط الجزئي لغاز ثاني أكسيد الكربون الشرياني (PaCO<sub>2</sub>) كاستجابة من الجسم بقصد إنقاص استهلاك الطاقة خلال التنفس.

تتناسب مقاومة الطريق الهوائي بشكل عكسي مع مساحة السطح المقطعي الكلية للطرق الهوائية. وتكون المقاومة الطبيعية موجودة ضمن المجال 1-2 سم ماء/ل/ثانية. وبالرغم من أن الطرق الهوائية المحيطية تكون ضيقة، إلا أن مساحة سطحها المقطعي الكلية تكون كبيرة، وبالتالي تكون المقاومة لجريان الهواء في هذا المستوى من الشجرة الرغامية القصية منخفضة. تتناقص مقاومة الطريق الهوائي مع زيادة حجم الرئة بسبب زيادة قطر الطريق الهوائي الناجمة عن زيادة مجال جدران الطريق الهوائي حسب النسيج الرئوي. وتتضمن أسباب زيادة مقاومة الطريق الهوائي كلاً من انسداد الطريق الهوائي بالمخاط الداخلي أو سدادة مخاطية، أو بسبب تقلص العضلات الملصق للطريق الهوائي (تشنج قسبي). أو الضغط الحركي لزفير قسري.

لا يكون جميع الهواء الداخل إلى الرئتين على تماس مع وحدات التبادل الغازي. ويعرف القسم من هواء شهيق ما الذي يملأ المسافة التنفسية بأنه الحجم السنخي VA (alveolar volume). في حين أن القسم المتبقي ضمن الطرق الهوائية الناقلة يسمى حجم المسافة الميتة VD (dead space volume). وفي نهاية الزفير، يكون الـ VD حاوياً على الغاز السنخي الزفيري تمت مبادلاته مع الدم الشعري الرئوي، وبالتالي يكون حجم الهواء الطراز الذي يصل الأنساخ في الشهيق التالي مساوياً

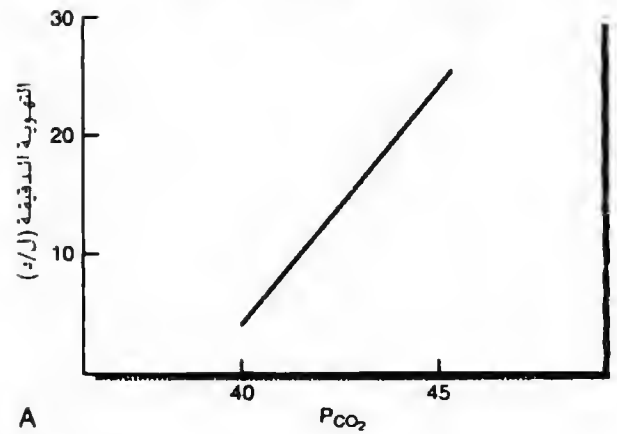




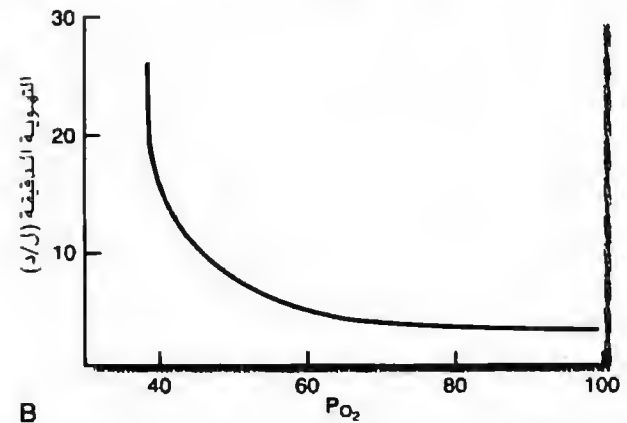
الشكل 4-15: تقسيم مناطق للجريان الدموي في الرئة. وبسبب العلاقة المتبادلة بين الضغط السنخي والوعائي. تتلقى قاعدة الرئة القسم الأكبر من الجريان (راجع النص للتفسير).

في عام 1964، اقترح West نظاماً من الجريان الدموي ضمن الرئتين يقسم الرئة إلى ثلاث مناطق، تتحدد بالعلاقة بين الضغط الوعائي الرئوي والضغط السنخي (الشكل 4-15). تعرف المنطقة 1 بأنها منطقة من الرئتين يتجاوز فيها الضغط السنخي ضغط الشريان الرئوي، وبالتالي يثبط الإرواء. وتميل حالة المنطقة 1 لأن تحدث في الأقسام الأكثر علوية من الرئتين في حالات مثل الصدمة (حيث ينخفض الضغط الشرياني الرئوي إلى أقل من الضغط السنخي) أو في حالة التهوية بالضغط الإيجابي (حيث يرتفع الضغط السنخي أعلى من ضغط الشريان الرئوي). هذه المنطقة المهواة لكن غير المرواة من الرئة تسمى المسافة الميتة الفيزيولوجية أو السنخية. وحسب حجمها يمكن أن تزيد بشكل واضح من التهوية الدقيقة المطلوبة لإزالة  $CO_2$  من الدم. تحدث حالات المنطقة 2 عندما يكون ضغط الشريان الرئوي أعلى من الضغط السنخي مع كون الضغط السنخي أعلى من الضغط الوريدي الرئوي. وفي هذه المنطقة 2، يقوم الضغط السكوني الذي يوجه الجريان الدموي هو ناتج الفرق بين ضغط الشريان الرئوي والضغط السنخي. في المنطقة 3، يتجاوز الضغط الوريدي الرئوي الضغط السنخي ويتحدد جريان الدم بالاختلاف الضغطي الشرياني - الوريدي.

في حالات زيادة الحاجة للأكسجين، يزداد النتاج القلبي وتنخفض المقاومة الوعائية الرئوية بشكل واضح عن طريق إعادة تجنيد واستخدام الأوعية غير المرواة سابقاً، مما يزيد من مساحة السطح المقطعي الوعائي الكلي. يسمح ذلك بزيادة جريان الدم بشكل واضح مع زيادة بسيطة نسبياً في ضغط الشريان الرئوي. تكون العلاقة بين الحجم الرئوي والمقاومة الوعائية المحيطية من الشكل U. ففي الحجم المنخفضة، تنخفض المقاومة الوعائية مع زيادة الحجم بسبب تمطط الأوعية مع التسيج الرئوي، لكن في الحجم الرئوي العالية، ترتفع المقاومة ثانية مع انضغاط الشعريات بسبب زيادة الحجم السنخي.



A



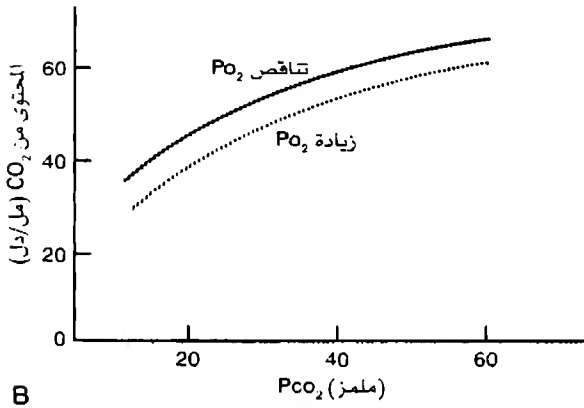
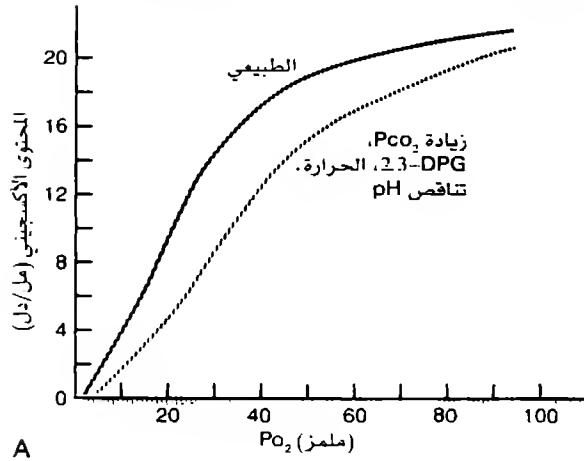
B

الشكل 3-15: يؤدي ارتفاع  $PCO_2$  إلى زيادة خطية في التهوية الدقيقة (A) في حين أن استجابة التهوية لتقص أكسجة الدم (B) أقل حساسية وتصبح واضحة سريرياً فقط عندما ينخفض  $PO_2$  بشكل واضح.

التهوية بشكل خطي للـ  $PaCO_2$ ، تكون الاستجابة للتبدلات في  $PaO_2$  ضمن الحدود الدنيا حتى ينخفض الـ  $PaO_2$  إلى أقل من 60 ملمز. وتحت هذه العتبة، تصبح هنالك علاقة شديدة الانحدار بين الـ  $PaO_2$  والتهوية، كما يظهر في الشكل 3-15. إن منحنى  $PaO_2$  مقابل التهوية هو صورة عكسية تماماً لمنحنى انفصال الأكسجين مقابل الخضاب. تقوم المستقبلات الميكانيكية في جدار الصدر والطرق الهوائية بتوسط معدل وعمق التنفس استجابة للتمطط. تتوضع المستقبلات J ضمن المناطق جانب الشعيرة juxtacapillary في محيط الرئتين وتحرض التهوية استجابة للاحتقان الوعائي الرئوي. هنالك أيضاً مستقبلات لتخريش الطرق الهوائية تستجيب للمحرضات الفيزيائية والكيميائية.

## الإرواء:

يتلقى السرير الوعائي الرئوي كامل النتاج من البطين الأيمن. وحيث أن الدوران الرئوي هو جهاز منخفض الضغط، لذلك فإنه يتأثر بالجاذبية، حيث يذهب القسم الأعظم من الجريان الدموي إلى الأقسام السفلية المتدلية من الرئتين. يزداد الضغط السكوني من قمة الرئة وحتى أسفلها. ويبقى الضغط السنخي (بافتراض أن الطرق الهوائية مفتوحة) ثابتاً نسبياً على كامل أقسام الرئة. وتعتبر العلاقة بين الضغط السنخي والوعائي الرئوي هي التي تحدد بشكل كبير جريان الدم في الرئة الطبيعية.



الشكل 15-5: (A) منحنى انفكك (افتراق) الأكسجين-الخضاب. يتم حمل الحجم من الأكسجين مرتبطاً مع الخضاب الدموي. وتظهر العوامل المختلفة التي تنقص من ميل الخضاب للـ  $O_2$ . وهناك تبدلات معاكسة تزيد ميل الخضاب للـ  $O_2$  تحرف المنحنى نحو الأيسر. (B) منحنى انفكك الـ  $CO_2$  الذي هو أكثر خطية من منحنى الأكسجين ضمن المجال الفيزيولوجي. تؤدي زيادة الـ  $PO_2$  إلى انحراف المنحنى نحو الأيمن. مما يؤدي إلى تناقص المحتوى من الـ  $CO_2$  من أجل أي قيمة معطاة للـ  $PCO_2$  وبالتالي تسهل تحرير الـ  $CO_2$  ضمن الرئتين. ويؤدي الانحراف نحو الأيسر عند مستوى  $PO_2$  أخفض إلى تسهيل تحميل الـ  $CO_2$  في مستوى الأنسجة.  $DPG$  = ثنائي فوسفوغليسيرات.

### تباين (عدم تطابق) التهوية/الإرواء:

تتألف الرئة من وحدات ذات نسب مختلفة لمعدل التهوية/الإرواء ( $V/Q$ ) ضمنها. في الرئتين الطبيعيتين، يكون مجال نسب  $V/Q$  ضيقاً، ويتراوح بين 0.5-3.0. ومع تطور آفة رئوية، يتوسع هذا المجال، بحيث أن التطابق بين  $V$  و  $Q$  يحدث في عدد أقل من الوحدات. عدم التطابق هذا دون معاوضة سوف يؤدي إلى هبوط الـ  $PaO_2$  وارتفاع الـ  $Paco_2$ . وعند الأشخاص ذوي النشاط التنفسي الطبيعي وسعة التهوية الطبيعية، تؤدي زيادة الـ  $Paco_2$  إلى تحريض حدوث زيادة في التهوية الدقيقة، مما يؤدي إلى المحافظة على  $Paco_2$  و  $pH$  ضمن المجال الطبيعي، مع قليل جداً من التأثير على الـ  $PaO_2$ . وعندما يتم تجاوز القدرة على زيادة التهوية الدقيقة، يحدث كل من نقص أكسجة الدم hypoxemia وفرط كربنة الدم hypercarbia (الشكل 15-6). يعتبر عدم تطابق الـ  $V/Q$  هو السبب الأساسي لاضطراب التبادل الغازي ضمن الرئات المريضة.

يؤدي نقص الأكسجة السخية إلى تقبض موضعي في الشريينات التي تروى منطقة نقص الأكسجة (التقبض الوعائي الرئوي بنقص الأكسجة hypoxic pulmonary vasoconstriction)، مما يؤدي إلى خفض الجريان الدموي إلى المناطق ذات التهوية المنخفضة، وبالتالي يساعد في الحفاظ على تطابق التهوية-التروية ( $V/Q$ ) في رئة مهواة بشكل غير متجانس. وفي حالة نقص أكسجة الأسناخ المعقدة (كما هو الحال في المرتفعات) يؤدي تقبض الأوعية الشامل إلى فرط توتر رئوي. كذلك يؤدي كل من الحمض وزيادة المقوية الودية إلى درجات أخف من التقبض الوعائي. في حين أن هنالك وسائط تتج في السريير الوعائي الرئوي (مثل أكسيد النيتريك والبروستاسيكلين) يمكن أن تسبب توسع وعائياً موضعياً.

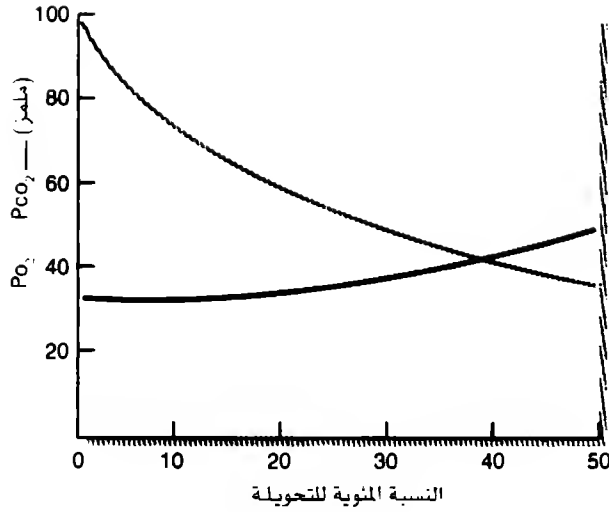
### التبادل الغازي:

يكون كل من الأكسجين و ثاني أكسيد الكربون منحلين بسهولة في البلازما، في حين أن الغازات الجوية الأخرى تتحل بدرجات أخف ولا تخضع لتبادل واضح عبر التداخل السخعي. إن قابلية انحلال الـ  $O_2$  و  $CO_2$  تسمح بالتوازن الكامل بين التراكيز السخية والبلاسمية خلال كل مرة تنفس. إن الغالبية العظمى من الأكسجين الموجود ضمن الدم يكون مرتبطاً مع الخضاب الدموي. مع وجود قسم صغير منحل يقاس بما يسمى  $Pao_2$ . يستطيع كل جزيء من الخضاب الدموي أن يحمل 4 جزيئات من الأكسجين. وفي الحالات العادية، عند  $Pao_2$  يساوي 150 ملمز، يكون الخضاب الدموي مشبعاً بشكل كامل. ولا تملك الزيادة في الـ  $Pao_2$  إلا القليل من التأثير على محتوى الأكسجين في الدم. يشير منحنى انفكك الأكسجين-الخضاب إلى مخطط للعلاقة بين  $Pao_2$  وإشباع الأكسجين. ويعكس شكله الارتباط التعاوني للأكسجين على الخضاب الدموي (الشكل 15-5). ويؤدي كل من تناقص درجة  $pH$  الدم وزيادة الحرارة وزيادة 2,3-ثنائي فوسفوغليسيرات وزيادة  $Paco_2$  إلى خفض ميل الخضاب نحو الأكسجين. الأمر الذي يسهل تفريغ الأكسجين ضمن الأنسجة. يرتبط أول أكسيد الكربون مع الخضاب بميل يتجاوز بـ 240 مرة ميل الأكسجين في نفس الموضع وكذلك يعزز الارتباط التعاوني. يؤدي ارتباط الخضاب الدموي بأول أكسيد الكربون إلى خفض محتوى الدم من الأكسجين عبر الإقلال من مقدار الأكسجين المرتبط مع الخضاب، لكنه لا يؤثر على الضغط الجزئي للأكسجين السخعي ( $Pao_2$ ). وبنفس الوقت ينقص من تحرير الأكسجين بعيداً ضمن الأنسجة عبر زيادة ميل الخضاب للأكسجين.

يرتبط ثاني أكسيد الكربون أيضاً مع الخضاب لكنه لا يظهر ارتباطاً تعاونياً، وبالتالي فإن مظهر منحنى انفكك الـ  $CO_2$  يكون أكثر خطية من منحنى انفكك الـ  $O_2$ . ويتحدد بالتأثير الكتلي للـ  $Pao_2$ . وضمن الرئة، يقوم الـ  $O_2$  بالحل محل الـ  $CO_2$  على الخضاب، في حين أنه ضمن الأنسجة يؤدي تحرير الـ  $O_2$  إلى السماح بتحميل الـ  $CO_2$ .

### شذوذات التبادل الغازي الرئوي:

يتم تحديد الضغوط الجزئية للأكسجين و ثاني أكسيد الكربون ضمن الدم الشرياني بواسطة درجة التوازن بين غاز الأسناخ والدم الشعري. وتعتمد درجة التوازن على أربع عوامل رئيسية، هي (1) تلاؤم التهوية مع الإرواء، (2) التهوية، (3) وجود تحويلة shunt، (4) الانتشار.



الشكل 7-15: تأثير التحويلة المتزايدة على Po2 و Pco2 الشرياني. تم الحفاظ على التهوية الدقيقة ثابتة في هذا المثال. ضمن الظروف المعتادة، سوف يؤدي نقص أكسجة الدم إلى زيادة التهوية الدقيقة وهبوط في الـ Pco2 مع زيادة التحويلة.

$$Qs/Qt = [Cc'O_2 - Cao_2] / [Cc'o_2 - Cvo_2]$$

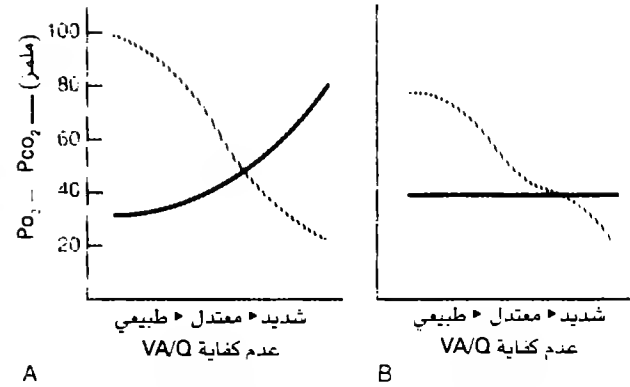
حيث أن Qs = جريان الدم في التحويلة، Qt = جريان الدم الكلي، Cc'O2 = المحتوى الأكسجيني في الشعريات الرئوية الانتهازية، Cvo2 = المحتوى الأكسجيني في الدم الوريدي المختلط.

### ضعف الانتشار:

في حالة الوظيفة القلبية الرئوية الطبيعية، يستغرق الدم فترة حوالي 0.75 ثانية في الشعريات الرئوية أثناء الراحة. وخلال الجهد العنيف، يمكن أن ينخفض هذا الزمن لحوالي 0.25 ثانية. وحيث أن 0.25 هي الزمن المطلوب فقط لحدوث التوازن بين الأكسجين في الدم وفي الأسناخ عبر الغشاء الشعري السنخي الرقيق، لذلك حتى ضمن هذه الظروف من الجهد العنيف لا يكون هنالك تناقص في تركيز الأكسجين في الشعريات الإنتهازية. إن زيادة مسافة الانتشار الناجمة عن ثخانة الغشاء السنخي الشعري تؤدي إلى حاجة الأكسجين للمزيد من الوقت لكي يتوازن بين الغاز السنخي والدم الشعري. الأمر الذي يؤدي إلى تناقص في الـ Pao2 أولاً أثناء الجهد ومن ثم في الحالات المتقدمة أثناء الراحة. نادراً ما يحدث نقص الأكسجة فقط لمجرد ضعف الانتشار. إن الشذوذات في سعة انتشار أول أكسيد الكربون المقاسة خلال اختبار وظيفة الرئة تعكس عدم تطابق V/Q أكثر منه ضعف انتشار.

### الأسباب غير الرئوية لنقص الأكسجة:

يمكن للـ Pao2 أن يتأثر بالضغط الجزئي في الدم الوريدي الجهازية المختلط (Pvo2) الداخل إلى الدوران الرئوي. ينخفض الـ Pvo2 عندما تصبح حاجة النسيج للأكسجين أعلى مما يتم تأمينه من الأكسجين. إن كلاً من عدم كفاية نتاج القلب أو نقص تركيز الخضاب أو نقص إشباع الخضاب بالـ O2 يؤدي إلى هبوط الـ Pvo2. إن تأثير



الشكل 15-6: (A) تأثير زيادة عدم تطابق التهوية / الإرواء على Po2 و Pco2 الشرياني عندما يكون كل من النتاج القلبي والتهوية الدقيقة ثابتين. (B) التبدل في تواترات الغاز عندما يسمح بزيادة التهوية. يمكن لزيادة التهوية أن يؤدي إلى الحفاظ على Pco2 طبيعي لكنه لا يسبب إلا تصحيح جزئي بالنسبة لنقص الأكسجة.

### نقص التهوية:

يعرف نقص التهوية hypoventilation بأنه تهوية غير كافية لمنع تجاوز Pco2 للحد الطبيعي. في هذه الحالة، يمكن أن يحدث نقص أكسجة عندما يبدأ الـ CO2 المتزايد في الأسناخ بالحلول محل الكمية الكافية من الـ O2. إن الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون السنخي (Paco2) يتناسب مباشرة مع التهوية الدقيقة وتشير معادلة الغاز السنخي إلى العلاقة العكسية بين Paco2 و Pao2:

$$Pao_2 = \{(PB - PH_2O) FIO_2\} - [Paco_2/R]$$

حيث PB هو الضغط الجوي، و PH2O هو الضغط الجزئي لبخار الماء، و FIO2 هو التركيز القسيمي للـ O2 الشهيق، والـ R هو نسبة التبادل التنفسي. ومع تناقص التهوية الدقيقة، يرتفع الـ Paco2 وينخفض الـ Pao2. إن نقص الأكسجة المحدث بنقص التهوية لدى مريض يتنفسون هواء الغرفة يمكن تدبيره بإعطاء معالجة معيضة بالأكسجين (أي زيادة FIO2).

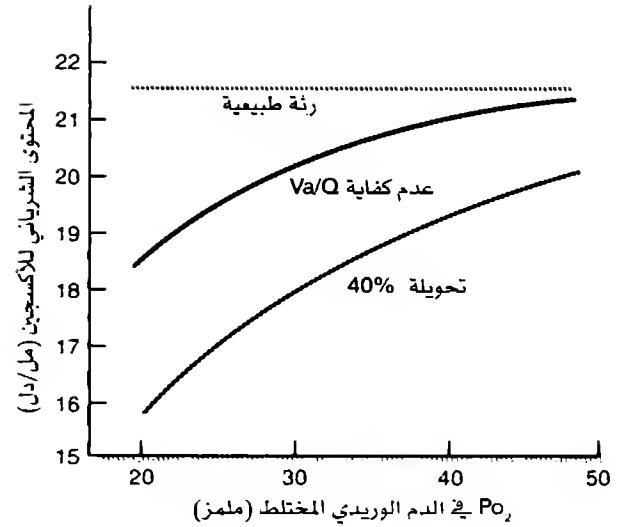
### التحويلة:

التحويلة هو جزء من الدم يمر من الجانب الأيمن للقلب إلى الجانب الأيسر دون أن تسنح له الفرصة لإحداث التبادل الغازي بين الأكسجين و ثاني أكسيد الكربون. تحدث التحويلة التشريحية عبر الفتحات الفشائية داخل الأجواف القلبية، وعبر التشوهات الشريانية الوريدية الرئوية، وعبر القسم الضئيل جداً من العمود الوريدي من الدوران القلبي والقصبي الذي يصب مباشرة في الأذينة اليسرى. وتحدث التحويلة الفيزيولوجية عندما يمر الدم الشعري الرئوي عبر وحدات رئوية غير مهواة وهو في الواقع نمط مفرط من عدم تطابق V/Q. تعتبر التحويلة هي المصدر الأكثر فعالية لنقص الأكسجة بسبب أن المحتوى الأكسجيني في دم التحويلة لا يتأثر بالزيادة في جزء الأكسجين الشهيق. وعندما تكون قيمة النتاج القلبي أقل بحوالي 50٪، تظهر التحويلة القليل جداً من التأثير على الـ Paco2 (الشكل 15-7).

يمكن حساب القسم من الدم الذي يمر ضمن التحويلة فقط عندما يكون FIO2 هو 100 ٪. حيث يحسب من المعادلة التالية:

### نمو وشيخوخة الرئة الطبيعية:

تنمو الرئة عن طريق تكاثر وتضاعف الأسناخ حتى عمر 8 سنوات، حيث تستمر بعده بالنمو عبر زيادة قطر الأسناخ حتى عمر 20 سنة. بعد ذلك، يتناقص كل من مساحة سطح الأسناخ الكلية والارتداد المرن لها بشكل متزايد مع تقدم العمر. وفي عمر الـ 80 سنة، تتناقص مساحة سطح الأسناخ بحوالي 30%. ويؤدي فقدان الارتداد المرن إلى زيادة الـ FRC. وعند المسنين، تميل الطرق الهوائية الصغيرة والأسناخ في المناطق السفلية من الرئة لأن تتخمس أثناء الزفير. مما يزيد من عدم تطابق الـ V/Q ويساهم في الارتفاع المتزايد في الاختلاف الأكسجيني السنخي - الشرياني المشاهد في الرئة الطبيعية مع تقدم العمر.



الشكل 15-8: تأثير تبدل الـ  $PO_2$  في الدم الوريدي المختلط ( $PvO_2$ ) على المحتوى الشرياني من الأكسجين ضمن ثلاث حالات مفترضة: رئة طبيعية، عدم تطابق شديد بين التهوية والإرواء ( $Va/Q$ )، ووجود تحويلة بحدود 40%. وفي كل حالة، يتنفس المريض 50% ويتم تبديل الـ  $PvO_2$  مع المحافظة على جميع المتغيرات الأخرى ثابتة.

تناقص الـ  $PvO_2$  على الـ  $Pao_2$  يكون ذو أهمية سريرية فقط لدى المرضى المصابين بأفة رئوية مستبطنة تسبب عدم تطابق  $V/Q$  أو تحويلة (الشكل 15-8). إن نقص الأكسجة الناجم عن تشارك آفة قلبية ورئوية يجب فهمه والتعامل معه حسب مساهمة كل آفة.

# التقنيات التشخيصية واساليباتها



## عمليات التصوير:

كما يستخدم أيضاً في تشخيص وتقييم الانضغاط الوعائي لدى مرضى التليف المنصفي (وهي آفة غير شائعة لكنها مميتة غالباً).

يمكن للتصوير المقطعي بقذف البوزيترون positron emission يمكنه مساعد في تشخيص سرطان الرئة وتحديد مرحلته. حيث يقوم بكشف الكتل الفعالة استقلابياً التي تكون أكبر من 1 سم قطراً والعقيدات المنصفية بحساسية مقبولة، لكنه لا يستطيع التمييز بين الالتهاب والخباثة. وهو أمر هام في المناطق التي تستوطن فيها الآفة الرئوية الفطرية. إن توافر هذه النمط من التصوير ما يزال محدوداً نوعاً ما، وما يزال استعماله السريري معرضاً للكثير من النقاش والجدل.

يعتبر تصوير الشرايين الرئوية الطريقة المثالية في تشخيص الصمة الرئوية والنشوهات الشريانية الوريدية. ويفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية في توثيق وتحديد موضع السائل في الصدر والمساعدة في إجراء بزل الصدر التشخيصي عندما يكون الانصباب صغيراً أو موضعاً. يستخدم التصوير الومضاني fluoroscopy في تقييم وظيفة الحجاب لدى المرضى المصابين بزلة تنفسية غير مفسرة، ويساعد في إجراء الخزعات عبر القصبات. إن تصوير مسح التهوية/الإرواء يفيد في تشخيص الصمة الرئوية. كما أن مسح الإرواء الكمي يسمح بالتنبؤ بالوظيفة الرئوية بعد الاستئصال.

## تقييم الوظيفة الرئوية:

### اختبار وظائف الرئة:

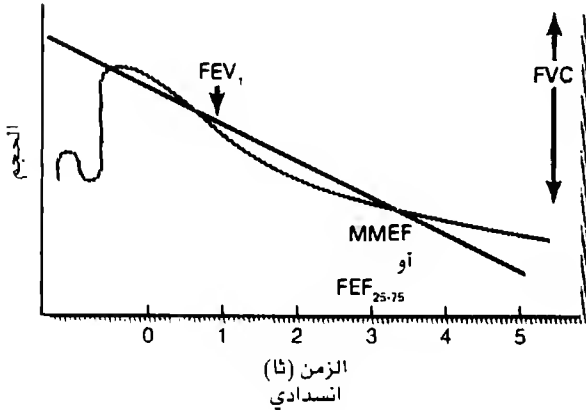
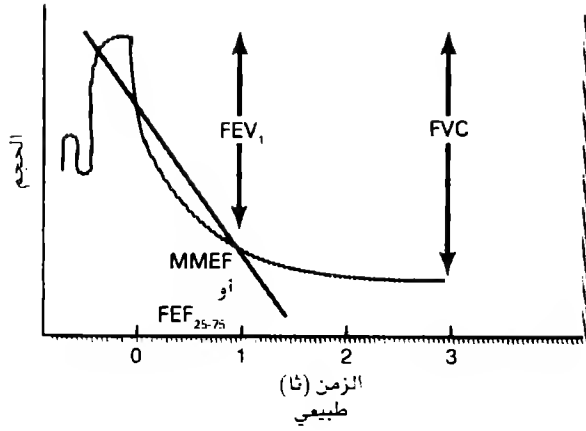
يقوم اختبار وظيفة الرئة الروتيني بتقييم أربع مساحات من الوظيفة الرئوية هي جريان الهواء (قياس التنفس spirometry)، وحجوم الرئة، والتبادل الغازي (سعة الانتشار diffusing capacity)، وآليات الرئة. ويحتاج التفسير الدقيق لنتائج اختبارات وظائف الرئة إلى معدلات قياسية شاهدة مناسبة. وتتضمن المتغيرات التي تؤثر على القيم الاعتيادية كلاً من العمر والجنس والطول والعرق وتركيز الخضاب. وهناك انحراف قياسي لهذه المتغيرات والمتغير حسب يوم يوم والمتغير حسب اختبار اختبار. هذا الانحراف القياسي المعياري يجب أخذه بعين الاعتبار عند تفسير مجموعة من اختبارات وظائف الرئة.

يقوم اختبار وظيفة الرئة بقسم الرئة إلى أربع حجومات وثلاث ساعات. وتتجم كل ساعة عن حاصر جمع اثنين أو أكثر من الحجومات (الشكل 16-1). يمكن قياس جميع الحجومات (عدا الحجم المتبقي) مباشرة بواسطة مقياس التنفس. ويؤدي قياس السعة الوظيفية المتبقية

تعتبر صورة الصدر الشعاعية البسيطة هي العملية التصويرية الأكثر شيوعاً والتي تستخدم عادة في البدء من أجل تقييم آفة صدرية. وتتضمن الوضعيات القياسية للصورة الشعاعية هنا الوضعية الخلفية الأمامية والجانبية. هذه الصور الشعاعية (التي تسمى الصور البسيطة) يمكن أن تظهر الشذوذات في العظم وبنى المنصف والبرانشيم الرئوي والطرق الهوائية والجنب. إن كلاً من وجود أو غياب الموجودات الشعاعية قد يكون ذو أهمية. يمكن لصورة الصدر الشعاعية أن تستبعد وجود بعض الشذوذات البنيوية. كما يمكن أن تظهر وجود شذوذات مثل الارتشاحات أو الآفة الخلالية أو الداء الوعائي أو الكتل أو انصبابات الجنب وتسمكه أو الآفة الرئوية الكهفية أو الضخامة القلبية أو بعض آفات الطريق الهوائي. وغالباً ما تكون صورة الصدر البسيطة بالمشاركة مع القصة والفحص السريري كافيين لتشخيص آفة صدرية. لكن في العديد من الحالات قد نحتاج إلى تقنيات تصويرية إضافية من أجل تمييز العملية المرضية بشكل أكثر وضوحاً.

يعطي التصوير الطبقي المحوسب معلومات أكثر من الصورة البسيطة عن طريق تحسين وضوحية الصورة وتحديد موضع الشذوذات بأبعادها الثلاثة وتمييز البنى الوعائية عن غيرها (عند استخدام مادة ظليلة داخل الأوعية). ويشكل التصوير الطبقي المحوسب الحلزوني spiral تحسناً إضافياً على هذه التقنية بحيث تصبح أسرع وتعطي مقاطع مستمرة عبر الصدر وتسمح للشعاعي بتمييز ثخانة المقاطع بالاعتماد على هدف التصوير. تتضمن الاستطابات الهامة للتصوير الطبقي المحوسب تقييم الكتل والعقيدات الرئوية. وتمييز تسمك الجنب عن السائل الجنب. وتحديد حجم القلب ووجود سائل أو سماكة تامورية. وتمييز أنماط الإصابة في الداء الرئوي الخلالي. وكشف وتمييز الكهوف. وتمييز العمليات الحاصلة داخل الأجواف مثل الأورام المخاطية أو السائل. وقياس امتداد وتوزع النفاخ الرئوي. وكشف وقياس الكتل وضخامات العقد في المنصف و(حديثاً) في تقييم الخثرة الدانية في الشرايين الرئوية. هنالك أنماط معينة من التكلس في العقيدات الرئوية (مثل قشرة الببضة أو تكلس البوشار) يمكن أن تستبعد وجود الخباثة والحاجة إلى إجراء عمليات تشخيصية جراحية.

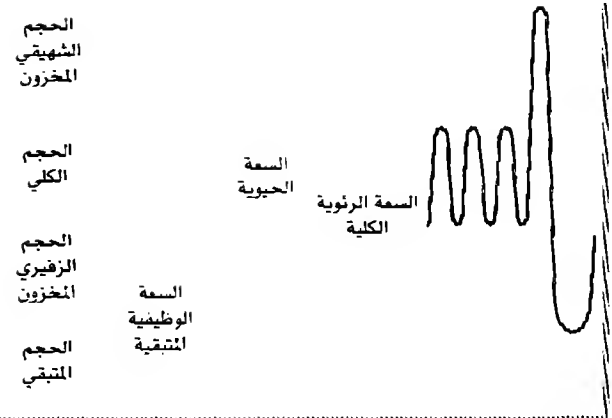
لا يستعمل التصوير بالرنين المغناطيسي بشكل شائع في تقييم الآفة الرئوية. لكن توجد حالات معينة يمكن فيها أن يضيف معلومات هامة. ويعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي الوسيلة المفضلة في تقييم الإصابة العصبية والفقرية لدى مرضى أورام التليف العلوي من الرئة.



الشكل 16-2: قياس التنفس لدى شخص طبيعي ومريض مصاب بأفة رئوية سادة. يعكس FEV1 الحجم الزفيري القسري خلال ثانية. في حين أن FVC يعكس السعة الحيوية القسرية. إن انحدار الخط الواصل بين نقطتي 25٪ و75٪ من FVC يعكس الجريان الزفيري الأقصى (FEF25-75)، أو الجريان الأقصى بمنصف الزفير (MMEF). إن FEF25-75 أقل استخداماً وأقل نوعية من الـ FEV1.

على تركيز منخفض من غاز أحادي أكسيد الكربون واحتباس هذا النفس لفترة ثابتة، ومن ثم يتم قياس مقدار غاز أحادي أكسيد الكربون المزفور. ويفترض أن مقدار أحادي أكسيد الكربون غير العائد قد خضع للانتشار عبر الغشاء السنخي الشعري وبالتالي يمكن تحديد كمية سعة التبادل الغازي للرئتين. إن سعة انتشار أحادي أكسيد الكربون هي وسيلة قياس موحدة لسعة الرئتين على قنص ونقل أحادي أكسيد الكربون (أو بالعكس الأكسجين). إلا أن القيمة الشاذة لا تميز طبيعة اضطراب التبادل الغازي. وبسبب أن الخضاب الدموي يفمر بأحادي أكسيد الكربون. لذلك يجب أن يتدخل تركيز الخضاب الدموي في تفسير هذا الاختبار. وتتضمن بعض أسباب الانخفاض غير الطبيعي في سعة انتشار أول أكسيد الكربون عندما تصحح مع الخضاب كلاً من الآفة الرئوية الخلالية ونفاخ الرئة وذات الرئة والآفة الوعائية الرئوية وتناقص النتاج القلبي.

يتم حساب الحد الأقصى الذي يمكن الحصول عليه للضغط الشهقي والزفيري من أجل تقييم قوة العضلات التنفسية. وفي الآفة العصبية العضلية وسوء وظيفة الحجاب، يعتبر ذلك وسيلة هامة في تقييم درجة ضعف العضلات التنفسية وفي متابعة تطور أو زوال الآفة المسببة المستبطنة.

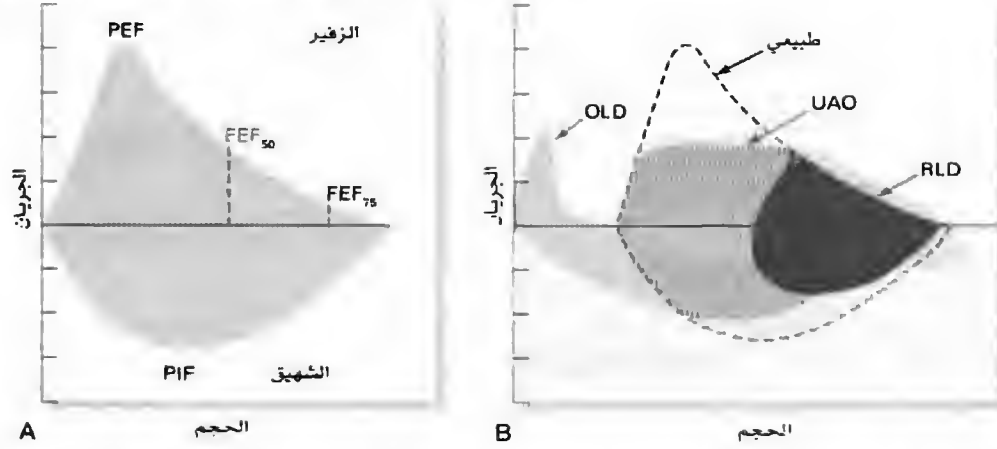


الشكل 16-1: حجوم الرئة وسعاتها. بالرغم من أن السعة الحيوية وتفرعاتها يمكن قياسها بقياس التنفس، إلا أن حساب الحجم المتبقي يحتاج إلى قياس السعة المتبقية الوظيفية عبر تخطيط الحجوم أو تقنية تعدد الهليوم أو الغسيل بالآزوت.

بشكل غير مباشر وطرحها من الحجم الاحتياطي الزفيري إلى حساب الحجم المتبقي. يمكن حساب السعة الوظيفية عن طريق قياس تمدد غاز ما غير منحل (عادة الهليوم أو الآزوت) يتنفسه المريض ضمن دائرة مغلقة، أو عن طريق العلاقة بين الضغط والحجم لغاز يتم قياسه بواسطة تخطيط الحجوم لكامل الجسم. وبالرغم من أن تقنيات تمدد الغاز تعتبر أسهل وأسرع، إلا أن دقتها تعتمد على مزج متماثل للغاز المشعور في الرئتين. ولا يحدث ذلك لدى مرضى مصابين بأفة رئوية سادة شديدة، ويمكن في هذه الحالة أن يستخف بشكل كبير بالحجم الرئوي. إن تخطيط الحجوم لكامل الجسم (الذي يقيس التبدل في الضغط مع التبدل في الحجم) يؤدي إلى قياس حجوم الرئة بشكل أكثر دقة لدى مرضى الآفة الرئوية السادة، كما يسمح بقياس مقاومة الطريق الهوائية، لكن هذه التقنية تعتبر أكثر إزعاجاً للمريض وتستغرق المزيد من الوقت.

إن قياس جريان الهواء هو الاختبار الأكثر شيوعاً في الاستخدام لاختبار وظيفة الرئة بسبب قيمته في تشخيص وتبديل الآفة الرئوية السادة. يستخدم مقياس التنفس spirometry في قياس جريان الهواء (الشكل 16-2). يقوم المريض بالتنفس ضمن جهاز يقيس معدلات الجريان الشهقي والزفيري مع تبديل حجوم الرئة ويعرض هذه المعلومات بشكل عروة حجم الجريان والتي يتوافق شكلها مع شذوذات معينة في الوظيفة الرئوية (الشكل 16-3). يتم تشخيص وتقييم الآفة الرئوية السادة عبر قياس الحجم الزفيري القسري خلال ثانية ثانية forced expiratory volume (FEV1) وهو الحجم المزفور خلال 1 ثانية بالجهد الأقصى بدءاً من شهيق كامل، أو السعة الحيوية القسرية forced vital capacity (FVC) وهي المقدار الكلي من الهواء المزفور بدءاً من شهيق كامل. وتعتبر نسبة FEV1 إلى FVC هي القياس الأكثر فائدة في انسداد الطريق الهوائي. ولدى مرضى الآفة الرئوية السادة، غالباً ما يتم إجراء قياس التنفس قبل وبعد إعطاء موسع قصبي إنشافي كوسيلة لمعاكسة الانسداد. ويمكن لهذا الاختبار أن يساعد في توجيه المعالجة.

يتم قياس سعة التبادل الغازي للرئتين بواسطة سعة انتشار غاز أحادي أكسيد الكربون. يتم أخذ نفس واحد من المزيج الغازي الحاوي



الشكل 16-3: (A) الحد الأعلى لمنحني الحجم/الجريان الزفيرى لدى شخص طبيعي. وقد تمت الإشارة إلى قمة الجريان الزفيرى PEF والجريان الزفيرى القسري عند 50% و75% من السعة الحيوية الزفيرية (FEF50 و FEF75). PIF = قمة الجريان الشهيقى. (B) في الداء الرئوى الانسدادي (OLD). يؤدي فرط النفخ إلى دفع موضع المنحني نحو الأسفل. ويكون هنالك تسطح مميز أثناء الزفير. وفي الداء الرئوى الحاصر (RLD). تتناقص الحجوم الرئوية. لكن الجريان عند أية نقطة من الحجم يكون طبيعياً. يظهر منحني الجريان/الحجم أنماطاً مختلفة في الأشكال المختلفة من انسداد الطريق الهوائي العلوي (UAO). مع تناقص في الجريان التنفسي إذا كان الانسداد خارج جوف الصدر. وكذلك تتناقص في الجريان الزفيرى إذا كان الانسداد ناجماً عن تشوه مثبت.

يمكن دعم تشخيص آفة الطريق الهوائي الارتكاسية أو الربو (في الحالات الملتبسة) عن طريق قياس حجوم الرئة ومعدلات الجريان بعد استنشاق دخان مواد محرصة فعالة. وهذه المواد المحرصة يمكن أن تكون عناصر مقبضة قصبية غير نوعية مثل الميتاكوولين أو تكون عناصر نوعية يبدي لها المريض قصة حساسية (الهواء البارد، مواد عضوية ولا عضوية). ويمكن للقياسات المتكررة بعد المعالجة بموسع قسبي إنشافي أن تظهر درجة من الانسداد العكوس. سواء في الحالة العادية أو بعد التحريض القسبي.

يقوم اختبار الجهد القلبي الرئوي بقياس التهوية الدقيقة ومعدل التنفس ومقدار ثاني أكسيد الكربون المزفور ومعدل القلب وتخطيط القلب الكهربائي وقياس الإشباع النبضي أو غازات الدم الشريانية خلال الجهد المتدرج. وتستخدم القيم من أجل تقييم المساهمة القلبية والرئوية في حدوث الزلة التنفسية والحد من التمرين. ويمكن استخدام النتائج من أجل التمييز بين المحددات الفيزيولوجية القلبية والرئوية وعدم التكيف.

يقوم اختبار الجهد القلبي الرئوي بقياس التهوية الدقيقة ومعدل التنفس ومقدار ثاني أكسيد الكربون المزفور ومعدل القلب وتخطيط القلب الكهربائي وقياس الإشباع النبضي أو غازات الدم الشريانية خلال الجهد المتدرج. وتستخدم القيم من أجل تقييم المساهمة القلبية والرئوية في حدوث الزلة التنفسية والحد من التمرين. ويمكن استخدام النتائج من أجل التمييز بين المحددات الفيزيولوجية القلبية والرئوية وعدم التكيف.

يتم استخدام pH الدم الشرياني وال PCO2 وبيكربونات المصل (HCO3<sup>2-</sup>) من أجل حساب الحالة الحمضية القلوية باستخدام معادلة هيندرسون-هيسلباخ:

$$pH = pK_a + \log [HCO_3^{2-}] / 0.03 Pco_2$$

تظهر في الجدول 16-1 قائمة ببعض المادلات الإضافية المشتقة من هذه العلاقة والتي تساعد في تفسير الحالة الحمضية القلوية. وعندما يكتشف وجود اضطراب حمضي - قلوي، يصبح من الضروري تحديد فيما إذا كان السبب البدئي هو تنفسي أو استقلابي وتقييم درجة المعاوضة التي تحصل.

عند المرضى الذين يكونون ناقصي الأكسجة، يؤدي قياس ال Pao2 في هواء الغرفة مقارنة بقياسه عندما يتلقى المريض أكسجين 100% إلى التمييز بين عدم تطابق التهوية/الإرواء وبين التحويلة. حيث أنه

يستخدم اختبار تخطيط النوم المتعدد polysomnography من أجل تقييم المرضى من ناحية اضطرابات النوم. ويتم وضع التشخيص بالاعتماد على التسجيل المستمر لتخطيط دماغ كهربائي وتخطيط قلب كهربائي وحركة جدار الصدر وتخطيط عضلات كهربائي للحجاب الحاجز وقياس إشباع نبضي ومراقبة مسجلة بالفيديو خلال النوم. وبالاعتماد على مثل هذه القياسات، يصبح بالإمكان إظهار وجود تنفس مضطرب أثناء النوم والتمييز بين الأسباب العصبية المركزية والأسباب المحيطية لهذا الاضطراب.

### التبادل الغازي الرئوي:

إن حجر الزاوية في تقييم التبادل الغازي هو قياس غازات الدم الشرياني. حيث يتم تحليل عينات الدم الشريانية من أجل ال pH والضغط الجزئي للأكسجين الشرياني (Pao2) والضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني (Paco2). ويتم عادة حساب نسبة إشباع

الجدول 16-1: القيم الطبيعية لغازات الدم الشريانية:

$$Po_2 = 104 - 0.27 \times \text{العمر}$$

$$Pco_2 = 44 - 36$$

$$pH = 7.35 - 7.45$$

$$\text{الممال الأكسجيني السنخي} - \text{الشرياني} = 2.5 + 0.21 \times \text{العمر}$$

سوءاً لدى مرضى الآفة الرئوية السادة الشديدة عندما تحدث حالات شدة ما (مثل الانتان أو الحمى أو زيادة المعدل الاستقلابي بسبب الأدوية أو فرط نشاط الدرق) أو عند استخدام حميات غذائية تنتج الكثير من الـ  $CO_2$ . إن فرط الكربنة الحاد يؤدي إلى حدوث التخدير بالـ  $CO_2$ ، الذي يثبط الجملة العصبية المركزية ويزيد من تثبيط التنفس. وكثيراً ما تبرز الحاجة لاستخدام التهوية الآلية لدى المرضى المصابين بحالات ارتفاع الـ  $Paco_2$  الحادة.

### قياس الأكسجة:

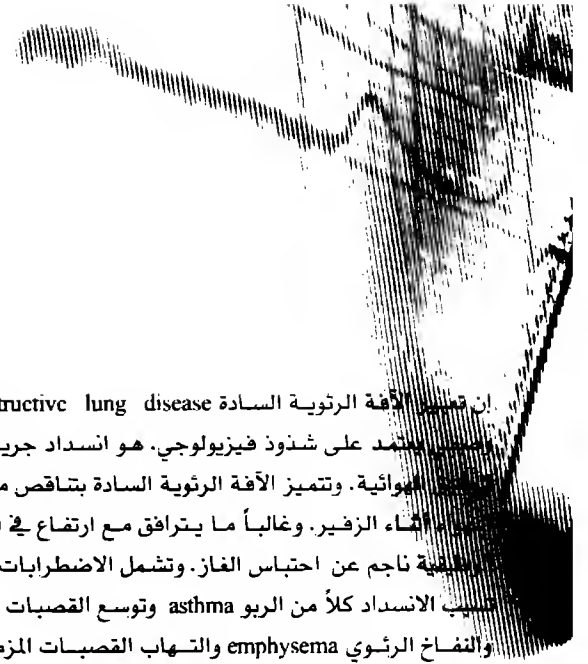
يعتبر قياس الأكسجة oximetry وسيلة موثوقة وغير جارحة لقياس إشباع الخضاب الدموي بالأكسجين. ويعتمد جهاز قياس الأكسجة على اختلاف طيف الامتصاص للخضاب المؤكسج والخضاب غير المؤكسج من أجل قياس الإشباع الأكسجيني. ويتم وضع المشعرات الحساسة عادة على الأصابع أو فصوص الأذن، التي تسمح بنقل الضوء من المصدر على أحد جانبي النسيج إلى الحساس على الجانب الآخر. وتبلغ دقة معظم هذه الأجهزة + أو - 4% بالنسبة للإشباع الذي يتجاوز 80%، ولا يمكن الاعتماد عليها تحت هذا المستوى. وتتضمن العوامل التي تؤثر على دقة قراءات مقياس الأكسجة كلاً من الخضاب الكاربوكسيلي والخضاب الميتيلي واليرقان وتناقص الإرواء المحيطي. وبالرغم من فائدته في تقييم إشباع الخضاب، لا يمكن الاستعاضة بقياس الأكسجة عن غازات الدم الشرياني في تقييم ممال الأكسجين A-a أو كفاية التهوية.

عند مرضى عدم تطابق التهوية/ الإرواء، سوف يرتفع الـ  $Pao_2$  بشكل واضح مع الزيادة في الجزء من الأكسجين في الشهيق. في حين أنه عند مرضى التحويلة تظهر إضافة الإعاضة بالأكسجين القليل من التأثير على الـ  $Pao_2$  بسبب أن الدم لا يصبح بتماس مع الأسناخ الموهوة. وفي الواقع، إن الغالبية العظمى من حالات التحويلة المحسوبة تكون ناجمة عن قيمة منخفضة جداً لنسبة التهوية / الإرواء أو تحويلة فيزيولوجية بدلاً من تحويلة تشريحية. وعند المرضى ذوي الدرجات الشديدة من نقص الأكسجة يمكن أن نشاهد عناصر من الحالتين معاً. وكلما ازدادت صعوبة الحصول على  $Pao_2$  كما في بتعويض الأكسجين، كلما كانت مساهمة التحويلة أكبر.

في حالة فرط الكربنة، يحدث ارتفاع في الـ  $Paco_2$  عندما تكون التهوية السنخية أقل مما يحتاجه إنتاج الـ  $CO_2$ . ويعتبر كل من المنومات المسكنة والمركبات وآفة الجهاز العصبي المركزي من الأسباب الأساسية لنقص التهوية لدى مرضى ذوي رئين طبيعيتين. وعند الأشخاص السليمين، يمكن التغلب على فرط الكربنة الناجم عن زيادة المسافة الميتة عبر زيادة التهوية الدقيقة، إلا أنه لدى مرضى الآفة الرئوية السادة أو ضعف العضلات التنفسية قد يتم الوصول بالتهوية إلى الحد قبل أن يصبح الـ  $Paco_2$  طبيعياً. تزداد حالة فرط الكربنة



## الآفة الرئوية السادة



الهوائي في الحالة العادية من أجل منع استنشاق العوامل المؤذية. لكن في الحالات المرضية يمكن لهذه السبل أن تساهم في فرط فعالية الطريق الهوائية. وهناك طيف واسع من الوسائط الكيميائية داخلية المنشأ التي تؤثر على مقوية الطريق الهوائية ومنها البروتياز وعوامل النمو والسيوتوكينات.

يؤدي انسداد الطريق الهوائي إلى تبدلات مميزة في حجوم الرئة (الجدول 17-2). حيث يزداد الحجم المتبقي والسعة المتبقية الوظيفية. في حين أن السعة الرئوية الكلية قد تبقى طبيعية، لكنها غالباً ما تزداد. وتخفض السعة الحيوية مع ازدياد الحجم المتبقي. وهناك عوامل متعددة تساهم في زيادة السعة المتبقية الوظيفية والحجم المتبقي في الآفة الرئوية السادة. يؤدي تناقص الارتداد المرن للرئة إلى زيادة السعة المتبقية الوظيفية بسبب تناقص معاكسة القوة الدافعة للخارج التي يبديها جدار الصدر. إن فقدان مقوية الطريق الهوائي وتناقص تمططها بالرئة المحيطة في الـ COPD، مع التقيض القصبي وتراكم المخاط في الربو الحاد، كل ذلك يسمح للطرق الهوائية بالانخماص في الحجوم الرئوية الأعلى واحتباس الهواء الزائد. في النهاية، وتحت ضغط الحاجة إلى زيادة التهوية الدقيقة، يمكن لتزايد المقاومة في الطريق الهوائي أن لا تسمح للرتتين بالتفريغ بشكل كامل خلال الوقت المتوفر للزفير.

لقد تم تمييز ثلاثة نتائج رئيسية لهذه التبدلات في الحجوم الرئوية. إن التنفس بحجوم رئوية أعلى يتطلب تبديلاً أعلى في الضغط بالنسبة لنفس التبدل في حجم الرئة (راجع الشكل 15-2 أسفل)، وتؤدي هذه الحاجة إلى زيادة الجهد التنفسي. ثانياً، تؤدي الحجوم الرئوية الأعلى إلى وضع العضلات الشهيقية أمام عائق ميكانيكي. يتسطح الحجاب وبالتالي تتخفض قدرته على تبديل الحجم داخل الصدر، وتتقاصر جميع ألياف العضلات الشهيقية، مؤدية إلى تناقص التوتر التي تكون قادرة على إحداثه من أجل التأثير على التبدلات في الحجم الرئوي. تعتبر النتيجة الثالثة مفيدة. وتحدث في الحجوم الرئوية الأكبر، حيث يؤدي تمطط الطرق الهوائية المتضيقة والمنخفضة بواسطة البرانشيم الرئوي المحيط إلى إنقاص مقاومة الطريق الهوائي واحتباس الهواء.

تؤدي الآفة الرئوية السادة إلى اضطراب في التبادل الغازي لعدة أسباب. حيث يؤدي تدمير الأسناخ إلى إنقاص مساحة السطح المتوافرة للتبادل الغازي. وهذا فقدان لمساحة السطح، بالاشتراك مع الانسداد القصبي وتبدل توزيع الهواء المستنشق، يؤديان إلى عدم تطابق التهوية/الإرواء، الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى نقص أكسجة الدم. يؤدي فرط نفخ الرتتين إلى زيادة حالات المنطقة 1، التي يتجاوز فيها الضغط السنخي للضغط الشرياني الرئوي، وهي عملية تؤدي إلى إيقاف الإرواء وإنتاج مسافة ميتة فيزيولوجية. إن فرط التهوية يمكن أن يؤدي إلى تجنب فرط كربنة الدم وليس نقص أكسجة الدم، حتى عند حدوث عدم التطابق التالي بين التهوية والإرواء. أحياناً، تزداد التكلفة الاستقلابية للتنفس

إن تسمية الآفة الرئوية السادة obstructive lung disease هو تمييز واضح يعتمد على شذوذ فيزيولوجي. هو انسداد جريان الهواء عبر الطرق الهوائية. وتتميز الآفة الرئوية السادة بتناقص معدلات جريان الهواء أثناء الزفير. وغالباً ما يترافق مع ارتفاع في السعة المتبقية الوظيفية ناجم عن احتباس الغاز. وتشمل الاضطرابات الرئيسية التي تسبب الانسداد كلاً من الربو asthma وتوسع القصبات bronchiectasis والتفخاخ الرئوي emphysema والتهاب القصبات المزمن chronic bronchitis. ويستخدم تعبير الداء الرئوي الانسداد المزمن chronic obstructive pulmonary disease (COPD) لكل من التفخاخ الرئوي والتهاب القصبات المزمن، وهي آفات تتجم عادة عن تدخين السجائر أو استنشاق المخدرات المزمنة الأخرى، إلا أن الربو طويل الأمد غير المسيطر عليه بشكل جيد يمكن أن يؤدي أيضاً إلى COPD. ويظهر في الجدول 17-1 التصنيف السريري والمخبري للآفة الرئوية السادة.

### الفيزيولوجية الإراضية لانسداد

#### جريان الهواء:

يتناسب جريان الهواء عبر الشجرة القصبية بشكل طردي مع ضغط توجيه الجريان وبشكل عكسي مع المقاومة. ويمكن أن يتناقص جريان الهواء في الرتتين عند تضيق الطريق الهوائي، الأمر الذي يزيد المقاومة، أو عند فقدان الارتداد المرن للرئة، الأمر الذي ينقص من ضغط توجيه الجريان. وفي أغلب الأحيان يكون كلا النمطين من الاضطراب الفيزيولوجي موجودين.

يؤدي التهاب الطرق الهوائية إلى وزمة مخاطية مع زيادة إنتاج المخاط، وكلا الأمرين يؤدي إلى تضيق الطريق الهوائية. ويؤدي الالتهاب المستمر إلى فرط نمو الخلية الكأسية وفرط إفراز المخاط وفقدان الظهارة الهدبية، وحثل شائكي في الخلايا الظهارية للطريق الهوائية، وتدمير جدران الأسناخ، وحدث تليف حول القصبات. ويعتبر استنشاق دخان التبغ والمخدرات الأخرى، والانتان المتكرر، وسوء الوظيفة المناعية المميزة للربو من الأسباب الأكثر شيوعاً لالتهاب الطريق الهوائية المزمن لدى الأشخاص المستعدين لذلك. ويمكن للالتهاب المستمر أو المتكرر أن يؤدي إلى تدمير العناصر البنيوية في جدران القصبات وقد يسبب حدوث التوسع القصبي المستمر والتشويه المشاهد في توسع القصبات.

تحاط الطرق الهوائية الناقلة بعضلات ملساء، والتي تحتوي على مستقبلات أدرينرجية وكولينرجية. يؤدي تحريض مستقبلات بيتا-2 الأدرينرجية من قبل الكاتيكولامينات الجائلة في الدوران إلى توسيع الطرق الهوائية. في حين أن تحريض مستقبلات تخريش الطرق الهوائية يؤدي إلى تقيض الطرق الهوائية عبر آلية كولينرجية يتوسطها العصب المبهم. وتحدث حالة تقيض القصبات بعد تخريش الطريق

| المرض                         | المظاهر السريرية                                 | الموجودات المخبرية  |
|-------------------------------|--|---|
| الداء الرئوي الانسدادي المزمن | زلة تنفسية متزايدة مزمنة                         | تتأقص معدلات الجريان الزفيري، نقص أكسجة وفرط كربنة في المرحلة النهائية من الداء                               |
| نفاخ رئوي                     | القليل من القشع أو عدم وجوده، الدنف-مرحلة نهائية | فرط نفخ، زيادة المطاوعة، انخفاض DLCO، نادراً عوز ألفا-1 أنتي تريپسين.   |
| التهاب قصبات مزمن             | القشع، قصة تدخين، تعرض صناعي                     | غير نوعية، نادراً ما تشاهد بشكل معزول دون درجات متغيرة من نفاخ الرئة.   |
| الربو                         | زلة نوبية، سعال، وزيز، مع أو بدون محرضات بيئية   | فرط فعالية الطريق الهوائية، استجابة للموسعات القصصية  |
| توسع القصبات                  | عادة هنالك كميات كبيرة من القشع                  | صورة الصدر: قصبات متوسعة، تسمك جدار، ظلال طريق عرية الترام، انسداد مع أو بدون تقيد في اختبارات وظائف الرئة    |
| متلازمة الأهداب غير المتحركة  | انقلاب أحشاء، قلب أيمن التوضع، التهاب جيوب عقم   | شدوذ ال dynenin في الخلايا المهلبة  |
| عوز غاما غلوبولين الدم        | التهاب جيوب، توسع قصبات، انسداد بالعقي، عقم      | عوز واحد أو أكثر من الغلوبولينات المناعية   |
| التليف الكيسي                 |  | زيادة الكلور في العرق، طفرة في CFTR لقناة الكلور، ارتفاع الدسم في البراز، اضطراب اختلاف كمون المخاطية الأنفية |

CFTR = منظم التوصيل عبر الغشاء لا CFTR 0.

الجدول 17-2: الشذونات في الحجم الرئوي

| الحجم الرئوي            | الآفة الرئوية |          |
|-------------------------|---------------|----------|
|                         | آفة حاصرة     | آفة سادة |
| السعة الحيوية           | D             | D        |
| السعة المتبقية الوظيفية | D             | I        |
| الحجم المتبقي           | D             | I        |
| السعة الرئوية الكلية    | D             | I أو N   |

D = تنافس، I = تزايد، N = طبيبي

مميزاً في إمراضية الربو. تتضمن الموجودات النسيجية في الربو كلاً من الارتشاح الخلوي وتشوه الظهارة والوذمة المخاطية والسدادات المخاطية في الطريق الهوائي. قد تشمل المحرضات أو المسببات التي تثير الاستجابة الالتهابية التمرض لمحسسات خارجية أو عوامل المضيف الداخلية دون أي سبب خارجي يمكن تمييزه. وحتى عند الأشخاص الذين لا توجد لديهم قصة ربو سابقة، يترافق الانتان التنفسي الحموي أحياناً مع زيادة في ارتكاس الطريق الهوائية تستمر لعدة أسابيع أو أشهر بعد زوال الانتان. ويتطور الربو عند بعض هؤلاء الأشخاص. وعندما يكون بالإمكان تمييز مسبب بيئي للهجمات الربوية، يجب تجنبه، أو في بعض الحالات يمكن للمعالجة المناعية أن تزيل حساسية المريض لهذه المادة المحسسة. وتشمل العوامل غير المحسسة التي يمكن أن تساهم أو تسرع حدوث الربو كلاً من القطرات الأنفية والداء القلبي المعدي المريئي والتعرض للبرد والجهد والتعرض للغازات أو الصوابين، والشدة العاطفية والهرمونات والانتانات التنفسية.

يعتمد تشخيص الربو على المعلومات السريرية والمخبرية. ويشتمل الثالوث التقليدي للأعراض كلاً من الوزيز المستمر والزلة التنفسية النوبية المزمنة والسعال المزمن. وتتضمن الأعراض المرافقة الأخرى كلاً من إنتاج القشع والألم أو الشد الصدري. وعند حدوث نفث الدم، يجب الشك بالتهاب الأوعية لشارغ - شتراوس، أو داء الرشاشيات الفطري الرئوي القصبي التحسسي أو توسع القصبات. وقد يتظاهر المرضى أحياناً بواحد أو تشارك من الأعراض المذكورة. قد تزداد الأعراض سوءاً أو تحدث فقط أثناء الليل.

يمكن للاختبارات التشخيصية أن تساعد في تأكيد تشخيص الربو. بالإضافة إلى تقييم شدة التسارع الحاد وعكوسية انسداد جريان الهواء (الجدول 17-3)، يمكن لاختبار التحريض بالميتاكوئين أو الهيستامين أن يكشف فرط الفعالية القصصية ويدعم تشخيص الربو.

وتصاب العضلات التنفسية بالتعب. ومع الوقت، «يعاد تضيد» المستقبلات الكيميائية، بحيث يتم السماح للضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني  $Paco_2$  بالارتفاع، مما يؤدي إلى زيادة فعالية التهوية عبر الحد من تراكيز أعلى لغاز ثاني أكسيد الكربون في كل مرة تنفس. مما يؤدي إلى خفض التكلفة الاستقلابية. وتشاهد تبدلات شخصية واضحة في درجة الإصابة الميكانيكية وسعة الزيادة في ال  $Paco_2$

## الربو:

الربو asthma هو آفة التهابية مزمنة تؤثر على الطرق الهوائية. وتصيب حوالي 3-5٪ من التعداد السكاني في الولايات المتحدة وقد تكون مميتة. وتتميز بنوب من تضيق الطريق الهوائي مع زيادة حساسية الطريق الهوائي للعديد من المحرضات، مع حدوث تراجع للنوبة عفوي أو دوائي. تصيب الاستجابة الالتهابية كلاً من الخلايا البدينة mast cell واللمفاويات التائية T والحمضات، التي تنتج العديد من الوسائط المنحلة (مثل السيوتوكينات والليكوترينات، والبراديكنات). ويلعب التوازن بين السيوتوكينات طليعة الالتهابية والسيوتوكينات المثبطة دوراً

تتراوح بين الاستتارة والوسن. وعند المرضى الذين تظهر لديهم هذه الموجودات، يجب أن تكون المعالجة فورية وهجومية، مع الاستمرار بمراقبة إشباع الأكسجين الدموي بواسطة مقياس الإشباع النبضي. والذي يتم الاستعاضة عنه غالباً بقياس غازات الدم الشريانية من أجل تقييم فرط كربنة الدم. إن ارتفاع الـ  $PACO_2$  لدى مريض ربوي يعتبر علامة منذرة بالسوء وقد تشير إلى حالة إسعافية قصوى. ويحتاج مثل هؤلاء المرضى إلى متابعة مباشرة مستمرة مع المراقبة، وفي كثير من الأحيان تبرز الضرورة للجوء إلى التهوية الآلية. يجب قياس معدلات الجريان الزفيري القمي بشكل متكرر من أجل تقييم الاستجابة لمعالجة.

### الداء الرئوي الانسدادي المزمن:

إن مرضى الـ COPD غالباً ما يكونون مصابين بانسداد طريق هوائي بطيء التطور غير عكوس. وغالباً ما يتقاطع سير المرض هنا بتسارعات نوبية تتميز بزيادة الزلة التنفسية وزيادة إنتاج القشع وتبدل في ميزات القشع وأحياناً قصور تنفسي حاد. وقد تتجم هذه التسارعات عن انتان طريق تنفسي جرثومي أو حموي، أو قصور قلب، أو ضعف مطاوعة المريض للمعالجة الموصوفة، أو تشنج قصبي حاد. وقد يكون أحياناً من الصعب سريرياً تشخيص الصمات الرئوية عند مثل هؤلاء المرضى بسبب الآفة الرئوية المستبطنة والأنماط الشاذة للتهوية والإرواء في الحالة العادية.

يستغرق الـ COPD عادة سنوات لكي يصبح واضحاً سريرياً. وعادة ما يتم وضع التشخيص في البدء لدى المرضى في أواسط العمر أو الأكبر سناً. وتعتبر الزلة التنفسية أثناء الجهد هي العرض الأبر، لكن هذا العرض غالباً ما تتأخر الإشارة إليه حتى فترة متأخرة من المرض بسبب أن المريض ينقص تدريجياً من الجهد الذي يبذله من أجل تجنب الأعراض. وفي حالات أخرى، قد يؤدي انتان تنفسي حاد إلى تناقص تالي في الوظيفة الرئوية. ويتميز مرضى التهاب القصبات المزمن بالتعريف بسعال منتج مزمن. ومع تطور الـ COPD، يمكن للفحص السريري أن يظهر زيادة في القطر الأمامي الخلفي للصدر ( مشيراً إلى فرط نفخ الرئة المزمن)، واستخدام عضلات إضافية في التنفس، وزرقة محيطية، و(بإصغاء الصدر) تناقص في الأصوات التنفسية وتطول فترة الزفير.

تشكل اختبارات وظائف الرئة الوسائل الأكثر حساسية لوضع تشخيص الـ COPD. وبالرغم من كون تدخين السجائر هو السبب الأكثر شيوعاً دون منازع لا COPD، إلا أن أقل من 1 من أصل خمسة مدخنين يتطور لديهم هذا المرض. ويمكن لعلامات انسداد جريان الهواء على اختبارات الوظيفة التنفسية أن تميز المرضى المؤهبين لذلك. وتتضمن الموجودات المبكرة على اختبارات وظائف الرئة تناقص معدلات الجريان على حجوزم رئوية أصغر، يتلوها انخفاضات في الحجم الزفيري القسري خلال 1 ثانية ( FEV1 ) والسعة الحيوية القسرية، مع درجات متبدلة من الزيادات في الحجم المتبقي والسعة المتبقية الوظيفية، وتناقص في سعة انتشار أحادي أكسيد الكربون ( DLCO ) في الرئتين. وتختلف أنماط اختبارات وظائف الرئة اعتماداً على كون الآفة المسيطرة هي التهاب قصبات مزمن أو نفاخ رئوي. إن الدليل على احتباس الغاز وتناقص سعة الانتشار تعتبر علامات مميزة

### الجدول 17-3: الدراسات التشخيصية في الربو

|  |  |
|--|--|
| اختبار وظيفة الرئة الروتيني  | تناقص $FEV_1$ ، فرط النفخ، حدوث التحسن بموسعات القصبات |
| اختبار وظيفة الرئة النوعي  | الميتاكولين أو تحدي الهواء البارد                      |
| التحدي بعناصر نوعية.   | تجرى أحياناً   |
| مهنية، دوائية، الخ   | صورة الصدر   |
| ارتشاحات سريعة الزوال وتوسع قصبي مركزي في الـ ABPA   | الاختبارات الجلدية                                     |
| تظهر التآب، قيمة منخفضة ما عدا إيجابية اختبار الوخز بالنسبة للرشاشيات الدخنية في الـ ABPA  | الاختبارات الدموية                                     |
| تزداد محبات الحمض و IgE عادة في التآب. وقد تكون المستويات مرتفعة جداً في الـ ABPA، وتزداد الرشاشيات المترسة في العديد من مرضى الـ ABPA لكن ليس كلهم. |  |

ABPA = داء الرشاشيات الرئوي القصبي التحسسي،  $FEV_1$  - الحجم الزفيري الأقصى في 1 ثانية، IgE = الغلوبولين المناعي E.

في الحالات الملائمة عندما تكون نتائج اختبارات الوظيفة الرئوية المعتادة طبيعية.

إن تدبير الربو يحتاج إلى التثقيف والتعاون في الجزء المتعلق بالمريض. يمكن استخدام مقاييس جريان زفيري قمي بسيطة غير مكلفة في المنزل من أجل مراقبة انسداد الجريان الهوائي. ويجب الحصول على دفتر يومية، ووضع مخطط واضح لاستخدام معلومات الجريان القمي في التدخل باكراً في حالات تسارع حدوث النوب وتعديل المعالجة طويلة الأمد من أجل الحصول على سيطرة مثالية على الأعراض. يعتبر إعطاء الستيروئيدات القشرية الإنشافية ضمن جداول هو حجر الزاوية في المعالجة الجيدة لجميع حالات الربو المعتدلة النوبية، ويمكن إضافة الموسعات القصبية طويلة الأمد وقصيرة الأمد من أجل تحقيق المزيد من السيطرة على الأعراض عند الحاجة. وقد أظهرت مثبتات الليكوترينات فعالية عند إضافتها إلى المعالجة المحافظة لكنها لا تعيض عن الستيروئيدات القشرية. وقد يكون لمستحضرات التيوفيللين تأثيرات مفيدة إضافية لدى بعض المرضى، إلا أن النافذة العلاجية الضيقة والفعالية المتوسطة لهذه المستحضرات تحد من قيمتها.

يشير الربو الشديد الحاد (أو الحالة الربوية status asthmaticus) إلى هجمة تشنج قصبي شديدة لا تستجيب للمعالجة الروتينية. وهذه الهجمات قد تكون مفاجئة (الربو الحاد المفرط hyperacute asthma) وقد تكون مميتة بسرعة، حتى قبل البدء بالعناية الطبية. لكن في أغلب الحالات يظهر المرضى قصة زلة تنفسية متدرجة خلال ساعات أو أيام، مع زيادة استخدام الموسع القصبي. ويمكن للمرضى المصابين بتسارع شديد للحالة أن يتظاهروا بـ (1) صعوبة في الكلام، (2) استخدام عضلات إضافية في الشهيق، (3) نبض عجائبي pulsus paradoxus، (4) زلة اضطجاعية، (5) تعرق شديد، (6) تبدلات في الحالة العقلية

العدلات والبالعات الكبيرة في الأسناخ. ويعرض تحرير البروتياز من الخلايا الالتهابية، ويضعف فعالية مضادات البروتياز (وهو تبدل يمكن أن ينتج عوزاً نسبياً في مضادات البروتياز حتى بوجود تراكيز طبيعية لأنزيم ألفا-1 أنتي تريپسين).

تشير صور الصدر البسيطة إلى فرط انتفاخ الرئة. مع انضغاط الحجابين وزيادة قطر الصدر الأمامي الخلفي ووجود مسافة هوائية واسعة خلف القص. بالإضافة إلى ذلك، يمكن للمناطق مفرطة الشفافية وتناقص التوعية أن تشكل أدلة واضحة. وتشير ضخامة الشرايين الرئوية إلى فرط توتر رئوي ثانوي. ويعتبر تصوير الصدر الطبقي المحوسب أكثر حساسية من صورة الصدر البسيطة في كشف النفاخ الرئوي ويعطي المزيد من المعلومات حول وجود وتوضع الفقاعات وتوزع الاضطرابات التشريحية الرئيسية. وتعتبر هذه المعلومة أساسية عندما يتم تقييم المرضى لعملية استئصال الفقاعة أو جراحة إنقاص حجم الرئة.

### التهاب القصبات المزمن:

يعرف التهاب القصبات المزمن بأنه سعال مستمر يؤدي إلى إنتاج القشع لفترة أكثر من 3 أشهر في كل من السنوات الثلاث الأخيرة. وكما هو الأمر في نفاخ الرئة، يعتبر تدخين السجائر السبب الأساسي، إلا أن التعرض للملوثات أخرى قد يلعب دوراً هاماً. وتتضمن الموجودات الإمرضية هنا كلاً من فرط تصنع الخلية الكأسية، وتراكم المخاط، والتليف.

### توسع القصبات:

يشير توسع القصبات bronchiectasis إلى توسع مستمر وغير طبيعي في القصبات، وينجم عن تبدلات مدمرة في الطبقات العضلية والمرنة لجدران القصبات يمكن أن تكون معمة أو موضعية. وقبل تطور الصادات والمنع ضد الآفات الحموية الشائعة عند الأطفال، كان توسع القصبات يبدأ عادة بنوبة حادة من ذات رئة تنخرية خلال مرحلة الطفولة. يتلوها فاصلة طويلة خالية من الأعراض مع ظهور الأعراض السريرية في وقت متأخر من الحياة فيما بعد. وفي وقتنا الحاضر، أصبحت الأسباب الشائعة لتوسع القصبات في البلدان المتقدمة هي داء الرشاشيات القصبية الرئوي التحسسي، وحالات عوز الغلوبولينات المناعية المؤهبة للالتانات التنفسية المزمنة، واضطراب آليات تنظيف الطريق الهوائي، وفي أغلب الأحيان يكون السبب هو التليف الكيسي (CF) cystic fibrosis. وتشكل متلازمة كارتاغير (أو الأهداب غير المتحركة) اضطراباً وراثياً نادراً يصيب الأنابيب المجهرية الهدبية ويضعف تنظيف الطريق الهوائي. ويتضمن الثلاثي المميز لهذه المتلازمة كلاً من التهاب الجيوب وانقلاب الأحشاء والعقم.

يقترح تشخيص توسع القصبات عادة بعد قصة سعال مزمن. قد يكون جافاً أو منتجاً لكميات كبيرة من القشع. ويمكن للمرضى الذين يظهرون في البدء توسع قصبات جاف أن ينتجون القشع فيما بعد. ويعتبر القشع ذو الخيوط المدماة شائعاً لدى هؤلاء المرضى. ونادراً ما يحدث النفث الدموي. ويمكن أن يؤدي إصغاء الرئتين إلى سماع أصوات قرقرة فوق الجزء الرئوي المصاب. وأحياناً نشاهد تبرط الأصابع digital clubbing. قد تكون صورة الصدر طبيعية أو قد تظهر فقط زيادة العلامات الخلالية والانحماص الخطي. إلا أن العلامة الأساسية والنموذجية هي ظهور خطوط متوازية في الساحتين الرئويتين المحيطيتين (توصف بأنها «خطوط سير الترام» tram tracks) وهي تعكس تسمك الجدران القصبية التي لا تتمدد من القسم الداني إلى القاصي. يتم وضع التشخيص الأكيد وتحديد امتداد المرض

لنفاخ الرئة، وهذه التبدلات تكون أقل سيطرة لدى مرضى التهاب القصبات المزمن. وحيث أن معظم المرضى يملكون عناصر لكل من نفاخ الرئة والتهاب القصبات المزمن، لذلك يفضل النظر إلى ال COPD على أنه طيف يحمل التهاب القصبات المزمن ونفاخ الرئة على قطبيه، لكن تظهر درجات مختلفة من كلا المرضين في الصورة السريرية المعتادة. يتميز ال COPD بانسداد مثبت مع تناقص أو غياب الاستجابة للموسعات القصبية، ما لم يكن هنالك ربو مرافق موجود. وتظهر دراسة غازات الدم الشريانية عادة زيادة عرض الممال السنخي الشرياني (A-a). وفي الحالات الأكثر تطوراً يمكن أن نجد أيضاً فرط كربون الدم. ترتبط الزلة التنفسية بكل من نقص أكسجة الدم وزيادة الجهد التنفسي. وقد يزداد نقص الأكسجة سوءاً خلال الجهد والنوم. ويمكن لنقص الأكسجة الشديد المستمر (الضغط الجزئي للأكسجين الشرياني  $Pao_2 < 60$  ملمز) أن يؤدي إلى حدوث فرط كريات حمر crythrocytosis. وقد ينجم فرط التوتر الرئوي عن تشارك كل من فقدان مساحة السطح المقطعي للسريير الوعائي الرئوي والتقبض الوعائي الرئوي الناجم عن نقص الأكسجة السنخية و(في مراحل متأخرة من المرض) زيادة لزوجة الدم التالية لفرط الكريات الحمر. ويمكن لزيادة الحجم البعدي في البطن الأيمن الناجمة عن فرط التوتر الرئوي المزمن أن تؤدي إلى حدوث قصور بطيني أيمن (قلب رئوي cor pulmonale). والذي قد يصبح المشكلة الأكثر صعوبة في التدبير. هنالك تعاريف دقيقة تفيد في فهم ال COPD، كما يبدو في الفقرات التالية.

### آفة الطرق الهوائية الدقيقة:

تحدث التظاهرات الأبر لل COPD في الطرق الهوائية المحيطية. وتظهر اختبارات وظائف الرئة في البدء تناقصاً في جريان الهواء عند الحجم الرئوي الأصغر. حتى رغم وجود  $FEV_1$ . وتتضمن الشذوذات التشريحية كلاً من التهاب القصبيات الانتهاجية والتنفسية. وتليف جدران الطرق الهوائية وحثل الخلية الكأسية. وأحياناً مناطق من التهاب القصبات المطموسة.

### نفاخ الرئة:

يشير نفاخ الرئة إلى ضخامة شاذة في المسافات الهوائية كنتيجة لتدمير تدريجي متزايد في جدران الأسناخ. ولدى بعض المرضى، تندمج هذه المسافات الهوائية الشاذة لتشكل مسافات هوائية ضخمة غير وظيفية بشكل أساسي هي فقاعات (bullae)، والتي تضغط المناطق المحيطة ضمن الرئة الطبيعية. وترتبط درجة الانسداد لدى مرضى COPD أكثر ما يكون مع شدة النفاخ الرئوي.

ما تزال الآلية الإمرضية للنفاخ الرئوي غير مؤكدة. رغم أن النظرية الحديثة الأكثر شيوعاً هي أن الالتهاب المتكرر وطويل الأمد يؤدي إلى تحرر أنزيمات حالة للبروتين ضمن الرئتين بمقادير كبيرة جداً لا يمكن تعديلها بمضادات البروتياز داخلية المنشأ، مؤدية إلى ما يسمى بظاهرة عدم التوازن بين البروتياز ومضاد البروتياز. وتقوم الأنزيمات الحالة للبروتين التي لا يتم معاكستها بهضم النسيج الرئوي وتؤدي إلى تدمير ثابت ومستمر. وقد نشأت هذه النظرية من الاكتشاف الذي أظهر وجود ضعف موروث في المورثة التي تعطي شفرة أنزيم ألفا-1 أنتي تريپسين (وهو مضاد البروتياز الداخلي المنشأ الأساسي) هو الذي يؤهب لتطور نفاخ الرئة غير الناضج. خاصة عند المرضى الذين يدخنون السجائر. يؤدي تدخين السجائر (وهو السبب الأساسي لنفاخ الرئة) إلى زيادة عدد

بالرغم من أن التظاهرات المعديّة المعوية لـ CF ترتبط بالنمط المورثي، إلا أن شدة الآفة الرئوية بالـ CF (والتي تكون مسئولة عن 90% من الوفيات) لا ترتبط بذلك. وهناك العديد من المورثات المعدلة الالتهابية والعوامل البيئية التي تؤثر على شدة الإصابة الرئوية لدى هؤلاء المرضى.

في مرضى الـ CF، يتم استعمار السبيل التنفسي العلوي والسفلي في البدء من قبل العنقوديات المذهبة، ومن ثم تأتي المستدميات النزلية، وفي النهاية نجد العصيات الزرق. ويؤدي الانتان والالتهاب المستمر إلى تدمير الجدار القصبي وحدوث توسع القصبات. ويؤدي تراكم المخاط في الطرق الهوائية الصغيرة على إحداث توسعات كيسية بعد الانسداد وتدمير برانشيمي. ويتعرض الانسداد التنفسي المتزايد، وفي النهاية يموت معظم المرضى بسبب القصور التنفسي. وتتضمن اختلاطات الآفة التنفسية بالـ CF كلاً من الريح الصدرية ونفث الدم. وعادة ما يكون النفث الدموي محدوداً، لكنه قد يصبح أحياناً كثلياً ومميتاً.

يتم وضع تشخيص الـ CF بقياس تركيز شاردة الكلور في العرق. ويعتبر التشخيص مؤكداً إذا كانت الصورة السريرية متوافقة مع الـ CF وكان تركيز الكلور في العرق المجرى قياسه في مختبر مؤهل أعلى من 60 ميلي مكافئ/ل في مناسبتين منفصلتين. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق تحديد النمط المورثي genotyping. ويمكن للمسح المورثي أن يكشف أكثر من 90% من الحمل. وبالرغم من كون معظم المرضى يتم تشخيصهم في الطفولة، إلا أن هنالك القليل من المرضى ذوي الإصابات الأخف لا يتم تشخيصهم إلا بعد البلوغ. ومع التحسينات في تقنيات التشخيص والمعالجة، إرتفع معدل البقاء الوسطي لمرضى الـ CF من 14 سنة في عام 1969 إلى 32 سنة في عام 2000. وتتوقع الدراسات بأنه في نهاية العقد الأول من القرن الحادي والعشرين، سوف يكون أكثر من 50% من مرضى الـ CF قد تجاوزوا الـ 18 سنة من العمر. ويجب التفكير بالـ CF لدى أي مريض لديه حالة غير مفسرة لآفة جيوب مزمنة أو توسع قصبي أو سوء امتصاص ناجم عن قصور معنكي خارجي الإفراز. بغض النظر عن العمر.

يتألف جوهر المعالجة في الـ CF من التقيد الصارم بقواعد الصحة في الطرق الهوائية. والدعم الغذائي الذي يتضمن معيشتات الأنزيمات المعنكية، والصادات والموسعات القصبية. وإعطاء DNase البشري الإرداذي (الذي ينقص من لزوجة القشع عن طريق هضم DNA الخلية الالتهابية). ويؤدي إنشاق التوبراماسين ( بجرعة 300 ملغ مرتين يومياً. لمدة شهر كل شهرين) إلى إبطاء معدل الانخفاض في الوظيفة الرئوية. وتتضمن المعالجة المثالية لمرضى المرحلة النهائية من الآفة الرئوية عملية زراعة الرئة ثنائية الجانب. وفي المستقبل، قد يكون من الممكن أن تؤدي المعالجة المورثية إلى شفاء الـ CF.

## المعالجة:

لا توجد معالجة شافية لـ COPD. وتهدف المعالجة إلى السيطرة على الأعراض وتجنب البيئات المؤذية.

## المعالجة الدوائية:

يتم تصنيف الأدوية المستخدمة في علاج الآفة الرئوية السادة ضمن 4 زمر أساسية، هي الموسعات القصبية والأدوية المضادة للالتهاب والصادات

باستخدام تقنية التصوير الطبقي المحوسب عالي الوضوحية. وتظهر اختبارات وظائف الرئة درجات متبدلة من الانسداد.

## التليف الكيسي:

التليف الكيسي CF هو آفة وراثية جسمية مقهورة تصيب أجهزة عضوية متعددة (الجدول 17-4). وهو السبب الوراثي الأكثر شيوعاً للموت في تعداد العرق الأبيض. مع نسبة حدوث الحملة حوالي 1 من 25، والمصابين حوالي 1 من 3200 ولادة حية. تحدث الطفرة على مورثة واحدة هي التي تعطي الشفرة لـ CFTR (منظم النقل عبر الغشاء للـ CF). وهو قناة للكلور منظمة بأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي تكون موجودة عادة على السطح القمي للخلايا الظهارية. ويؤدي فشل إنتاج بروتين الـ CFTR إلى ضعف نقل الكلور وزيادة عود امتصاص الصوديوم في ظهارة الطريق الهوائي والأقنية. ويسبب إنتاج مفرزات لزجة وسميكة بشكل غير طبيعي في السبيل التنفسي والكبد الصفراوي والمعدي المعوي والتناسلي وفي المعنكة. وتؤدي هذه المفرزات الشاذة إلى انسداد اللمعة وتخريب الأقنية خارجية الإفراز المتنوعة. وتشكل الطفرة  $\Delta F508$  الطفرة الأكثر شيوعاً وتشاهد في 65% من المرضى، وهي فقدان الشفرة للفينيل ألانين في الموضع 508 من البروتين، وحتى وقتنا الحاضر، تم تمييز أكثر من 800 طفرة في الـ CFTR.

## الجدول 17-4: إصابة الأعضاء في التليف الكيسي

رئوية:

السعال وإنتاج القشع

ذوات الرئة الناكسة

فرط الفعالية القصبية

نفث الدم

الريح الصدرية

تقرط أصابع واضح

قلب رئوي

الطريق التنفسي العلوي:

بوليبات أنفية

التهاب جيوب مزمن

هضمية:

الانسداد بالعقي عند حديثي الولادة

انسداد الأمعاء البعيدة

هبوط المستقيم

الفتوق

سوء الوظيفة المعنكية خارجية الإفراز مسببة إسهالاً دهنياً، سوء تغذية،

عوز فيتامينات.

التهاب معنكة حاد (نادر)

الداء السكري

التشمع وفرط التوتر الباطني

التهاب الفقد اللعابية

التحصي المراري

بولية تناسلية:

فقدان النطف

تناقص معدل الخصوبة عند النساء

التحصي الكلوي

الجدول 17-5: المعالجة الدوائية في انسداد الطريق الهوائي

المماثلات الودية:

عناصر نوعية لبينتا-2: ميتوبروتيرينول، تيروتالين، ألبوتيرول  
الأدرينالين

الميتيل كزانتينات:

التيوفيلين

الأمينوفيلين

مضادات الكولينرجية:

الأتروبين

إبيراتروبيوم برومايد

الأدوية المضادة للالتهاب:

الستيروئيدات القشرية

كرومولين الصوديوم.

وحالات المخاط (الجدول 17-5). وقد أعطي الصنفين الأوليين المزيد من الاهتمام في هذا الفصل.

### الموسعات القصبية:

تعتبر المماثلات الودية (sympathomimetics) محاكيات المستقبلات بيتا-2 (الأدرينرجية) الموسعات القصبية الأكثر فعالية وقوة. إلا أن دواء إبيراتروبيوم برومايد من مضادات الكولينرجية قد يكون أفضل في الـ COPD. وفي الممارسة العملية، ربما يكون من الأفضل المزج بين العنصرين، ما عدا في العناية المزمنة بالمرضى الشباب المصابين بالربو الصريف. ويعتبر الألبوتيرول العنصر الأكثر شيوعاً من محاكيات بيتا، ويتميز تأثيره الموسع للقصبات بأنه سريع البدء وقصير الأمد نسبياً. ويمكن أخذ السالميتيرول المحاكى لبينتا طويل أمد التأثير مرتين يومياً ويعتبر فعالاً في المعالجة الداعمة، كما أنه يملك تأثيراً مضاداً للالتهاب يمكن أن يساهم في فعاليته. يشكل التيوتروبيوم مضاد كولينرجي طويل الأمد وسوف يصبح متوافراً في الولايات المتحدة قريباً. وقد تبين أنه يحسن الأعراض لدى مرضى الـ COPD. يمكن إعطاء الأدوية الموسعة للقصبات عبر استخدام جهاز إنشاق ذو جرعة مقاسة metered-dose inhaler (MDI) أو جهاز إرداذ nebulizer. تتميز طريقة الإنشاق MDI بإمكانية حمل الجهاز وسهولة الإعطاء وملاءمته. وعندما يستخدم بشكل صحيح مع مبادعة، يصبح فعالاً مثل الإرداذ في إعطاء الدواء. لا يتميز الإرداذ عن استخدام أجهزة MDIs في التدبير طويل الأمد للآفة الرئوية السادة، ماعدا عند المرضى غير القادرين على التعود على استخدام MDI. تعتبر الميتيل كزانتينات (مثل التيوفيلين) عوامل محاكية ودية جهازية ضعيفة ذات نافذة علاجية ضيقة، ولا تتدخل ضمن أدوية الخط الأول في معالجة الآفة الرئوية السادة. إلا أنه يتم حالياً تطوير مشتقات أحدث ذات نظام سلامة أفضل. يمكن لمستحضرات التيوفيلين أن تؤمن المزيد من التوسيع القسبي لدى مرضى الـ COPD أو الربو الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ لمحاكيات بيتا الإنشاقية. وعندما تستخدم هذه الأدوية، يجب الحفاظ على التراكيز الدموية لها قريبة من الحد الأدنى للمجال العلاجي (بين 8-12 مكغ/مل). إن الانسمام شائع عند تراكيز أعلى من 20 مكغ/مل. يتناقص استقلاب التيوفيلين بتأثير العديد من الأدوية شائعة الاستخدام، ويمكن الوصول

إلى التراكيز المصلية السمية للتيوفيلين بسرعة عندما تعطى مثل تلك الأدوية ما لم يتم تعديل جرعة التيوفيلين بشكل مناسب. وتتضمن التأثيرات السمية للتيوفيلين تأثيرات هضمية وقلبية وعصبية. إن الانسمام الشديد بالتيوفيلين يحتاج إلى تزويد الدم بالفحم النباتي charcoal وكثيراً ما يكون مميتاً.

### الأدوية المضادة للالتهاب:

تعتبر الستيروئيدات القشرية الإنشاقية الخط الأول من العناصر الستيروئيدية القشرية المضادة للالتهاب المستخدمة في علاج مرضى الربو الذين يحتاجون إلى أكثر من الاستخدام المعتاد للمماثلات بيتا. وتكون الستيروئيدات القشرية الفموية ضرورية أحياناً بشكل متقطع لدى مرضى الربو الشديد أو خلال التسارعات المتوسطة أو الشديدة. وتتمتع طريقة الإعطاء الفموي والوريدي للستيروئيدات بتأثير متساوي لدى المرضى الذين يستطيعون تناول الأدوية الفموية. ويجب تجنب إعطاء الستيروئيدات الجهازية طويل الأمد ما لم تكن هناك ضرورة مطلقة. وتتضمن التأثيرات الجانبية لإعطاء الستيروئيدات الجهازية طويل الأمد كلاً من زيادة الوزن وترقق العظام وفقرط سكر الدم والتثبيط المناعي وكبت قشر الكظر وارتفاع الضغط الجهازية ومتلازمة كوشينغ واعتلال العضلات والاضطرابات النفسية. إن الستيروئيدات القشرية الإنشاقية عالية الجرعة تسبب القليل من التأثيرات الجهازية. لكنها في الاستخدام طويل الأمد تزيد من خطورة حدوث الساد وترقق العظام. وكقاعدة عامة، يجب إبقاء المرضى على الجرعة الأدنى من الستيروئيد الإنشاقية التي تسيطر على أعراضهم، مع زيادة الجرعة بشكل عابر خلال الأزمات.

يمكن لمعاكسات الليكوتريين الفموية أن تشكل بدائل فعالة للستيروئيدات القشرية الإنشاقية لدى بعض المرضى ذوي الإصابات الخفيفة. أما في حالة الإصابات المتوسطة أو الشديدة، فيمكن أن تقلل من جرعة إعطاء الستيروئيد. ويترافق الاستخدام طويل الأمد لمعاكسات الليكوتريين مع زيادة خفيفة في نسبة حدوث متلازمة شارغ-شترأوس. لكن لم يتضح حتى الآن فيما إذا كان هذا الترافق هو نتيجة لتأثير معاكسات الليكوتريين أو فيما إذا كان سحب الستيروئيدات القشرية يزيل من تغطية آفة مستبنة موجودة أصلاً.

يفترض بأن كرومولين الصوديوم ونيدوكروميل تؤثران عبر تثبيت أغشية الخلايا البدينة وبالتالي تمنع تحرير الوسائط الالتهابية. وتشكل هذه الأدوية عناصر فعالة في المعالجة الداعمة في الربو عند الأطفال وأحياناً لدى البالغين المصابين بالتأتب أو مكون تحسسي فعال. ولا تضيد في التسارعات الحادة للربو.

تظهر في الشكل 17-1 مخططات للمعالجة قصيرة الأمد وطويلة الأمد للربو والـ COPD. ويعتبر كل من تثقيف المريض وتطوير واستخدام خطة منطقية واعتماد العناية المستمرة بدلاً من العناية النبوية من قبل الطبيب هي الأساس في السيطرة على هذه الأمراض.

### المعالجة بالأكسجين:

كثيراً ما تعتبر المعالجة بالأكسجين ضرورية في التسارعات الحادة للآفة الرئوية السادة. ويمكن أن يؤدي رفع محتوى الشهيق من الأكسجين لدى المرضى المصابين بنقص تهوية مزمن ولديهم Paco2 مرتفع إلى زيادة سوء فقرط الكربنة في الواقع. تتمتع المعالجة المعيشية بالأكسجين بتأثيرين يساهمان في هذه الاستجابة هما تناقص حافز التهوية ناقصة الأكسجة وزيادة سوء عدم التطابق بين التهوية والإرواء

الذي ينجم عن التوسع الوعائي المفرط بالأكسجين السنخي لدى الوحدات الرئوية ضعيفة التهوية. وبالرغم من ذلك. يجب الحفاظ على الأكسجين الشرياني ضمن مجال مقبول يتوافق مع الحياة حتى في حالة القصور التنفسي الحاد الذي يتطلب التهوية الآلية.

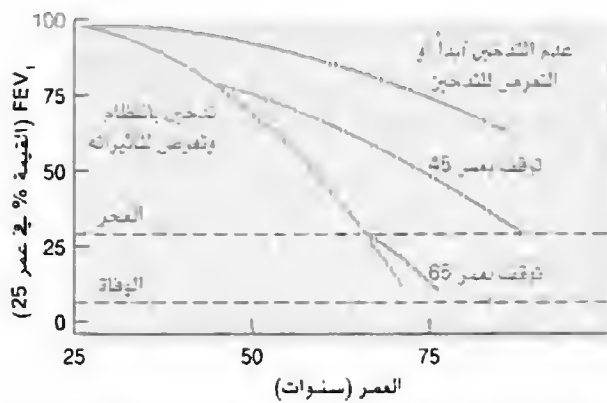
إن المرضى ذوي درجات الإشباع الشرياني بالأكسجين الأقل من 90% دوماً أو  $PaO_2$  أقل من 55 ملم زئبق أثناء الراحة. أو إشباع للأكسجين أقل من 60% عند وجود قلب رئوي أو كثرة كريات حمراء. هؤلاء المرضى يستفيدون من المعالجة بالأكسجين المستمر (24 ساعة /يوم) طويل الأمد. وتعتبر المعالجة بالأكسجين طويلة الأمد المعالجة الوحيدة التي يبدو أنها تطيل من البقاء لدى مرضى الـ COPD.

### الصادات واللقاحات:

يمكن لتسارعات انسداد الطريق الهوائي أن تتجم عن انتان جرثومي أو حموي. وتتضمن العضويات الممرضة الجرثومية الأكثر شيوعاً في الـ COPD كلاً من عقديات ذات الرئة والمستدميات النزلية و *Moraxella catarrhalis*. ويجب أن يتضمن تدبير التسارعات الحادة إعطاء الصادات التجريبي. ولدى بعض مرضى التهاب القصبات المزمن أو توسع القصبات ذوي التسارعات المتكررة. يمكن للاستخدام المتبادل للصادات المختلفة أن يؤدي إلى إنقاص تواتر وشدة التسارعات. كما أن التمتع بلقاحات المستدميات الموجهة نحو نساقل نوعية مستوطنة قد يكون التداخل الوحيد الأكثر فعالية في إنقاص الإراضية والوفيات الناجمة عن الداء الرئوي الانسدادي. وينصح باستخدام لقاح الرئويات لدى المرضى المسنين وأولئك ذوي الافة الرئوية المستبطنة.

### إيقاف التدخين:

يجب نوعية مرضى الـ COPD حول أهمية إيقاف التدخين. ويمتلك المدخنين الحساسين معدلاً مرتفعاً لانخفاض الـ  $FEV_1$  بحوالي 80 مل/سنة، مقارنة مع 30 مل/سنة لدى غير المدخنين (الشكل 17-2).



الشكل 17-2: نط الانخفاض في الحجم الزفيري القري في 1 ثانية ( $FEV_1$ ) مع خطورة الإراضية والوفيات الناجمة عن آفة تنفسية. لدى مدخن عرضة للإصابة بالمقارنة مع شخص طبيعي أو مدخن غير عرضة للإصابة. وبالرغم من أن إيقاف التدخين لا يؤدي إلى استعادة الوظيفة الرئوية المفقودة أصلاً لدى مدخن عرضة للإصابة. إلا أنه يؤدي إلى خفض معدل المزيد من الانخفاض.

### معالجة التشنج القصبي الحاد في شعبة الإسعاف



A

### معالجة مريض مزمن مع تشنج قصبي مزمن ومستقر



B

الشكل 17-1: مخططات لمعالجة التشنج القصبي في شعبة الإسعاف (A) وكمريض خارجي في الحالة المستقرة من الافة (B).

### المعالجة الجراحية:

إن كلاً من استئصال الفقاعة Bullectomy وجراحة إنقاص الحجم الرئوي lung volume reduction surgery (LVRS) وزراعة الرئة تعتبر خيارات جراحية فعالة لدى مرضى انتفاخين مصابين بمرحلة نهائية من الـ COPD. ويعتبر استئصال الفقاعة عملية جراحية جيدة لدى المرضى المصابين بفقاعة ضخمة تضغط على النسيج الرئوي المحيط الأقل مرضاً. وتشير جراحة LVRS إلى استئصال البرانشيم الرئوي للفص العلوي المحيطي لدى مرضى النفخ الرئوي واحتباس الهواء الشديد في محاولة لتحسين الآليات الرئوية وعدم التطابق بين التهوية والإرواء. وأفضل المرضى الملائمين لـ LVRS هم أولئك المصابين بأفة رئوية مهيمنة في الفص العلوي، دون مكون ربوي أو توسع قصبي، ودون إصابات رئوية رئيسية أخرى. هنالك نسبة وفيات جراحية عالية لدى مرضى الـ FEV1 أو DLCO الأقل بحوالي 20 % من المتوقع. تشكل عملية زراعة الرئة أحادية أو ثنائية الجانب خياراً لمرضى المرحلة النهائية من الانسداد. ويبقى كلاً من الرفض المزمن والانتانات الحموية والآفة التكاثرية للمفاوية المرافقة للزرع والحدوث المتأخر للتهاب القصيبات الساد تبقى مشاكل مهمة في زراعة الرئة. لكن هذه العملية تحسن بشكل واضح من نوعية الحياة ويمكن أن تزيد من أمد الحياة المنتجة لدى مرضى منتقيين بشكل مناسب.

ويتحمل الأطباء وبقية المعنيين بالصحة مسئولية تثقيف المرضى وتوعيتهم حول تناول التبغ ومساعدة المرضى في جهودهم على إيقاف التدخين. ويؤدي كل من إعاضة النيكوتين بواسطة العلكة أو اللصاقات عبر الجلد. والبوبروبيون، وتعديل السلوك، والدعم من قبل الطبيب والمجموعة على المدى الطويل إلى زيادة معدل نجاح محاولات إيقاف التدخين. ومعظم المرضى الذين نجحوا في إيقاف التدخين كانت لديهم الأقل محاولة سابقة فاشلة، وهذه الملاحظة يجب أن تشجع الأطباء على الاستمرار في توجيه المرضى نحو إيقاف التدخين في كل مناسبة.

### تقنيات تنظيف الطريق الهوائي:

هنالك العديد من تقنيات تنظيف الطريق الهوائية تساهم في تنظيف مفرزاتها. ولدى مرضى الـ CF، يؤدي تنظيف الطريق الهوائي المنتظم (مع أو بدون إعطاء DNase) إلى إنقاص معدل الانخفاض في الوظيفة الرئوية. وحتى الآن لم يتم تحديد التقنية المثالية لتنظيف الطريق الهوائية، إلا أن القرع وتفجير الوضعة، ودسامات الفلتر ومولدات الذبذبات عالية التواتر تعتبر جميعها فعالة. وبالرغم من أنه لا يوجد دراسات كبيرة حول هذه التقنيات في معالجة التهاب القصبات المزمن أو الأسباب الأخرى لتوسع القصبات، إلا أنها غير جراحة ويمكن أن تكون ذات فائدة.

### برامج إعادة التأهيل الرئوي:

إن المرضى المصابين بأفة رئوية ذات شدة كافية لإضعاف الفعاليات الطبيعية للحياة اليومية كثيراً ما يظهرون تحسناً واضحاً في نوعية الحياة وزلة تنفسية أقل وضوحاً عندما ينضمون إلى برنامج إعادة تأهيل رئوي شامل عالي النوعية. ولا يبدو حتى الآن أن إعادة التأهيل الرئوي تحسن من القياسات الفردية للوظيفة الرئوية، أو تؤثر على معدل التراجع في الوظيفة الرئوية، أو تحسن من البقاء. لكنها تحسن من نوعية الحياة لدى المرضى المتقلبين. وهنالك قسم هام في إعادة التأهيل الرئوي هو الدعم الغذائي والاهتمام الشديد بالحصول على تغذية كافية. إن سوء التغذية والدفن تعتبر شائعة في المراحل النهائية من الداء الرئوي الساد وتؤدي إلى تراجع القوة العضلية التنفسية وإضعاف الوظيفة المناعية.



## الآفة الرئوية الخلالية والارتشاحية

لإصابة الكبد بالأورام الحبيبية المرتشحة. وكثيراً ما يظهر التهاب المفاصل أو الصلع أو الاندفاعات أو دلائل أخرى على آفة رئوية عندما تكون مثل هذه الآفات سبباً لـ ILD.

يتظاهر معظم مرضى الـ ILD بالسعال والزلة التنفسية. وتتضمن الاضطرابات النموذجية على اختبارات الوظيفة الرئوية كلاً من تناقص السعة الحيوية الكلية (حاصرة restriction) وتناقص سعة الانتشار. وحسب السبب، قد نجد أيضاً انسداد للجريان الهوائي. ومع تطور وتزايد التليف، يحدث فقدان لمساحة السطح للسريبر الشعري الرئوي والسنخي، وكذلك عدم توافق التهوية/الإرواء، ونقص الأكسجة. ومن التظاهرات الباكرة نجد نقص الأكسجة أثناء الراحة، ويصبح من الضروري تعويض الأكسجين. يعتبر تسرع التنفس شائعاً في الـ ILD في حين أن فرط الكربنة يعتبر نادراً، ما لم يكن هنالك انسداد مرافق.

يجب الشك بوجود الـ ILD سريريّاً بالاعتماد على القصة المناسبة وموجودات الفحص السريري والمعلومات الشعاعية والمخبرية، لكن في معظم الحالات تبرز الحاجة للفحص الباثولوجي لخزعة نسيجية من أجل تأكيد التشخيص. وفي بعض الحالات (مثل الساركوئيد) تؤمن الخزعة عبر القصات عينة نسيجية كافية للتشخيص، لكن في آفات أخرى تبرز الحاجة إلى تنظير صدر أو خزعة رئة مفتوحة. يعتبر التليف الرئوي مجهول السبب هو تشخيص نفي جميع الاحتمالات الأخرى. وحيث أن هذا المرض لا يستجيب بشكل جيد على العلاج، يمكن اللجوء إلى خزعة الرئة الجراحية من أجل استبعاد الأسباب الأخرى القابلة للعلاج. وتؤمن الخزعة أفضل ما يمكن من المعلومات عندما تجري باكراً خلال سير المرض، قبل تطور التليف نهائي المرحلة. ولدى المرضى الذين يتظاهرون بتليف شديد شعاعياً واضطرابات في اختبارات الوظيفة الرئوية، قد يكون المرض متقدماً لدرجة كافية لجعل الخزعة الجراحية غير ذات قيمة.

### الساركوئيد

يعتبر الساركوئيد Sarcoidosis آفة جهازية واضحة ومميزة بشكل جيد، وذات منشأ محير بالرغم من سنوات البحث المكثف العديدة. ويتميز إمرضياً بأورام حبيبية ظاهرية غير متجينة، والتي تكون حاوية على خلايا ضخمة. وكأي مرض جهازي، يمكنه أن يصيب أي عضو جهازي (الجدول 18-2)، لكنه في الأغلب يصيب الرئتين والعقد اللمفاوية. وتعتبر التظاهرات الجلدية شائعة أيضاً، وعادة ما يكون المرضى المصابين بضخامة عقد لمفاوية في سرة الرئة مع حمامى عقدة ذو إصابة بالمرض ذات شدة أقل من أولئك ذوي الإصابة البرانشيمية

interstitial lung disease (ILD) تعبير الآفة الرئوية الخلالية (ILD) عن مجموعة من الآفات تتميز بأذية رئوية منتشرة والتهاب غالباً ما يتطور نحو تليف غير عكوس وضعف شديد في التبادل الغازي. يمكن وصف هذه الآفات حسب الموضع المسيطر للإصابة، كما في التهاب القصبات أو التهاب الأسناخ أو التهاب الأوعية أو تشارك أي من هذه الإصابات الثلاث. وكممارسة شائعة، يتم استخدام تسمية ILD هنا لوصف هذه الآفات بغض النظر فيما إذا كانت الآفة الإمراضية البدئية هي ضمن الخلال الرئوي أو في أي مكان آخر من البرانشيم الرئوي. ولسوء الحظ، ما يزال منشأ الكثير من هذه الآفات غير معروف، ولا تكون المعالجة فعالة دوماً. مما يؤدي إلى تليف رئوي غير عكوس غالباً ما يكون قاتلاً.

### الإمراضية والتظاهرات السريرية:

تعتمد الميزات النسيجية لـ ILD على سبب الآفة، وعادة ما يحتاج التشخيص الدقيق إلى فحص تشريحي مرضي للنسيج الرئوي. يتم تصنيف حالات ILDs إلى زمر حسب الأسباب إذا كانت معروفة وحسب التظاهرات الإمراضية (الجدول 18-1). وتتضمن الأسباب المعروفة كلاً من تغبر الرئة pneumoconiosis والتهاب الرئة بفرط الحساسية والأدوية واستنشاق الغازات السامة (الفصل 22). وتتضمن الأسباب الأخرى ذات المظاهر الإمراضية المميزة كلاً من الساركوئيد، والآفة الوعائية الكولاجينية والتهاب الأوعية الرئوية والنزف السنخي والتهاب القصبيات الساد مع ذات رئة عضوية وبعض الآفات النادرة والتي تكون هامة سريريّاً مثل الورم الحبيبي المحب للحمضات eosinophilic granuloma (جزء من طيف داء النوسجات X histiocytosis) واعتلال العضلات الملص الوعائية اللمفاوية lymphangioleiomyomatosis. إن التليف الرئوي مجهول السبب هو مرض دون منشأ معروف ويصنف ضمن أنماط باستخدام معايير إمراضية. وتتجمع حالات قليلة ضمن عائلات، وهي ميزة تقترح التأهب الوراثي.

من الهام جداً لدى المرضى المشكوك بإصابتهم بالـ ILD الحصول على قصة سريرية دقيقة ومفصلة حول نمط ودرجة التعرض للعوامل البيئية وتوقيت الأعراض نسبة لزمن التعرض وطبيعة العمل واستخدام الأدوية وأعراض الداء الوعائي الكولاجيني. وتعتمد الموجودات ضمن الفحص السريري على درجة الشذوذات الإمراضية والفيزيولوجية بالإضافة إلى الآفة المستبطنة. وتتضمن الموجودات النموذجية كلاً من تسرع التنفس والقرعقات الشهيقية الدقيقة وتقرط الأصابع. وقد يتظاهر مرضى الساركوئيد بآفات جلدية، أو ضخامة غدد دمعية ولعابية، أو شذوذات في الأعصاب القحفية، أو ضخامة كبدية تالية

الجدول 18-1: تظاهرات الآفة الرئوية الخلالية

| الآفة         | الفحص السريري                               | الصور الشعاعية       | مخبرياً              | نسيجياً                                      |
|---------------|---|----------------------|----------------------|--|
| تغير الرئة:   | متغيرة:                                     | ارتشاحات شبكية عقدية | غير نوعية . ما عدا   | تليف   |
| الفحـم        | طبيعية                                      | منتشرة               | في البريليوم: اختبار | الفحم الحجري: التصبغات الفحمية               |
| الحجري        | قرقعات                                      | عقيدات كبيرة         | تحول الخلية          | السليلكا: الالتهاب، البلورات ذات الانكسار    |
| الأسبستوز     | تبقراط                                      | تكلسات قشرة البيضة   | اللمفاوية            | المضاعف: تراكم البروتين السنخي               |
| السليلكا      |   | لعقد السرة           | PFTs سداد و/أو       | الأسبستوز: الميزوتليومات                     |
| البريليوم     |   | صفائح جانبية         | حاصر                 |  |
| ذات الرئة     | الحمى                                       | ارتشاحات شبكية عقدية | رواسب مصلية          | التهاب القصيبات السداد دون أورام حبيبية      |
| بفسـرط        | السعال                                      | شمعية ومتضائلة       | لبروتينات معينة      | ذات رئة خلالية توسفية وأذية سنخية منتشرة     |
| الحساسية      | القرقعات                                    | تليف                 | PFTs سداد و/أو       | بالعات داخل سنخية. منتشرة أو بقعية           |
|               |   | طبيعي أو شكل قرص     | حاصر                 |  |
|               |   | العسل نهائي المرحلة  |                      |  |
| IPF           | متغيرة:                                     |                      | غير نوعية            |  |
| DIP/RBILD     | طبيعية                                      | شذوذات منتشرة عادة   | PFTs حاصر            |  |
|               | قرقعات                                      |                      |                      |  |
| UTP           | تبقراط                                      |                      |                      | بقعية. مصورات الليف، تليف                    |
| AIP           |   |                      |                      | أحادية الشكل، مصورات الليف، دون تليف         |
| NSIP          |   |                      |                      | بقعية أو منتشرة، التهاب خلالي مسيطر.         |
|               |   |                      |                      | تليف   |
| وعائـية       | موجودات السداء الوعائي                      | انصبابات جانبية      | اختبارات مصلية لآفة  | التهاب خلالي                                 |
| كولاجينية     | الكولاجيني                                  | رشاحات خلالية منتشرة | معينة                | التهاب أوعية                                 |
|               | قرقعات                                      | رشاحات عقيدية        | PFTs أحياناً سداد.   | انسداد قصبي                                  |
|               | احتكاكات جانبية                             | أحياناً كهوف         | وعادة حاصر           | ذات رئة عضوية                                |
|               |   |                      |                      | تليف   |
| محرضة دوائياً | الحمى                                       | تليف                 | PFTs حاصر            | بالمات سنخية مع أجسام صفيحية في              |
|               | قرقعات                                      | رشاحات مهاجرة        | أضداد Anti-RNP       | الأميودارون                                  |
|               | احتكاكات جانبية                             | رشاحات خلالية منتشرة |                      | التهاب خلالي                                 |
|               |   | وذمة رئة             |                      | تليف   |
|               |   |                      |                      | ارتشاح بالحمضات                              |
| الساكوتيد     | الحمى                                       | رشاحات شبكية عقيدية  | اللمفاويات الناتجة   | ورم حبيبي غير متجنن مع خلايا عرطلة           |
|               | الدعث                                       | عقيدات               | عن الغسيل            | وعصيات سلبية محبة للحمض ومثبتات              |
|               | فقدان الوزن                                 | ضخامة عقد السرة      | القصبي السنخي        | لفطور  |
|               | الحمامي العقدة                              | ضخامة عقد منصفية     | هي T8 أكثر من T4     | تليف   |
|               | خصر ذئبي وصفائح جلدية                       | تليف                 | PFTs سداد و/أو       |  |
|               | ضخامة الغدد اللعابية والدمعية               |                      | حاصر                 |  |
|               | التهاب قزحية.. التهاب عنبية.                |                      | ارتفاع الترانساميناز |  |
|               | التهاب شبكية ومشيمية، التهاب ملتحمة قداميني |                      | في الإصابة الكبدية   |  |
|               | حالات شلل أعصاب قحفية                       |                      | أحياناً قرط كلس الدم |  |
|               | التهاب مفاصل                                |                      |                      |  |
|               | أحياناً خرخرة أو وزير                       |                      |                      |  |
| التشميع       | قرقعات                                      | رشاحات خلالية موضوعة | لا يوجد              | الحاد: أذية الخلية المبطنة السنخية والظهارية |
|               | حمى   | تتوافق مع مدخل       |                      | المزمن: تليف                                 |
|               |   | التشميع              |                      |  |
|               |   | رشاحات منتشرة مرحلية |                      |  |
|               |   | تليف                 |                      |  |

مستمر في الصفحة التالية

| الآفة   | الفحص السريري   | الصور الشعاعية   | مخبرياً  | تسجياً  |
|---|---|--|--|---|
| الورم الحبيبي المحب للحمض                     | لا شي عدا السعال<br>الزلة التنفسية<br>ألم صدري<br>تعب<br>فقدان وزن<br>أحياناً حمى | ريح صدرية عفوية<br>عقيدات<br>ارتشاحات شبكية عقيدية<br>سيطرة الفص المتوسط والعلوي<br>قرص العسل<br>صغر الزاوية الضلعية<br>الحجابية<br>كيسات وعقيدات على    | حجوم رئوية طبيعية مع<br>تتاقص DLCO                         | تلوين مناعي إيجابي لـ OKT-6 (CD1) و S-100<br>القليل من الحمضات<br>التهاب حوالي القصيبات<br>بالعات تملأ لمعة القصيبات<br>وتليف داخل اللمعة |
| الاعتلال العضلي<br>الأملس الوعائي<br>اللمفاوي | زلة تنفسية<br>سعال<br>ألم صدري<br>تتاقص أصوات أو معدلات التنفس<br>نفث دموي<br>حين | ريح صدرية عفوية<br>انصبابات جنبية<br>ارتشاحات شبكية عقيدية<br>النمط الدخني<br>قرص العسل<br>فرط انتفاخ<br>كيسات رقيقة الجدار منتشرة<br>صغيرة على الـ HRCT | PFTs ساد و/أو حاصر<br>انصبابات جنبية كيلوسية<br>حين كيلوسي | تلوين مناعي إيجابي<br>لـ HMB-45<br>تكاثر غير نموذجي في الخلية<br>العضلية الملساء حول الحزم<br>الوعائية القصيبية                           |
| التهاب القصيبات<br>الساد مع ذات رئة<br>عضوية  | حمى<br>قشعريرة<br>دعث<br>تعب<br>سعال<br>زلة تنفسية أثناء الجهد<br>فقدان وزن       | ارتشاحات محيطية بقعية،<br>أحياناً مهاجرة<br>تصوير الـ CT: تكتفات بقعية.<br>ظلال الكأس المدورة،<br>عقيدات صغيرة   | PFTs حاصر، وعند المدخنين<br>ساد أحياناً                    | توزع بقعي حوالي القصيبات<br>بالعات رغوية في المسافات<br>السنخية<br>براعم داخل اللمعة من النسيج<br>الحبيبي                                 |

AIP- ذات رئة خلالية حادة، T: التصوير الطبقي المحسوب، DIP/RBILD- ذات رئة خلالية توسفية/التهاب قصيبات تنفسية مع آفة رئوية خلالية، HRCT- تصوير طبقي محسوب عالي الوضوحية، NSIP- ذات رئة خلالية غير نوعية، PFTs- اختبارات وظائف الرئة، UIP- ذات رئة خلالية عادية

لكن حتى الحمى عالية الدرجة يمكن أن تحدث أحياناً. وتتضمن الموجودات الجلدية كلاً من الحمامى العقدية والصفائح والعقيدات والخضر الذئبي. إن ثلاثة التهاب العنينة والتهاب الغدة النكفية وشلل العصب الوجهي (التي تسمى الحمى العنينة النكفية uveoparotid fever) تشكل متلازمة هيرفورديت. في حين أن متلازمة لوفغرين هي اجتماع الحمامى العقدية مع الآلام المفصليّة واعتلال العقد اللمفية السرية. وتتميز كلتا المتلازمتين بنتائج أفضل من التظاهرات السريرية الأخرى للساركوتيد. تكثر مشاهدة الأورام الحبيبية في الكبد وقد تسبب ارتفاعاً بسيطاً في الترانساميناز لكنها نادراً ما تحدث آفة كبدية ذات أهمية سريرية. وتتضمن الاختلاطات النادرة (لكن الخطيرة) الأخرى للساركوتيد كلاً من الإصابة القلبية والعصبية. وينجم فرط كلس البول وفرط كلس الدم عن زيادة الامتصاص الخلالي وزيادة انقلاب الفيتامين د إلى شكله الفعال في الأورام الحبيبية الساركوتيدية.

يتم تشخيص الساركوتيد بالجمع بين المعلومات السريرية والنسجية. ويؤدي وجود الأورام الحبيبية غير المتجنبة (مع غياب إيجابية التلوين أو الزرع للمنشأ الإنتاني) إلى دعم التشخيص. رغم أن

والتظاهرات خارج الرئوية الأخرى. يحدث الساركوتيد بشكل أكثر شيوعاً لدى البالغين بعمر 20-40 سنة ويكون أكثر حدوثاً قليلاً لدى النساء منه لدى الرجال. وفي الولايات المتحدة، يعتبر الأفارقة الأمريكيين أكثر عرضة للإصابة، لكن هذا المريض ينتشر أيضاً في البلدان الإسكندنافية. ويعتقد بأن الإلتانات والمحسسات والعوامل البيئية كلها تحرض بدء ظهور المرض لدى مرضى ذوي استعداد وراثي. لكن حتى الآن لم يتم تحديد عوامل وراثية أو محرضات نوعية للآفة. يملك الساركوتيد ميزات مناعية مميزة. حيث تنخفض اللمفاويات CD4<sup>+</sup> الجائلة في الدوران. وتزداد الخلايا CD4<sup>+</sup> الناجمة عن الغسالة القصيبية السنخية. وتتضمن الموجودات كلاً من الطاقة الجلدية المتبدلة وزيادة تركيز الانترلوكين-1 وعامل النخر الورمي في سائل الغسالة القصيبية السنخية. وتتاقص أعداد اللمفاويات B الجائلة في الدوران. وزيادة تركيز الغلوبولينات المناعية متعددة النسائل في الدوران.

إن أعراض الساركوتيد تعكس الأجهزة العضوية المصابة. ويعتبر السعال والزلة التنفسية هي الأعراض الأكثر شيوعاً عند مراجعة المريض. في حين أن التعب والحمى منخفضة الدرجة تكون أقل شيوعاً.

## الجدول 18-2: التظاهرات السريرية للسااركوتيد

## الجدول 18-3: التصنيف المرحلي الشعاعي للسااركوتيد

| الأجهزة العضوية  | المرحلة | الموجودات الشعاعية   |
|------------------|---------|--|
| رئوية:           | 0       | صورة شعاعية طبيعية   |
|                  | 1       | اعتلال عقد لمفاوية دون شذوذ برانشيمي   |
| جلدية            | 2A      | اعتلال عقد لمفاوية وآفة برانشيمية  |
| عينية            | 2B      | آفة برانشيمية دون اعتلال عقد لمفاوية   |
|                  | 3       | تليف ومنظر قرص العسل   |
| عصبية            |         | عالياً ضمن قائمة التشخيص التفريقي. وقد تم وضع جهاز مرحلي شعاعي للسااركوتيد. لكنه لا يتوافق بشكل جيد مع السير السريري للأفة (الجدول 18-3).  |
| رئوية            |         | بالرغم من أن المعالجة بالستيروئيدات القشرية تعتبر العلاج الأكثر فعالية للسااركوتيد. لكن لا يبدو أن هذا النمط من المعالجة يؤدي إلى تحسين الإنذار على المدى الطويل. إن ثلث مرضى السااركوتيد على الأكثر يحدث لديهم تراجع عضوي للأعراض خلال ثلاث سنوات من البدء، والثلث الثاني تبقى حالته مستقرة. في حين أن الثلث الثالث تتزايد الإصابة لديهم. مع تطور 10% تقريباً إلى التليف الرئوي الشديد. يجب الامتناع عن المعالجة بالستيروئيدات القشرية لدى أولئك ذوي التصنيف جيد الإنذار بسبب التأثيرات الجانبية المتقدمة للاستعمال طويل الأمد للستيروئيدات وزيادة معدل التراجع العفوي للأفة. وينصح لدى المرضى غير العرضيين أو ذوي الشذوذات الخفيفة (شعاعياً أو في وظيفة الرئة) بالاعتماد على المراقبة الجيدة بإجراء عدة صور شعاعية واختبارات وظائف رئة متكررة. وتظهر في الجدول 18-4 استطبابات استخدام الستيروئيدات القشرية. وتستخدم كإباحت المناعة الأخرى أيضاً بالاشتراك مع الستيروئيدات القشرية منخفضة الجرعة أو كمعالجة داعمة ومستمرة من أجل السماح بإعطاء جرعات أخفض من الستيروئيدات القشرية. أو لوحدها بعد المعالجة بالستيروئيدات من أجل المحافظة على الشفاء. |
| هضمية            |         |  |
| قلبية            |         |  |
| دموية            |         |  |
| غدية صماوية      |         |  |
| كلوية            |         |  |
| المتلازمات       |         |  |
| متلازمة لوفغرين  |         |  |
| متلازمة هيرفوردت |         |  |
| (الحمى القزحية)  |         |  |
| (النكفية)        |         |  |

عينات الخزعة عبر القصبات إيجابية في 50-60% من المرضى ذوي البرانشيم الرئوي الطبيعي على صورة الصدر وفي 85-90% من المرضى ذوي الشذوذات البرانشيمية. وتجرى خزعات العقد للمفاوية إذا كانت نتائج الخزعات عبر القصبية سلبية أو كان احتمال تشخيص اللفوما

## الجدول 18-4: استطبابات استخدام الستيروئيدات القشرية في السااركوتيد

| الأفة                         | المعالجة   |
|-------------------------------|--|
| التهاب القزحية والجسم الهدبي  | قطرات عينية ستيروئيدية قشرية   |
| التهاب العنابية الخلفي        | تطبيق موضعي تحت الملتحمة للكورتيزون  |
| الإصابة الرئوية               | بريدنيزون فموي   |
|                               | نادراً ما تستطب الستيروئيدات للمرحلة I. وتستخدم عادة إذا بقيت الرشاحة ثابتة أو زادت سوءاً خلال فترة 3 شهور أو إذا كان المريض عرضياً. |
| انسداد الطريق الهوائي العلوي  | استطباب نادر للستيروئيدات الوريدية   |
| الخصر الذئبي                  | يؤدي البريدنيزون الفموي إلى انكماش الآفات المشوهة  |
| فرط كلس الدم                  | يستجيب جيداً للستيروئيدات القشرية  |
| الإصابة القلبية               | تعطى الستيروئيدات القشرية عادة إذا أظهر المريض اضطراب نظم أو اضطراب نقل.   |
| إصابة CNS                     | تكون الاستجابة أفضل لدى المرضى ذوي الأعراض الحادة  |
| إصابة الغدة الدرقية/ اللعابية | ينصح بالستيروئيدات القشرية من أجل اضطراب الوظيفة. وليس من أجل تورم الغدة   |
| الكيسات العظمية               | الستيروئيدات القشرية مستطية إذا كانت عرضية   |

## الآفة الرئوية الخلالية المحدثة دوائياً:

هنالك العديد من الأدوية التي يمكن أن تسبب ILD منتشر سواءً عبر أذية مباشرة أو عبر تحريض بدء استجابة مفرط الحساسية. وتظهر هذه الأدوية في الجدول 18-6. يؤدي البليومايسين إلى حدوث انسداد خلوي متعلق بالجرعة، وتحدث لدى أغلب المرضى الذين يتلقون جرعة تراكمية أعلى من 450 وحدة. وتزداد خطورة حدوث الانسداد بالبليومايسين لدى المرضى الذين يتلقون معالجة شعاعية، كما أن ارتفاع تركيز الأوكسجين المستنشق يمكن أن تساهم في السمية الرئوية لدى مرضى عولجوا سابقاً بالبليومايسين. وقد تحدث أحياناً بعد شهور من تاريخ إعطاء آخر جرعة. هنالك عناصر معالجة كيميائية أخرى مثل الميتوتريكسات يعتقد بأنها تسبب ذات رئة بفرط الحساسية. رغم أن إعادة إعطاء الميتوتريكسات بعد شفاء حالة ذات الرئة قد لا يؤدي إلى تحريض النكس.

يمكن للنيتروفورانتوين أن يسبب ذات رئة بفرط الحساسية قد تتطور إلى تليف مزمن إذا لم يتم تمييز التأثير ولم يتم إيقاف الدواء. كما أن دواء اضطراب النظم الأميودارون يمكن أن يسبب آفة خلالية وسنخية حادة ومزمنة. وتكون السمية الحادة نادرة والسمية المزمنة أكثر شيوعاً لدى مرضى يتناولون جرعة 400 ملغ/يوم أو أكثر. هنالك عدة أدوية يمكن أن تسبب متلازمة ذآبية محرضة دوائياً مع انصباب جنبي وارتشاحات سنخية وخلالية، ويعتبر البروكاين أميد المثال التقليدي لها.

## الآفة الوعائية الكولاجينية:

إن معظم الآفات الوعائية الكولاجينية collagen vascular diseases يمكن أن تصيب الرئتين. وتحدث تظاهرات رئوية جيدة التمييز في التهاب المفاصل الرثواني والذآب الحمامي الجهازى (SLE) وتصلب الجلد. كما أن الإصابة الرئوية يمكن أن تحدث أيضاً في آفة النسيج الضام المختلط ومتلازمة جوغرن واعتلال العضلات العديد واعتلال العضلات والجلد. وكثيراً ما يؤدي التهاب المفاصل الرثواني إلى حدوث انصبابات جنبية. لكن قد يسبب أحياناً حدوث ILD منتشر وفرط توتر رئوي وعقدبات رئوية. قد يحدث الانصباب الجنبي وذات الرئة لدى

## ذات الرئة بفرط الحساسية:

تعتبر ذات الرئة بفرط الحساسية hypersensitivity pneumonitis (أو التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي extrinsic allergic alveolitis) آفة متوسطة مناعياً تنجم عن الاستنشاق المتكرر والتحسس لأغبرة عضوية معينة لدى أشخاص معرضين (الجدول 18-5). ويمكن أن يحدث شكل حاد أو تحت حاد أو مزمن للآفة. وذلك حسب شدة وأمد التعرض للعنصر المسبب. في الشكل الحاد. يتلو التعرض الشديد للمستنشد بعوالي 4-6 ساعات حدوث السعال والزلة التنفسية والحمى والقشعريرة والدعث. وتستمر لفترة 18-24 ساعة. وتختلف التظاهرات تحت الحادة فقط في شدة الأعراض وتكون ذات بدء أكثر غدراً. في حين يؤدي الشكل المزمن من الآفة إلى تليف متزايد وآفة رئوية حاصرة يؤدي التشخيص الباكر إلى تجنب العامل المسبب ويمنع التطور نحو الأذية الرئوية. وتعتبر القرقعات المنتشرة هي العلامة الحكمية المسيطرة. وتكون تظاهرات صورة الصدر الشعاعية البسيطة متبدلة وغير نوعية. تدخل آفة ذات الرئة بفرط الحساسية ضمن التشخيص التفريقي لأي مريض يشكو من آفة رئوية حاصرة. لكن يزداد احتمالها بشكل كبير لدى المرضى ذوي الأعراض التنفسية التي تزداد سوءاً في بينات معينة. كما هو الوضع في العودة إلى العمل بعد عطلة نهاية الأسبوع أو بعد إجازة.

يمكن وضع تشخيص افتراضي لالتهاب الأسناخ التحسسي الخارجي بالاعتماد على معطيات سريرية في حالات مناسبة. إن معظم مرضى التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي يمتلكون أضداداً مؤهبة للمستنشد المسبب، إلا أن الرواسب المصلية يمكن أن تتطور أيضاً لدى (40-50٪) من الأشخاص غير المعرضين لدى التعرض لنفس البيئة. وأحياناً، يتم تكرار الاختبارات المخبرية والبيئية بالمستنشد المشكوك به ضمن حالات نوعية معينة.

تتطلب المعالجة الفعالة هنا إيقاف التعرض للعامل المسبب. ويمكن للستيروئيدات القشرية الجهازية أن تؤدي إلى زوال الأعراض في الطور الحاد. وبالرغم من أن فعالية هذه العناصر في الشكل المزمن ما تزال أقل وضوحاً، إلا أنه يتم عادة إعطاء محاولة للعلاج بها.

الجدول 18-5: ذات الرئة مفرطة الحساسية

| المستنشد  | المصدر  | أمثلة مرضية   |
|---|---|---|
| جراثيم محبة للحرارة                               | القش العفن. قصب السكر. السماد   | رئة المزارع. داء قصب السكر bagassosis. آفة عمال الفطر   |
| جراثيم أخرى                                       | الماء الملوث. غبار الخشب. السماد. غبار الفلفل الحلو                                       | ذات الرئة المرطبة. وذات الرئة عند عمال التطهير. وذات الرئة بفرط الحساسية العائلية   |
| فطور  | الفلين العفن. غبار الخشب الملوث. الشعير. مقاطع خشب القيقب                                 | داء الفلين، داء خشب السكوية squosis، عمال تجريد خشب القيقب، عمال نقع الشعير. عمال فصل الفلفل الحلو                                      |
| بروتين حيواني                                     | مخلفات الطيور، البول الحيواني. البودرة النخامية البقرية والخنزيرية                        | رئة مربى الحمام. حمى البط، آفة المتعاملين بالديك الرومي. آفة متوالي بودرة النخامي. ذات الرئة بفرط الحساسية لدى العاملين بالمخابر الطبية |
| بروتينات إنسانية متبدلة كيميائياً (ألبومين وغيره) | مركب تولين ديسوكينات  | ذات رئة بفرط الحساسية   |
| السلية المقاومة للحمض                             | مركب تري ميليتيك المقاوم للحمض<br>مركب دي فينيل ميتان ديسوكينات<br>إيبوكسي الراتنج المسخن | رئة إيبوكسي الراتنج   |

| الدواء  | العلاقة بالجرعة                  | التظاهرات  |
|---|----------------------------------|--|
| <b>أدوية المعالجة الكيميائية</b>              |                                  |  |
| البليومايسين                                  | حاد/مزمن، >450 وحدة تزيد الخطورة | ذات رئة، تليف، BOOP                                  |
| البيسولفان                                    | مزمن                             | تليف، داء تراكم البروتينات السنخي                    |
| السيكلوفوسفاميد                               | مزمن                             | تليف، BOOP   |
| السيكلوزين أرابينوزيد                         | حاد                              | وذمة رئة، ARDS                                       |
| الميتوتريكسات                                 | حاد/مزمن                         | ذات رئة بفرط الحساسية، نزول بإيقافه، BOOP            |
| الميتومايسين C                                | حاد/متأخر                        | ذات رئة، ARDS، BOOP، متلازمة تيولن الدم الانحلالية   |
| <b>أدوية المعالجة الجراحية:</b>               |                                  |  |
| النيتروغورانتين                               | حاد/مزمن                         | ذات رئة حاد، تليف                                    |
| السولفاسالازين                                | حاد/مزمن                         | ارتشاح رئوي بالحمضات/BOOP                            |
| <b>الأدوية القلبية الوعائية:</b>              |                                  |  |
| الأمبودرون                                    | حاد/مزمن، >400 ملغ/يوم           | ذات رئة، تليف  |
| الفليكاثينيد                                  | حاد                              | LIP، ARDS  |
| التوكاثينيد                                   | أسابيع/أشهر                      | ذات رئة  |
| البروكاين أميد                                | تحت حاد/مزمن                     | ذات حمامي جهازية محدث دوائياً، انصباب جنب، ارتشاح    |
| <b>مضادات الالتهاب</b>                        |                                  |  |
| الأسبرين                                      | حاد                              | وذمة رئة، تشنج قصبي                                  |
| <b>المحرمات</b>                               |                                  |  |
| الأفيونات                                     | حاد                              | وذمة رئة   |
| الكوكاين                                      | حاد                              | وذمة رئة، أذية سنخية منتشرة، نزف رئوي، BOOP          |
| التالك (في الأدوية المحرمة وريدياً وإنشاقياً) | حاد/مزمن                         | تليف خلالي حبيبي، انسداد شريان رئوي حبيبي، صمة دقيقة |
| <b>مزيلات المخاض</b>                          |                                  |  |
| التيريوتالين، الألبوتيرول، الريتروديرين       | حاد                              | وذمة رئوية   |

ARDS = متلازمة الكرب التنفسي الحاد، BOOP = التهاب قصبيات ساد مع ذات رئة مضوية، LIP = ذات رئة خلالي لغاوية

خرزة من النسيج سواء الرئوي أو الكلوي. ويعتبر التشخيص السريع أمراً أساسياً لأن الآفة تستجيب عادة لجرعة كبيرة من الستيرويدات القشرية والسيكلوفوسفاميد. وهي غالباً ما تكون إصابة قاتلة إن لم تعالج. تتضمن الموجودات المرضية في داء الورم الحبيبي التحسسي والتهاب الأوعية أورام حبيبية محبة للحمض مع تظاهرات الربو الشديد وكثرة الحمضات المحيطي. ويستجيب معظم المرضى في هذه الإصابة بشكل جيد إلى الستيرويدات القشرية. يمكن لالتهاب الأوعية الرئوية والنزف السنخي أن تتجم عن أي من الآفات الوعائية الكولاجينية التي تصيب الرئتين. وأكثرها شيوعاً SLF. ويمكن لالتهاب الأوعية بفرط الحساسية أن تصيب الأوعية الرئوية أحياناً.

### النزف السنخي المنتشر:

يمكن للنزف السنخي المنتشر diffuse alveolar hemorrhage أن يحدث مع أو بدون الموجودات النسيجية للالتهاب على المستوى الشعري (الشعريات الرئوية). وتتضمن بعض الأسباب المعروفة لالتهاب الشعريات السنخية كلاً من التهاب الأوعية الجهازية وآفات الأوعية الكولاجينية ومتلازمة أضداد الغشاء القاعدي المضادة للكرب (متلازمة غودباستشر) وفرقيرة هينوخ - شونلاين. كما أن كلاً من متلازمة

مرضى SLE ومتلازمة جوغرن واعتلال العضلات العديد واعتلال العضلات والجلد. يترافق فرط التوتر الرئوي مع تصلب الجلد وال SLE ويؤدي تصلب الجلد أيضاً إلى حدوث ذات رئة وتليف رئوي. تعالج التظاهرات الرئوية لهذه الآفات بالعناية الداعمة ومعالجة السبب المستوطن.

### التهاب الأوعية الرئوية:

تتضمن التهابات الأوعية vasculitides التي تصيب الرئة التهابات الأوعية الحبيبية granulomatous vasculitis مثل داء الورم الحبيبي لوانغر وداء الورم الحبيبي التحسسي والتهاب الأوعية angitis (متلازمة شارغ - شتراوس) وداء الورم الحبيبي اللمفاوي (لمفوما ثائية الخلايا مركزة وعائياً). يتميز داء الورم الحبيبي لوانغر بنزف سنخي وارتشاح رئوي وعقديات رئوية قد تتكف وإصابة جيوب، وقد نجد أيضاً آفات تصيب العين والجلد والجهاز العصبي. كلاسيكياً يترافق داء الورم الحبيبي لوانغر مع التهاب كب وكلية، لكن هنالك شكل محدود يتضمن إصابة محددة في السبيل التنفسي فقط. وتكون الاختبارات المصلية إيجابية للضد الهولي المضاد للعدلات في 90% من المرضى. لكنه غير نوعي. ويحتاج التشخيص الأكيد إلى الحصول على

الآفة بسرعة وبشكل دراماتيكي للستيروئيدات القشرية الجهازية. ولا يحدث النكس عند سحب هذه الأدوية.

### التليف الرئوي مجهول السبب:

يشير التليف الرئوي مجهول السبب idiopathic pulmonary fibrosis إلى حالة ILD متزايدة دون منشأ معروف. ويعتمد تصنيف هذه الإصابة على المميزات النسيجية. يمكن تصنيف الآفة من أربع مجموعات: (1) ذات رئة خلالية اعتيادية UIP، (2) ذات رئة خلالية توسفية/التهاب قصبية تنفسية مع ILD (DIP/RBILD)، (3) ذات رئة خلالية حادة (AIP أو داء هامان ريتش)، (4) ذات رئة خلالية غير نوعية. ويحتاج التصنيف المرحلي للتليف الرئوي مجهول السبب إلى الحصول على عينة كافية من النسيج الرئوي، الذي يتم الحصول عليه عبر تنظير الصدر أو خزعة الرئة المفتوحة. إن السير الزمني للـ UIP متبدل. لكن في معظم المرضى تتطور الآفة نحو التليف النهائي المرحلة والموت بالرغم من المعالجة. يزول الـ DIP عادة بعد المعالجة بالستيروئيدات الجهازية، كما يستجيب RBILD إلى الستيروئيدات وإيقاف التدخين. ويعتبر الـ AIP مميتاً بسرعة ونادراً ما يستجيب للعلاج. ولهذه الأسباب، يتم علاج مرضى التليف الرئوي مجهول السبب عادة بجرعة عالية من الستيروئيدات مع مراقبة الاستجابة السريرية.

### آفات رئوية خلالية نادرة:

يشكل الورم الحبيبي الرئوي المحب للحمض pulmonary eosinophilic granuloma الشكل الرئوي لداء النوسجات X. وهي آفة تتميز بتكاثر خلايا لانغرهانس. وتتضمن الموجودات الشعاعية كلاً من الارتشاحات الشبكية المنتشرة أو العقيدية أو الشبكية العقيدية والتي تكون مسيطرة في الساحتين الرئويتين المتوسطة والعلوية. وبمكس المرضى المصابين بمعظم الـ ILDs، يتميز مرضى الورم الحبيبي الرئوي المحب للحمض بحجم رئوي طبيعى. يترافق هذا المرض مع التدخين ويتميز بسير متبدل جداً، وكثيراً ما يزول عفواً. ويكون المرضى ذوي خطورة عالية للإصابة بالريح الصدرية العفوية (و التي غالباً ما تكون متكررة).

يعتبر داء اعتلال العضلات المسس الوعائي المفاوي lymphangiomyomatosis آفة النساء قبيلى سن اليأس ويتميز بتكاثر العضلات المسس في جدران الأوعية المفاوية والوريدات الرئوية مسبباً لحدوث حصار وانسداد مختلط. يمكن لهذه الآفة أن تسبب انصباباً جنبياً كيلوسياً ونزهاً سنخياً وعادة ما تكون آفة قاتلة متطورة. وحيث أنها تصيب النسوة قبيلى سن اليأس وتتسارع أثناء الحمل، وحيث أن الخلايا المصابة بالمرض تشبه الخلايا العظمية الرحمية، تم استخدام التعويض الهرموني في المعالجة لكن دون الكثير من النجاح.

يشير داء تراكم البروتين السنخي الرئوي pulmonary alveolar proteinosis إلى آفة تمتلىء فيها الأسناخ بالبروتين ومواد فوسفوليبيدية شبيهة بالسورفاكتانت. وما يزال منشأ داء تراكم البروتين السنخي الرئوي غير معروف، لكن يعتقد أنه ناجم عن آفة استنشاقية غير معروفة. في الرئتين الطبيعيتين، يتم تنظيف السورفاكتانت بواسطة البالعات. وتتشاهد مواد مشابهة لتلك الموجودة في داء تراكم البروتين السنخي الرئوي ضمن الأسناخ لدى مرضى داء السيليكون الحاد، وهي حالة تتميز بتثبيط وظيفة البالعات. يعتبر عامل التحريض النسيلى للبالعات والمحببات granulocyte-macrophage colony-stimulating factor فعالاً في تحريض البالعات على تنظيف

غودباستشر والـ SLE يمكن أن تسبب نزهاً سنخياً مع أو بدون التهاب أوعية شعرية مرافق.

تشير متلازمة غودباستشر إلى نزف سنخي منتشر مترافق مع التهاب كيب وكلية وتجم عن أضرار غشاء قاعدي مضاد للكيب موجهة نحو السلسلة ألفا-3 على النمط IV للكولاجين والتي تشاهد أيضاً في الغشاء القاعدي الرئوي. تتضمن معالجة متلازمة غودباستشر كلاً من فصد البلازما والتثبيط المناعي. وتعتبر قاتلة ما لم تعالج.

إن تشخيص النزف الرئوي مجهول السبب أو داء الهيموسيدروزيز يعتمد على نفي الأسباب الأخرى. ويتظاهر مرضى هذه المتلازمة بنوب متكررة ناكسة للنزف السنخي المنتشر دون آفة كلوية أو جهازية مرافقة. نسيجياً، تظهر الرئتين نزهاً سنخياً مع توضع للهيموسيدرين دون التهاب مرافق. وتتضمن المعالجة كلاً من الرعاية الداعمة والتثبيط المناعي وأحياناً فصد البلازما، إلا أن الاستجابة للمعالجة ليست ثابتة. تعتبر هذه المتلازمة أكثر شيوعاً عند الأطفال. والذين يكون الإنذار لديهم أكثر سوءاً منه لدى البالغين. تزول الآفة لدى 25٪ من البالغين، لكن في الـ 75٪ المتبقية تكون نسبة البقايا الوسطية هي 3-5 سنوات منذ وقت التشخيص.

### الارتشاحات الرئوية بالحمضات:

تعتبر كثرة الحمضات الرئوية eosinophilia pulmonary البسيط (متلازمة لوفلر) آفة خفيفة عادة تترافق مع ارتشاحات رئوية عابرة أو مهاجرة وكثرة الحمضات في الدم. تتجم هذه الإصابة عادة عن الانتان بالأسكاريس، لكنها قد تشاهد في الإصابة بطفيليات أخرى، مثل المتحول الحال للنسج والأسطوانية البرازية. وتكون كثرة الحمضات الرئوية المدارية tropical أكثر شيوعاً في آسيا وأفريقيا وشمال أمريكا وتتجم عادة عن فوكروية بانكروفتي. يمكن لكثرة الحمضات المحدثة دوائياً والتي تتضمن ارتشاحات رئوية أن تتجم عن مجموعة من العناصر الشائعة في الاستخدام السريري. ويعتبر داء الرشاشيات الرئوي القصبي التحسسي (ABPA) استجابة تحسسية في الطريق الهوائي لمستضدات الرشاشيات ولا تعتبر انتاناً غازياً بالرشاشيات. وتتضمن التظاهرات السريرية للـ ABPA كلاً من الربو والارتشاحات الرئوية المهاجرة وكثرة الحمضات في الدم المحيطي. وأحياناً يكون هنالك توسع قصبي مع إخراج سدادات مخاطية. ويؤدي كل من الاختبار الجلدي بمستضد الرشاشيات وارتفاع مستوى IgE في المصل وترسبات الرشاشيات إلى دعم التشخيص. وتستجيب الأعراض عادة لإعطاء الستيروئيدات القشرية فموياً. ويمكن للمعالجة بالإنتراكونازول أن تنقص من جرعة الستيروئيدات المطلوبة وتحسن الأعراض، لكن المدة المثالية للمعالجة غير واضحة. تعتبر ذات الرئة بالحمضات المزمنة آفة مجهولة المنشأ تترافق مع كثرة حمضات في الدم المحيطي وارتشاحات رئوية. وتؤدي الإصابة المسيطرة في المحيط الرئوي إلى إنتاج موجودات شعاعية نموذجية تعرف باسم النسخة السلبية شعاعياً لوذمة الرئة. تستجيب الآفة بشكل سريع للستيروئيدات القشرية الفموية. لكن يحدث النكس إذا تم سحب الستيروئيدات بشكل سريع. تعتبر ذات الرئة بالحمضات الحادة أكثر سرعة في البدء وكثيراً ما تتطور لتصيب معظم النسيج الرئوي، مسببة لمتلازمة الكرب التنفسي الحاد. كذلك تستجيب هذه

البعيدة بخلايا التهابية ونسيج ليفي مترافقة مع التهاب أسناخ مجاورة. يتميز هذا الداء بأنه بقعي. مع تجاوز أنسجة طبيعية مع الأنسجة المرضية. شعاعياً يمكن لهذه الإصابة أن تحدث آفة مفردة (مشيرة إلى التنشّق) أو ارتشاح منتشر أو ارتشاحات عقيدية مبعثرة. يستجيب هذا الداء بشكل جيد للستيروئيدات القشرية الفموية، ولا يسبب عادة حدوث تليف رئوي مستمر.

الزائد من السورفاكتانت. مما يؤدي إلى الشفاء. ويعتبر غسيل كامل الرئة ثنائي الجانب ضرورياً لدى المرضى المصابين بنقص أكسجة شديد ويؤدي إلى تحسن دراماتيكي في الأكسجة. وتؤدي المعالجة غير الكافية إلى تليف متزايد.

يعتقد أن التهاب القصيبات الساد مع ذات رئة عضوية bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia هو استجابة لأذية رئوية تتجم عن الانتان أو ذيفان مستشّق أو آفة مناعية ذاتية. وتتضمن الموجودات الإراضية المميزة كلاً من امتلاء لمعة القصيبات



# آفات جوف الجنب والمنصف وجدار الصدر

## أعراض الجنب:

### فزيولوجية جوف الجنب:

يتحدد جوف الجنب *pleural space* بالجنبنة الحشوية *visceral pleura* الرقيقة التي تغطي الرئتين والجنبنة الجدارية *parietal pleura* التي تبطن جدار الصدر والحجاب والمنصف. وتعتبر الأجواف الجنبية أجوافاً فعالة وتحتوي في الحالة الطبيعية على طبقة رقيقة جداً من السائل.

تؤدي الخاصية الارتدادية المرنة للرئتين إلى إنتاج قوة تضغط للداخل، في حين أن جدار الصدر ينتج قوة تضغط للخارج، وبالتالي فإن الضغط الناتج الصافي في جوف الجنب عندما تتعادل هاتين القوتين (أي تكون الرئة في وضعية السعة الوظيفية المتبقية) يكون أخفض قليلاً من الضغط الجوي. يدخل السائل عادة إلى جوف الجنب من الجنب الحشوية ويتم امتصاصه من الجنبة الجدارية. وفي الظروف الطبيعية، يكون مقدار السائل الداخل والخارج من جوف الجنب متساوياً، وبالتالي لا يتراكم السائل رغم أنه يتم تبديل أكثر من 5-10 ل/يوم.

يتراكم السائل في جوف الجنب (انصباب الجنب *pleural effusion*) عندما تتبدل حركياته عبر التبدلات في الضغط السكوني أو الحلولي، أو عبر زيادة نفوذية الشعريات الجنبية، أو بتأثير انسداد لمفاوي. تترى أوعية الجنب الحشوية من الدوران الرئوي، في حين تشكل أوعية الجنب الجدارية جزءاً من الدوران الجهازى، وبالتالي فإن زيادة الضغط الوريدي الرئوي يؤدي إلى زيادة دخول السائل إلى داخل جوف الجنب، في حين أن زيادة الضغط الوريدي الجهازى تؤدي إلى تناقص الامتصاص من السائل. يؤدي التهاب الجنب إلى زيادة نفوذية الأوعية الجنبية ويسبب دخول المزيد من السائل إلى جوف الجنب بالنسبة لقوة توجيه معينة. بالإضافة إلى ذلك، يزداد تركيز البروتين في السائل وينتج زيادة في قوة الضغط الجرمي مؤدياً إلى تراكم السائل. يؤدي نقص ألبومين الدم إلى خفض الضغط الجرمي داخل الوعائي ويسبب حجز السائل في المسافات خارج الوعائية، بما فيها جوف الجنب. وحيث أن الجهاز اللمفاوي يشكل طريقة خروج هامة للسائل الجنبى، يؤدي الانسداد اللمفاوي المركزي أو انسداد أقتية سطح الجنب بسبب ورم أو نتحة إلى خفض امتصاص السائل.

### الانصبابات الجنبية:

تصنف الانصبابات الجنبية حسب ميزات السائل، والتي تعكس الميزات الفيزيولوجية الإمرراضية المستبطنة. تتجم الانصبابات النتحية (الرشحية) *transudative effusions* عن زيادة الضغط السكوني

الوعائي أو تناقص الضغط الجرمي البلاسمي. في حين أن الانصبابات النتحية *exudative effusions* تتجم عن زيادة في النفوذية الوعائية بسبب الرض أو (نادراً) عن اتصالات شاذة بين جوف الجنب والبنى الأخرى مثل المعثكلة أو المري أو جوف البريتوان أو البرانشيم الرئوي (الجدول 19-1).

يمكن لمرضى الانصبابات الجنبية أن يكونوا لا عرضيين أو قد يتظاهرون فقط بزلة تنفسية أو ألم صدري. وتعتمد شدة الأعراض على السبب المستبطن وحجم وسرعة تراكم الانصباب. يوصف الألم الصدري الجنبى في الحالة النموذجية بأنه ألم حاد يتزايد بالسعال أو النفس العميق.

تتضمن علامات الفحص السريري للانصباب الجنبى كلاً من الأصمية بالقرع وتناقص أصوات التنفس فوق منطقة الانصباب. مع تناقص الاهتزازات الصوتية، وسماع أصوات تنفس قصبي مع ثغائية على الحافة العلوية للانصباب ناجمة عن انضغاط الرئة. إن علامة الانصباب الجنبى على صورة الصدر البسيطة بالوقوف هي الارتفاع الواضح في نصف الحجاب الموافق الناجم عن تراكم السائل بين الرئة وسطح الحجاب. وعندما يتجاوز حجم السائل 250 مل، تنفلق الزاوية الضلعية الحجابية، وتؤدي المقادير المتزايدة من السائل إلى تعميم الصدر السفلى مع تشكل هلال مقعر. ويمكن للمقادير الكبيرة من السائل أن تؤدي إلى تعميم كامل نصف الصدر الموافق وقد تضغط الرئة. إن هذه العلامات النموذجية قد لا تكون موجودة، وقد تبرز الضرورة إلى إجراء اختبارات إضافية من أجل توثيق وتمييز شدة وامتداد وموضع السائل الجنبى. وتقيد صورة الصدر الجانبية بالاستلقاء في تحديد فيما إذا كان سائل الانصباب يجري بشكل حر، كما تساعد في تحديد الحجم، وقد تكشف الانصباب فوق الرئوي كسبب لارتفاع نصف الحجاب. إن كلاً من التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوسب للصدر يفيدان في تقييم الانصبابات المتفرعة. وكذلك لدى مرضى غير قادرين على تحمل إجراء صورة الصدر بالوقوف، وأيضاً لدى مرضى مصابين بأفة جنبية أو برانشيمية رئوية مرافقة.

يحتاج انصباب الجنب دون سبب معروف إلى إجراء بزل صدر مع إجراء تحليل كيميائي وخليوي وجراثومي للسائل. ويفيد المظهر العياني للسائل عندما يكون محتواه قيحياً أو كيلوسياً أو دمويًا. وفي الانصباب النزفي، يمكن لقياس هيماتوكريت السائل الجنبى أن يؤدي إلى التمييز بين

انصباب تدمي الصدر *hemothorax* والانصباب النزفي *hemorrhagic*.

يؤمن الجدول 19-2 المعايير المخبرية لتصنيف الانصبابات الجنبية إلى نتحية ونتاجية، ورغم كونها غير مضمونة، إلا أن هذه المعايير تقيد

## الجدول 19-1: الانصبابات الجنبية

النتحية:

قصور قلب احتقاني

عوز البومين الدم

متلازمة نفروزيه

سوء تغذية

تشمع

سائل داخل البطن

حين

تحال بريتواني

النتحية:

الإنتان

تقيح الرئة

ذات الرئة الشاملة

الخبثاء

سرطان الرئة البدني

اللمفوما

السرطان الانتقالي

الصمة والاحتشاء الرئوي

الآفة الوعائية الكولاجينية

الذآب الحمامي الجهازى

التهاب المفاصل الرثواني

إمراضية داخل البطن

التهاب معككة

خراج تحت الحجاب

اختلال لجراحة بطنية

متلازمة Meigs

استرواح البول

المرض

تدمي الصدر

تكيلوس الصدر

تمزق المري

متفرقة

الوذمة المخاطية

تبولن الدم

داء الأسبستوز

الوذمة للمفاوية

الذآب المحدث دوائياً

متلازمة درسلر

## الجدول 19-2: التمييز بين الانصبابات النتحي والنتحي في جوف الجنب

| النتحي              | النتحي              |
|---------------------|---------------------|
| البروتين            | البروتين            |
| بروتين الجنب/ المصل | بروتين الجنب/ المصل |
| LDH                 | LDH                 |
| للطبيعي             | للطبيعي             |
| LDH الجنب / المصل   | LDH الجنب / المصل   |

LDH = نازعة الهيدروجين اللبنية

5. تشاهد كثرة الحمضات مع وجود الدم أو الهواء في جوف الجنب.

6. يكون الفحص الخلوي للخلايا الخبيثة إيجابياً في حوالي 60% من الانصبابات الخبيثة في أول بزل للجنب، وتزداد الحساسية إلى 80% إذا تم أخذ ثلاث عينات منفصلة.

يجب دوماً إجراء تلوين بفرام وزرع روتيني للجراثيم وزرع العصيات المقاومة للحمض. كما يجب إضافة زروعات الفطور في حالة الشك بوجود إصابة فطرية.

يمكن إجراء خزعة بالإبرة عبر الجلد من الجنب الجارية ضمن سرير المريض، إلا أن هذه التقنية تحتاج إلى وجود مقادير كبيرة من السائل. وبالتالي فإن القرار بإجراء هذا التداخل يجب أن يسبق بزل الجنب العلاجي. تعتبر خزعة الجنب إيجابية للعصيات المقاومة للحمض لدى أكثر من 50% من الانصبابات السلية. في حين أن زرع السائل يكون إيجابياً فقط في 25%. ويمكن لخزعة الجنب العمياء أن تشخص خبثاء أحياناً عندما يكون سائل الجنب سلبياً. إلا أن الخزعة الموجهة بتظهير الصدر تحت الرؤية المباشرة تملك موثوقية أكبر ويجب اللجوء إليها عندما تفشل الاختبارات الجارحة بشكل أقل في تشخيص سبب انصباب نتحي. وقد تحتاج الانصبابات النتحية أحياناً إلى تفجير صدر بالأنبوب أو إجراء سلسلة من عمليات بزل الجنب من أجل منع حدوث التوضع، ونواسير التفجير الجلدي (ذات الجنب القيقية بالضرورة) وخراجات الرئة والنواسير القصصية الجنبية.

تعتمد معالجة الانصبابات الجنبية على السبب وعلى درجة الإصابة في الوظيفة الرئوية. ويجب أن يتم توجيه العلاج نحو السبب المستبطن عندما يكون معروفاً. نادراً ما تحتاج الانصبابات النتحية إلى تفجير. وتزول عادة دون أية نتائج إذا تم تصحيح الاضطراب المستبطن. بالمقابل، يمكن للانصبابات النتحية أن تحتاج للتفجير أو لا. وقد يؤدي سحب الانصباب عبر بزل الجنب أو تفجير الصدر بالأنبوب إلى تحسين أعراض المريض حتى لو لم يتم قياس أي تحسن في وظيفة الرئة أو التبادل الغازي. تزول انصبابات ذات الرئة العقيمة المجاورة عادة عند تطبيق المعالجة بالصادات لذات الرئة المستبطنة. يجب تفجير ذات الجنب القيقية empyema، والتي تعرف بأنها وجود القيح ضمن جوف الجنب أو وجود سائل نتحي إيجابي التلوين بفرام أو إيجابي الزرع الجرثومي. ويتم هذا التفجير عادة باستخدام أنبوب تفجير صدر كبير. ونادراً ما تكون المعالجة الدوائية بالصادات كافية لوحدها في إزالة هذه الانصبابات. وقد يؤدي التأخر في التفجير إلى حدوث آفة جنبية دائمة وهامة تتطلب فتح الصدر وتقسير الجنب pleurectomy. إن المعالجة الملطفة الأفضل للانصبابات الخبيثة هي

بشكل كبير في تحديد التشخيص التفريقي. وتشير بعض ميزات السائل الجنبي إلى تشخيص نوعي:

1. درجة pH أقل من 7.0 تشير إلى تمزق مري أو انصباب رثواني
2. تركيز الغلوكوز أقل من 20 ملغ/دل يشاهد في التهاب المفاصل الرثواني وبشكل أقل شيوعاً في الآفة الخبيثة أو الإنتان.
3. تحدث الانصبابات المدمية لدى مرضى الآفة الخبيثة والمرض والصمة الرئوية والآفة الوعائية الكولاجينية.
4. يشير القيح الواضح إلى تقيح رئة. ويساهم تلوين العضويات بفرام أو زرعها في تمييز إنتان جوف الجنب.



معالجة الآفة الخبيثة المستبطنة. وتبلغ المدة المتوقعة للحياة لدى مرضى الانصبابات الجنبية الخبيثة الناجمة عن سرطان الرئة حوالي 12 أسبوع. ويمكن لتفجير الصدر بالأنبوب وإيثاق الجنب pleurodesis الكيماوي أن تنقّص من نكس الانصباب الخبيث، لكن هذه التداعلات مؤلمة وتحتاج إلى البقاء في المشفى لعدة أيام. ويمكن استخدام التفجير المستمر عبر قنطرة لدى مريض خارج المشفى عند المرضى الذين يبدون تحسناً عرضياً عند بزل حجم كبير من الجنب والذين يتراكم لديهم السائل بسرعة.

### الريح الصدرية:

تعتبر الريح الصدرية المفجرة spontaneous pneumothorax آفة مجهولة السبب تصيب الأشخاص صغار السن دون أي تأهب معروف. وتتضمن الأعراض النموذجية كلاً البدء المفاجئ لزلة تنفسية وألم صدري حاد. يتم وضع التشخيص شعاعياً، ويؤزل حوالي 50% من حالات الريح الصدرية هذه لوحدها (دون تدخل جراحي أو إيثاق جنب كيميائي) خلال سنتين.

تشير الريح الصدرية المتوترة tension إلى تراكم للهواء يسبب ضغطاً إيجابياً في جوف الجنب. وحيث أن الريح الصدرية المتوترة يمكن أن تسبب وهطاً هيموديناميكياً، لذلك تعتبر حالة إسعافية تحتاج إلى إزالة الانضغاط بسرعة. لا تعتبر معالجة الريح الصدرية عند عدم وجود التوتر إسعافية وتعتمد على الحالة القلبية الوعائية المستبطنة للمريض. ويحتاج جميع مرضى الريح الصدرية الموضعين على تهوية آلية تحت ضغط إيجابي إلى تفجير صدر بالأنبوب بسبب خطورة حدوث فيزيولوجية التوتر. وبغياب التهوية الآلية. يمكن لحالات الريح الصدرية الخفيفة أن تزول دون تدخل. وأحياناً يمكن اللجوء إلى التفجير بالإبرة دون عودة تراكم الهواء. وفي حالات أخرى يكفي وضع قنطرة صغيرة القطر عبر الجلد. في حالة مرضى الريح الصدرية المتكررة وأولئك المصابين بنفاخ رئوي أو فقاعات جنبية، تبرز ضرورة لإيثاق الجنب عبر التفشير الميكانيكي أو الكيميائي للجنب مع أو بدون خياطة الفقاعات عبر فتح الصدر أو تنظير جوف الصدر.

والأوعية الدموية ويؤدي إلى حدوث انسداد وعائي أو هوائي متزايد وعنيد ينتهي بالوفاة. ولا توجد معالجة فعالة حتى الآن لهذه الآفة. يشير المنصف الخلفي posterior mediastinum إلى الحيز الذي يقع مباشرة أمام أجسام الفقرات. ويحتوي على الأهر النازل وجهاز وريد الفرد والقناة الصدرية والعقد اللمفاوية والسلسلة العصبية الودية. وتشمل الكتل الموجودة في هذا القسم كلاً من الأورام عصبية المنشأ (الأورام الليفية العصبية) واللمفومات، وأورام للرئتين، وأمهات الدم الشريانية.

### آفات جدار الصدر:

#### من الناحية الفيزيولوجية:

تعتمد التهوية الكافية على حركة مؤثرة لجدار الصدر والحجاب الحاجز استجابة لتحريض عصبي. وبالتالي فإن أية آفة تقيد حركة جدار الصدر أو تتدخل في الوظيفة العصبية العضلية يمكن أن تسبب حدوث نقص تهوية. وفي هذه الآفات، تنخفض السعة الرئوية الكلية والسعة الحيوية، لكن الحجم المتبقي يبقى عادة طبيعياً وقد يزداد أحياناً. تؤدي حالة نقص التهوية إلى فرط كرتنة الدم وحدوث انخماص متزايد. ويؤدي الانخفاض في السعة الحيوية إلى عدم تطابق التهوية/الإرواء، مسبباً حدوث نقص أكسجة.

#### آفات نوعية:

##### آفة فقرية:

الجنب scoliosis هو اضطراب في الانحناء الجانبي وتناقص في حركة العمود الفقري. أما الحذب kyphosis فهو فرط عطف للشوك الصدري. عادة ما تشترك هاتين الآفتين بالحدوث. ويؤدي التحدد

### الآفة المنصفية:

يمكن تقسيم المنصف mediastinum بشكل ملائم إلى ثلاث مكونات بالاعتماد على صورة الصدر الجانبية (الشكل 19-1). يتوضع المنصف الأمامي anterior mediastinum بين القص وظل القلب. ويحتوي على الغدة الصعترية (غدة التوتة) thymus gland وقوس الأبهر ونسيج لمفاوي ونسيج هاجر للدرق وجارات الدرق. وغالباً ما تتألف الكتل الضاغطة في هذا القسم من الورم الصعترية (التوتية). أو الغدة الدرقية أو جارة الدرق المنتبذة أو الخبيثة، أو أورام الخلية المنسلية، أو اللمفومات. يحتوي المنصف الأوسط middle mediastinum على الكيس التاموري، وسرتي الرئتين، والعقد اللمفاوية المركزية والسرية. وغالباً ما تكون الكتل في هذا القسم هي كيسات قصبية المنشأ أو كيسات جنبية تامورية، أو لمفومات، أو ساركوما، أو كارسينومات. أو آفات حبيبية إثنائية مثل التدرن أو داء الهيستوبلاسموز. تتميز الحالة النادرة المسماة بالتليف المنصفي بحدوث تكاثر تدريجي متزايد لنسيج ليفي ضمن المنصف يتعدى على الطرق الهوائية الرئيسية

الناتج في حجم الجوف الصدري إلى قصور قلبي تنفسي. ولا يؤدي الإصلاح الجراحي للنشوء لدى البالغين إلى تحسين الوظيفة التنفسية أو يقلل من حدوث الاختلاطات.

#### البدانة:

تؤدي البدانة obesity إلى تناقص في الحجم الاحتياطي الزفيري وتناقص تهوية الأقسام القاعدية من الرئتين وتسبب حدوث نقص أكسجة. وتتضاعف الاضطرابات عندما يتخذ المريض وضعية الاستلقاء وكثيراً ما تترافق مع اضطرابات في السيطرة على التهوية وانسداد الطريق الهوائية العلوية.

#### شلل الحجاب الحاجز:

إن شلل الحجاب الحاجز أحادي الجانب unilateral diaphragmatic بغياب أية آفات أخرى قد يكون لا عرضياً. ويحافظ معظم المرضى على حوالي 75% من السعة الحيوية الطبيعية بالرغم من فقدان وظيفة نصف الحجاب الحاجز. وتؤدي وضعية الاستلقاء إلى زيادة الأعراض سوءاً، بسبب ضغط وتعدي المحتويات البطنية على جوف الصدر. وتتضمن أسباب شلل الحجاب الحاجز كلاً من أذية العصب الحجابي بسبب غزو ورمي أو ضغط، أو بسبب رض جراحي، أو بسبب اعتلال عصبي حموي. أو آفات عصبية أخرى. يتم وضع تشخيص شلل الحجاب الحاجز عن طريق المراقبة بالتظير الشعاعي للحجاب أثناء مناورة «استنشاق» حيث أن الحجاب المصاب يتحرك بشكل عجائبي. ويتم وضع التشخيص الأكيد بإجراء دراسات النقل العصبي.

يؤدي شلل الحجاب الحاجز ثنائي الجانب bilateral diaphragmatic إلى حدوث زلة تنفسية واضحة وزلة اضطجاجية. وتعتبر الحركة العجائبية لجدار البطن نحو الداخل أثناء الشهيق علامة سريرية نموذجية. وتتنخفض القوة الشهيقية العظمى بشكل واضح. تشير صور الصدر الشعاعية إلى تناقص حجوم الرئة، ويمكن أحياناً أن تفسر خطأ بأنها تليف رئوي بسبب احتشاد البرانشيم والبنى الوعائية في القاعدتين. نادراً ما يكون شلل الحجاب الحاجز ثنائي الجانب آفة مجهولة السبب، بل يعتبر في الواقع بظاهرة لآفة عصبية عضلية معقدة حادة أو مزمنة مثل متلازمة غيلان باريه، الحثل العضلي، التصلب الجانبي الضموري. متلازمة ما بعد التهاب سنجابية النخاع، وهو تشخيص يتم تجاهله في أغلب الأحيان.

عادة ما يكون شلل الحجاب الحاجز ثنائي الجانب لا عكوس. وبالتالي يتم توجيه الجهود نحو تدبير القصور التنفسي المتزايد. إن قرارات استخدام الإعاضة بالأكسجين أو التهوية بالضغط الإيجابي غير الجارحة أو خزغ الرغامى مع تطبيق التنفس الآلي لفترة طويلة. هذه القرارات تعتمد على الحالة الطبية والإنذار وتفضيل المريض.

# آفات الرئة التنشؤية

## عوامل الخطورة:

يؤثر سرطان الرئة إلى قتل أكثر من 120000 مواطن أمريكي سنوياً. ويشكل السبب الأساسي للوفيات لدى مرضى السرطان. ويعتبر تدخين السجائر مسئولاً عن 90% على الأقل من سرطانات الرئة وهو الأول من ضمن الأسباب التي يمكن تجنبها في الآفة القلبية الرئوية الميئة. تزداد نسبة خطورة حدوث سرطان الرئة مع زيادة جرعة وأمد التعرض لدخان التبغ وتكون أعلى لدى الأشخاص الذين يبدؤون التدخين في عمر باكر. وهناك أيضاً زيادة منخفضة لكنها هامة في نسبة خطورة سرطان الرئة عند الأشخاص الذين يتعرضون لدخان التبغ بشكل منفصل سلبي. ويشكل التعرض المهني الشديد للأسبستوز السبب الثاني من حيث الأهمية في سرطان الرئة، وعندما يتشارك التعرض للأسبستوز مع تدخين السجائر تكون نسبة الخطورة أعلى بـ 59 مرة منها لدى الأشخاص غير المدخنين وغير المتعرضين للأسبستوز.

يرتبط التعرض لليورانيوم والزرنيخ والكروم وإيترات الميثيل والفحوم الهيدروجينية العطرية متعددة الحلقة والنيكل وربما البريليوم مع سرطان الرئة. كما يترافق التعرض للرادون مع زيادة (مرتبطة بالجرعة) في خطورة تطور سرطانة قصبية المنشأ bronchogenic carcinoma. كذلك تؤدي الآفات الالتهابية المزمنة وتليف الرئة إلى زيادة نسبة خطورة حدوث السرطانة قصبية المنشأ، وكذلك متلازمة عوز المناعة المكتسب، خاصة عندما تشارك مع التدخين. يؤدي استخدام المعالجة المثبطة للمناعة لدى المرضى الذين تعرضوا لعملية زرع عضو صلد إلى وضع المرضى ضمن خطورة حدوث الآفات التكاثرية اللمفاوية التالية للزرع post-transplant lymphoproliferative disorders. وترتبط هذه الخطورة مع درجة تثبيط المناعي ووجود انتان بحمة إبستائين - بار.

## الإمراضية:

إن حوالي 5% من الأورام قصبية المنشأ تعتبر سليمة وتكشف عادة أثناء إجراء صورة صدر شعاعية روتينية. وعندما تكون هنالك أعراض. تكون هذه الأعراض مرتبطة بالانسداد القضيبي. تعتبر الأورام الغدية القصبية bronchial adenoma هي النمط الأكثر شيوعاً ضمن الأورام السليمة داخل القصبية. وتعتبر الكارسينويد القصبية bronchial carcinoid عادة شكلاً منخفض الدرجة من الخباثات، لكنها قد تتضمن مميزات نسيجية غير نمطية وتسبب سيراً سريعاً أكثر هجومية. يعتبر الورم العجائبي الرئوي pulmonary hamartoma النمط الأكثر شيوعاً من أورام محيط الرئة السليمة. ويتميز بنمط خاص من التكلس هو نمط البوشار popcorn.

يتم تصنيف السرطانات البدئية في الرئة إلى سرطانات صغيرة الخلايا وأخرى غير صغيرة الخلايا. ويتم تقسيم النمط غير صغير

الخلايا أيضاً إلى أربع أنماط نسيجية هي السرطانة شائكة الخلايا squamous cell carcinoma وسرطانة غدية adenocarcinoma وسرطانة كبيرة الخلايا أو غير مصنعة anaplastic carcinoma وسرطانة قصبية سنخية bronchoalveolar carcinoma. إلا أن هذا التصنيف يقدم القليل من الأهمية السريرية. وهناك بعض السرطانات غير صغيرة الخلايا تملك مظاهر نسيجية مختلطة أو تكون سيرة التمايز جداً بشكل يمنع من إدراجها ضمن نمط ما. إن الأورام ذات النمط الخلوي صغير الخلايا المختلط والنمط غير صغير الخلايا تحتاج معالجة موجهة نحو كل نمط خلوي.

يمكن للنتشوات البدئية الناشئة في أعضاء أخرى غير الرئة أن تعطي انتقالات بشكل شائع إلى البرانشيم الرئوي أو المخاطية داخل القصبية أو جدار الصدر أو جوف الجنب أو المنصف. وهناك حالات غير شائعة تقوم فيها الأورام البدئية للشدي أو المعثكلة أو الكبد بفزو الرئتين بواسطة الانتشار المباشر. وتصل الأورام العظمية (الأغران) sarcomas بالإضافة إلى خباثات الرئة والكولون والدرق والخصية إلى الرئتين عبر الطريق الدموي. كما أن السرطانة الغدية في الشدي والموثة والمعدة والمبيض والمعثكلة تصل الرئتين في الحالة النموذجية عبر الانتشار اللمفاوي. وتبدو بشكل ارتشاحي أو نمط شبكي عقيدي منتشر على صورة الصدر الشعاعية وتسبب حدوث زلة تنفسية غير متناسبة مع المظهر الشعاعي.

## المظهر السريري:

يعتمد المظهر السريري لمرضى سرطان الرئة على موضع الورم وحجمه ووجود انتشار انتقالي وتظاهرات خارج ورمية. يتظاهر معظم المرضى بالسعال أو نفث الدم أو الزلة التنفسية أو ذات رئة تالية للانسداد. ويشير الألم الصدري عادة إلى غزو لجدار الصدر أو إصابة عصبية أو وجود انصبابات تامورية أو جنبية خبيثة. ويحدث السيلان القضيبي bronchorrhea لدى أقلية من هؤلاء المرضى. وهو العرض النموذجي لسرطانة الخلية القصبية السنخية. تتألف متلازمة بانكوسست من ثلاثية الألم ومتلازمة هورنر وشلل العصب العضدي، وتتجم عن أورام التلم العلوي التي تغزو الضفيرة العصبية والعقد العصبية الرقبية السفلية والعمود الفقري. وتتجم متلازمة الأجوف العلوي عن انسداد الوريد الأجوف العلوي بأورام الفص العلوي المركزية، وعادة ما يكون ورم صغير الخلايا. وتتضمن أعراض متلازمة الأجوف العلوي كلاً من وذمة الوجه والطرف العلوي وتمدد الأوردة السطحية فوق القسم العلوي الجسم ووذمة دماغية وصريير stridor. كما أن الانسداد الجزئي لقصبية بالورم يمكن أن يؤدي إلى حدوث وزيز موضع، في حين أن الانسداد الكامل يسبب حدوث الانخماص أو ذات الرئة التالية للانسداد.

## الجدول 20-1: التلازمات خارج الورمية المرافقة للسرطانة قصبية المنشأ

| المتلازمة  | النمط الخلوي                                | الأقلية  |
|--|---|--|
| التبقير، واعتلال العظم والمفصل بفرط النمو الرئوي | كلها عدا صغير الخلايا                       | غير معروف  |
| عوز صوديوم الدم                                  | أكثرها شيوعاً صغير الخلايا، وقد يكون أي نمط | متلازمات الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH)، الإنتاج المنتبذ المهاجر للهرمون المضاد للإدرار من قبل الورم |
| فرط كالسيوم الدم                                 | عادة شائكة الخلايا                          | انتقالات عظمية، عامل تعميل كاسرات العظم، الهرمون الشبيه بهرمون جارات الدرق، البروستاغلاندينات                            |
| متلازمة كوشينغ                                   | عادة صغير الخلايا                           | إنتاج ACTH المنتبذ   |
| متلازمة الوهن العضلي لإياتون - لامبرت            | عادة صغير الخلايا                           | أضداد لأقنية الكالسيوم الحساسة للفلوتاج في >75%، تؤثر على فعالية اقنية الكالسيوم في العضلات قبل التشابك                  |
| اعتلالات عصبية عضلية أخرى                        | أكثرها شيوعاً صغير الخلايا، وقد يكون أي نمط | أضداد مضادة لنويات العضلات وتعرف باسم anti-Hu، آليات أخرى غير معروفة   |
| التهاب الوريد الخثري                             | كل الأنماط                                  | غير معروف  |

المتاخمة للجنب إلى وضع التشخيص في حوالي 80% من الحالات. إلا أن سلبية الخزعة بالإبرة لا تستبعد الخباثة. لذلك ينصح الأطباء بالتوجه نحو تقنية جراحة أكثر هي استئصال شذفة عبر تنظير جوف الصدر thoracoscopic wedge resection. وفي هذه الحالة، يمكن وضع التشخيص بأخذ مقاطع مجمدة من النسيج frozen tissue sections. وفي حالة الخبث، يمكن الاستمرار بإجراء استئصال فص كامل.

تعتمد الخيارات العلاجية لسرطان الرئة على نمط الورم، ومرحلة الآفة والحالة الأدائية للمريض. وقد تم تعديل تصنيف سرطان الرئة في الوقت الحاضر نحو تصنيف المرضى بشكل أفضل حسب النتيجة المتوقعة واستخدام التدخلات العلاجية. وتعتبر الحالة الأدائية عند وضع التشخيص هي المشعر الأقوى في البقاء على المدى الطويل. وتحدث أعلى نسبة للشفاء في سرطان الرئة غير صغير الخلايا عند إجراء استئصال جراحي كامل. ويعتبر الاستئصال هو العلاج المفضل في المرحلة I وII وأغلب حالات III إن كان ممكناً. ويتم تحديد قابلية إجراء الجراحة حسب الحالة الأدائية الكلية للمريض بالإضافة إلى الحالة الوظيفية القلبية الرئوية بشكل خاص. فالمرضى ذوي الآفة القلبية الهامة قد لا يعتبروا مرشحين للجراحة. ويمكن استخدام اختبارات وظائف الرئة قبيل الجراحة من أجل استبعاد المرضى الذين يتوقع أن يكون الحجم الرئوي القسري خلال ثانية (FEV<sub>1</sub>) بعد الجراحة أقل من لتر. لكن، وحيث أن الاستئصال يقدم الفرصة الأفضل للشفاء، لذلك تستخدم قياسات أكثر انتقائية للنتائج الوظيفية للجراحة المفترضة. وتتضمن هذه القياسات استخدام النسبة المئوية للـ FEV<sub>1</sub> المتوقعة بعد الجراحة بدلاً من القيمة المطلقة ودراسات الوظيفة المجزأة split من أجل تحديد مساهمة كل فص في التهوية باستخدام النظائر المشعة بفرض التنبؤ بدقة بالأداء بعد الجراحة.

يؤثر كل من مرحلة الورم وموضعه أيضاً في تحديد قابلية الاستئصال. حيث أن الأورام ذات الغزو داخل القضيبي ضمن 2 سم من نهاية الرغامى تعتبر غير قابلة للاستئصال بشكل عام. رغم أن يجري لها استئصال انتقائي أحياناً. ولا يستفيد المريض من استئصال الورم ذو الغزو المباشر للأوعية الكبيرة أو البنى المنصفية، أو الذي يترافق مع إصابة العقد اللمفية في الجانب المقابل أو مع انتقالات. يعتمد التصنيف الأكثر دقة على إجراء مسح طبقي محوسب للصدر والبطن يتلو خزعة من عقدة لمفاوية منصفية لدى أولئك المصابين بضخامة

وقد تنجم بحة الصوت hoarseness عن أذية العصب الحنجري الراجع بكتلة أو ضخامة عقدية في السرة. وعادة ما تكون في الجانب الأيسر. وتؤدي إصابة العصب الحجابي بالورم إلى شلل حجابي أحادي الجانب. كما أن الانتشار مباشرة أو عبر الانتقالات إلى الجنب أو المنصف يؤدي إلى حدوث انصبابات خبيثة. وفي حالات نادرة يسبب حدوث سطم قلبي cardiac tamponade.

كثيراً ما تتأخر الأعراض لدى مرضى السرطانة القصبية المنشأ في الظهور حتى يبدأ الورم بإعطاء انتقالات. وغالباً نحو العقد اللمفاوية أو الغدتين الكظريتين أو الدماغ أو الكبد أو العظم. ويمكن للسرطانة قصبية المنشأ أن تسبب حدوث متلازمة خارج ورمية paraneoplastic ناجمة عن إنتاج منتبذ هاجر للهرمونات أو تكوين أضداد لمستضدات عصبونية (الجدول 20-1).

### التشخيص والتقييم:

تتألف المراحل البدئية في تقييم سرطان الرئة من القصة المرضية والفحص السريري. بالمشاركة مع الدراسات الشعاعية الحديثة والسابقة. ويفترض أن آفة تبقى ثابتة شعاعياً ومستقرة لأكثر من سنتين هي آفة سليمة على الأغلب. ولا يعتبر التقييم المخبري الروتيني مساعداً في التشخيص.

حيث أن الخيارات العلاجية لسرطان الرئة تعتمد على المظهر النسيجي للورم والتصنيف السريري (الجدول 20-2)، لذلك يجب أن تبدأ المحاولات للحصول على عينة نسيجية أولاً بأقل التقنيات الجارحة وتتطور نحو الأكثر حتى يتم الحصول على عينة نسيجية. إن الفحص النسيجي للقصع لدى مرضى يتظاهرون بسعال منتج (خاصة مع وجود نفث دموي وآفات مركزية التوضع نسبياً) يؤمن تشخيصاً غير جارح في حوالي 40-50% من المرضى. ويمكن لتنظير القصبات بمنظار الألياف البصرية fiberoptic bronchoscopy أن يحدد موضع الأورام ويؤمن معلومات حول درجة الانسداد القضيبي مع تأمينه لعينة فحص نسيجي. ويؤدي تنظير القصبات إلى وضع التشخيص عند حوالي 90% من الآفات المرئية داخل القصبات. لكن هذه النسبة تنخفض إلى 50% أو أقل في الآفات المحيطية. معتمدة على حجم وموضع الورم. ويؤدي الرشف بالإبرة عبر الصدر transthoracic needle aspiration للآفات المحيطية

الجدول 20-2: جهاز التمثيل العالمي لسرطان الرئة. طبعة 1997

الورم البدني (T):

T1 = ورم  $\geq 3$  سم قطعاً دون غزو المزيد من القسم الداني من القصبة القصية  
T2 = ورم  $< 3$  سم أو

ورم من أي حجم مع واحد مما يلي:

غزو الجنب الحشوية

انخماص أقل من كامل الرئة

امتداد نحو القريب لمقدار 2 سم على الأقل من تفرع الرغامى

T3 = ورم من أي حجم مع واحد مما يلي:

غزو جدار الصدر

إصابة الحجاب الحاجز أو الجنبية المنصفية أو اثنامور

انخماص يصيب كامل الرئة

امتداد نحو القريب لمقدار 2 سم على الأقل من تفرع الرغامى

T4 = ورم من أي حجم مع واحد مما يلي:

غزو المنصف

غزو القلب أو الأوعية الكبيرة

غزو الرغامى أو المري

غزو جسم الفقرة أو الرهابة

وجود انصباب تاموري أو جنبي خبيث

عقيدة (عقيدات) ضمن نفس الفص كإصابة بدئية

إصابة العقد (N):

N0 = لا توجد إصابة عقد في المنطقة

N1 = انتقالات في نفس الجانب إلى عقد سرية و/أو عقد حول قصيبة.

N2 = انتقالات في نفس الجانب إلى عقد منصفية و/أو عقد تحت القص.

N3 = انتقالات إلى عقد منصفية أو سرية في الجانب المقابل أو عقد أخمعية أو تحت الترقوة في نفس الجانب أو في الجانب المقابل

انتقالات بعيدة (M):

M0 = غياب انتقالات بعيدة.

M1 = وجود انتقالات بعيدة (تتضمن عقديات رئوية انتقالية في فص مختلف عن الورم البدلي)

زمر التصنيف في TNM:

المرحلة I A = T1 N0 M0

المرحلة I B = T2 N0 M0

المرحلة II A = T1 N1 M0

المرحلة II B = T2 N1 M0

المرحلة III A = T3 N1 M0

المرحلة III B = T3 N2 M0

المرحلة IV = أي T أي N مع M1

بسبب نسبة الخطورة العالية للخبائث لدى هذا التعداد السكاني وبسبب التصرف الهجومي لبعض السرطانات التي يمكن أن تسبب انتقالات حتى عندما تكون صغيرة.

### المعالجة والإنذار:

بالرغم من أن الاستئصال الجراحي هو المعالجة المفضلة لدى مرضى سرطان الرئة غير صغير الخلايا الذين يعتبرون ملائمين للجراحة. إلا أن هنالك بعض الأدلة المتزايدة التي تدعم المعالجة الكيميائية الشعاعية المتممة الحديثة لدى مرضى المرحلة II أو IIIA. وقد تكون المعالجة الشعاعية شافية لوحدها لدى نسبة ضئيلة من المرضى غير المرشحين للجراحة لكنها لا تحافظ على الوظيفة الرئوية. ويمكن للتشعيع التلطيفي أن يزيل أعراض الانسداد القصبي وانهيار الأجوف العلوي. بالإضافة إلى تأمين زوال لأعراض الانتقالات الدماغية والعظمية.

يتم تصنيف ومعالجة سرطان الرئة صغير الخلايا بشكل مختلف عن سرطان الرئة غير صغير الخلايا. حيث يتم تصنيف سرطان الرئة

عقد. إن غزو جدار الصدر أو إصابة العقد السرية في نفس الجانب أو العقد المنصفية لا يمنع من الجراحة. ولا يستطب اللجوء إلى ومضان العظم والتصوير الطبقي المحوري للرأس والتصوير بالرنين المغناطيسي في حالة غياب الأعراض التي تشير إلى حدوث انتقالات.

### العقيدة الرئوية المفردة:

بما أن العقيدات الرئوية المفردة يمكن أن تكون سليمة أو خبيثة. لذلك تستطب الخزعة الاستئصالية عادة من أجل التشخيص. ويمكن اعتبار هذه الآفات سليمة دون تشخيص نسيجي إذا (1) كان هنالك إثبات شعاعي بأن الآفة لم تزداد حجماً خلال سنتين، أو (2) إذا كان الورم حاوياً على تكلسات ذات نمط مركزي أو مبعثر أو منتشر أو صفحي أو بشكل البوشار. وتسمى الآفات التي تتجاوز 3 سم عادة باسم كتل وليس عقيدات، ومن المحتمل كونها خبيثة. ولا ينصح عادة بإتباع طريقة مراقبة العقيدات غير المتكلسة المكتشفة حديثاً بواسطة سلسلة من الصور الشعاعية لدى المدخنين الذين تجاوزوا 40 سنة من عمرهم

و كمعدل بلغة الأرقام. يحيا 14٪ فقط من مرضى سرطان الرئة لفترة تصل إلى 5 سنوات منذ كشف التشخيص. وبالرغم من أن مرحلة المرض عند كشفه تؤثر على الاستجابة للعلاج وعلى البقاء، إلا أنه لا توجد خطة مسح حتى الآن أثبتت فعاليتها أو جدواها اقتصادياً. وحتى في المرض ذو المرحلة I سريريا، لا يتجاوز معدل البقاء لخمس سنوات أكثر من 60٪. وقد يكون ذلك مرتبطاً جزئياً بوجود انتقالات خفية لا تشخص دون تصنيف جراحي، لكنه يعكس أيضاً الطبيعة الهجومية لهذه الآفة.

صغير الخلايا على أنه مرحلة «محدودة» إذا كان الورم يطوق بشكل كامل عبر مدخل تشعيع وحيد و إلا. فإنه يعتبر في مرحلة شديدة. تتضمن المعالجة المعتادة للداء ذو المرحلة المحدودة عادة المعالجة الكيميائية المشتركة مع التشعيع. يعتبر سرطان الرئة صغير الخلايا حساس جداً للمعالجة الكيميائية. ويستجيب معظم المرضى للعلاج بشكل تحسن سريري، إلا أن أمد هذا التحسن يكون متبدلاً ونادراً ما يحدث الشفاء بشكل كامل. كثيراً ما يعطي سرطان الرئة صغير الخلايا انتقالات إلى الدماغ. ويؤدي تشعيع القحف وقائياً في الآفة المحدودة إلى إنقاص نسب حدوث الانتقالات الدماغية لكنه لا يؤدي إلى إطالة البقاء. يتم معالجة المرضى ذوي المرحلة المتقدمة الشديدة عادة بالعلاج الكيميائي لوحده، والذي لا يعتبر شافياً لكن يزيد البقاء ويقلل من الأعراض.



## اضطرابات التنفس

### متلازمة توقف التنفس أثناء النوم:

أثناء النوم الطبيعي، تنخفض التهوية، ويزداد ثاني أكسيد الكربون في الدم، وتسترخي عضلات البلعوم، مما يؤدي إلى تضيق في الطرق التنفسية العلوية. الأمر الذي يضيف حملاً مقاوماً إضافياً لجهاز التنفس. يتألف نمط النوم الطبيعي من عدة مراحل تحدث بشكل حلقي مع أنماط موجات الدماغية النموذجية على تخطيط الدماغ الكهربائي والتي تتوافق مع مرحلة النوم. إحدى هذه المراحل هي مرحلة النوم ذو حركة العين السريعة، والتي تتزامن مع رؤية الأحلام وتتميز بحركات عين سريعة وفقدان مقوية عضلية هيكلية معممة باستثناء الحجاب وحدوث تنفس غير منظم.

تعرّف حالة توقف التنفس apnea بأنها توقف كامل لجريان الهواء لفترة 10 ثواني أو أكثر. في حين أن تناقص التنفس hypopnea هو انخفاض واضح في الجريان الهوائي، تحدث حالات توقف التنفس وتناقص التنفس أحياناً أثناء النوم الطبيعي، ويزداد تكرارها مع زيادة العمر. ولدى مرضى متلازمة توقف التنفس أثناء النوم sleep apnea syndrome، يزداد تكرار حدوث حالات توقف وتناقص التنفس هذه وأمد استمرارها إلى درجة كافية لتقسيم النوم وإنتاج نقص أكسجة وفرط كبريتة واضحين سريرياً. يمكن لتوقف التنفس أثناء النوم أن يكون انسدادياً ناجماً عن انسداد الطريق الهوائي العلوي، أو يكون مركزياً ناجماً عن تناقص التوجيه التنفسي المركزي، أو يكون مختلطاً ناجماً عن اجتماع كلا النمطين، وتتضمن نتائج اضطراب النوم كلاً من زيادة الوسن والتعب أثناء النهار، وزيادة خطورة حدوث حوادث السير والمركبات، وفرط الاستثارة، والصداع، وفرط التوتر الشرياني، وزيادة في حدوث الموت المفاجئ، ربما بسبب اضطرابات نظم قلبية.

تحدث متلازمة توقف التنفس أثناء النوم الانسدادية لدى حوالي 4٪ من الرجال متوسطي العمر والأكثر سناً، وتكون أقل شيوعاً لدى النساء. وتتضمن عوامل الخطورة الأساسية لتوقف التنفس أثناء النوم الانسدادي كلاً من البدانة واضطراب تشريح الطريق الهوائي العلوي الناجم عن ضخامة اللوزات أو ضخامة اللسان macroglossia أو زيادة طول شرع الحنك الرخو soft palate واللهاة uvula أو صغر الفك السفلي micrognathia. وفي مثل هذه الحالات، يمكن حتى لاسترخاء عضلات الطريق الهوائي العلوي الذي يحدث بشكل طبيعي أثناء النوم أن يؤدي إلى انسداد تام في الطريق الهوائي وإيقاف الجريان الهوائي. وبعد فترة متبدلة من انسداد الطريق الهوائي، يستيقظ المريض ويعيد إنشاء المقوية العضلية ويفتح الطريق الهوائي. ويمكن لهذه الدورة أن تكرر عدة مئات من المرات أثناء ليلة واحدة، مما يؤدي إلى حدوث العديد من نوب نقص الأكسجة وفرط الكبريتة مع اضطراب واضح في نمط النوم الطبيعي. وأثناء انسداد الطريق الهوائي، تحدث زيادة في المقوية العصبية الودية، مؤدية إلى حدوث تقبض وعائي وارتفاع في الضغط الشرياني. ويمكن لنقص الأكسجة أن يسبب حدوث بطء قلبي واضطرابات نظم قلبية. هنالك زيادة في نسبة حدوث الصدمة stroke والأفة الشريانية الإكليلية لدى مرضى توقف التنفس أثناء النوم، لكن من الصعب تحديد علاقة مسببة بسبب تشارك عدة عوامل خطورة.

يجب التفكير بتشخيص توقف التنفس أثناء النوم لدى المرضى الذين يشكون من فرط نعاس ووسن خلال النهار تؤثر على الفعاليات اليومية. خاصة عندما تشارك مع شكوى اللهاث والغثيظ عالي الصوت من قبل شريك النوم. عادة ما يكون المرضى بدينين، لكن ليس دائماً. بالفحص السريري، تشاهد فتحة بعلوم صغيرة أو غزارة وزيادة النسيج الرخو. قد يكون المرضى مصابين بارتفاع الضغط وفي الحالات الشديدة قد نجد دلائل على قصور القلب الأيمن. ولدى مرضى البدانة المرضية، يمكن لمتلازمة نقص التهوية المرافقة للبدانة (التي تتميز بنقص أكسجة وفرط كبريتة أثناء النهار) أن ترافق توقف التنفس أثناء النوم. يحتاج تأكيد تشخيص متلازمة توقف التنفس أثناء النوم إلى إجراء قياس النعاس العديد أثناء الليل polysomnography overnight. فأتساءل نوم المريض خلال الليل، يتم تسجيل قياسات متعددة لتخطيط الدماغ الكهربائي وتخطيط القلب الكهربائي كما يتم مراقبة وتسجيل الجريان الهوائي والإشباع الأكسجيني وحركات عضلات التنفس والعين والذقن والأطراف. ويتم اشتقاق علامة من هذه المعلومات تميز سريرياً توقف التنفس الهام أثناء النوم. وإذا كان النمط هو توقف التنفس أثناء النوم الانسدادي، يتكيف المرضى عادة مع قناع الضغط الإيجابي المستمر للطريق الهوائي، إن الحفاظ على الضغط الإيجابي في الطريق الهوائي في نهاية الزفير يحافظ على الطريق الهوائي العلوي مفتوحاً ويمنع الانخماص. ويمكن معايرة مقدار الضغط الإيجابي إلى الحد الأدنى الذي يمنع حدوث نوب توقف التنفس وظهور الأعراض، ورغم أن هذا الجهاز يعتبر فعالاً جداً، إلا أنه مرهق وغير مريح غالباً، وتبقى مطاوعة المريض منخفضة على المدى الطويل.

إن كل المسكنات sedative تثبط المحرك التنفسي إلى درجة ما، ويجب توجيه مرضى توقف التنفس أثناء النوم إلى تجنبها. عندما يكون المريض بديناً، يمكن لإنقاص الوزن بشكل كبير أن يؤدي إلى إنهاء أو التخفيف من شدة متلازمة توقف التنفس أثناء النوم. يعتبر كل من قصور الدرق وضخامة النهايات والداء النشواني أسباباً نادرة لتوقف التنفس أثناء النوم، لكن يجب استبعادها. ومن المفيد أحياناً اللجوء إلى الجراحة الهادفة لاستئصال اللوزات السادة أو الناميات أو البوليبيات أو جراحة تصنيع البلعوم والحنك الرخو واللهاة لدى مرضى هذه التشوهات التشريحية الخاصة مع درجة معتدلة من الانسداد.

### اضطرابات التنفس الأخرى:

إن توقف التنفس أو تناقص التنفس الناجمين عن تناقص التوجيه المركزي التنفسي قد تكون نتيجة لأذية في الجهاز العصبي المركزي أو قد تكون مجهولة السبب (لعنة أوندين Ondine curse). ويمكن للأشخاص المصابين أن يكونوا ناقصي التهوية حتى أثناء الاستيقاظ، رغم أنهم قادرين على إجراء تنفس عفوي طبيعي كامل. وفي أثناء النوم، تكون حالات توقف التنفس المتكررة هي القاعدة. قد تكون حالة توقف التنفس المركزية تالية لشذوذ بنيوي في جذع الدماغ، والذي يكشف فقط بفتح الجثة.

يشير تنفس تشاين ستوكس Cheyne-stokes إلى نمط حلقي منتظم من الحجوم الكلية المرتفعة - المنخفضة والتي تفصل بحالات توقف تنفس أو تناقص تنفس. وعادة ما يكون هؤلاء المرضى مصابين بأفة معمة في الجهاز العصبي المركزي أو قصور قلب احتقاني. يؤدي قصور القلب إلى زيادة أمد الدوران، مما يؤدي إلى تأخير بين التبدلات في غازات الدم على المستوى النسيجي ووصول هذه التبدلات إلى المستقبلات الكيميائية في جذع الدماغ. ويؤدي هذا التأخير إلى حدوث ذروة تزايد تدريجي في فرط التهوية يتلوها تناقص تدريجي في التهوية حتى توقف التنفس ومن ثم إعادة تكرار الدورة.

إن زيادة الجهد التنفسي لدى مرضى الآفة الرئوية السادة يجعل في المحصلة من المستحيل الحفاظ على تهوية كافية لإبقاء الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون الشرياني  $Paco_2$  طبيعياً. وعندما تنخفض السعة التنفسية، يؤدي نقص الأكسجة إلى زيادة  $Paco_2$ ، وتستجيب الكلية عن طريق احتباس البيكربونات من أجل الإبقاء على pH الدم الشرياني طبيعياً. ويبدو أن هؤلاء المرضى يملكون توجيهاً تنفسياً طبيعياً لكنهم يفتقدون القدرة على زيادة التهوية الدقيقة من أجل تأمين الحاجيات الاستقلابية المتزايدة.

يمكن لأفات أسفل جذع الدماغ وأعلى الجسر أن تسبب حدوث فرط تهوية مركزية central hyperventilation. إلا أنه من النادر أن يحدث فرط التهوية بغياب اضطرابات فيزيولوجية أو كيميائية أخرى. ويعتبر التشمع الكبدي والحمل والألم والقلق الشديد كلها أسباب لفرط التهوية المركزية. يتميز نمط التنفس بتوقف النفس apneustic breathing بحدوث العديد من توقف الشهيق الثابت ينجم عن أذية الجسر الأوسط mcdpons، وفي أغلب الأحيان يكون ناجماً احتشاء شريان قاعدي. أما تنفس الأتاكسيا ataxic breathing (أو تنفس Biot) فهو نمط عشوائي غير منظم من التنفس العميق والسطحي، وينجم عن اضطراب على مستوى مولد النظم التنفسي في البصلة.

# الآفات البيئية والمهنية

ينجم داء تغبر الرئة لدى عمال مناجم الفحم coal workers pneumoconiosis عن الاستنشاق طويل الأمد والشديد لغبار الفحم. لا يؤدي غبار الفحم لوحده إلى إحداث التهاب هام أو شذوذات فيزيولوجية لدى معظم الأشخاص المعرضين. ويعتبر التعرض المتزامن للسيليكا مسؤلاً بشكل كبير عن حدوث تليف واضح. كما أن التعرض للرادون يزيد من احتمال حدوث سرطان الرئة. كذلك يؤدي تزامن تدخين السجائر إلى زيادة خطورة حدوث آفة عرضية. وعندما تكون صورة الصدر غير طبيعية، تظهر نمطاً عقيدياً شبيكياً. وقد تم تصنيف تغبر الرئة على أساس عدد وتوزيع وحجم ومظهر هذه العقيدات الدقيقة من قبل أخصائيين شعاعيين مدربين بشكل خاص يدعون B readers.

يحدث داء البيريلليوم berylliosis بشكل حاد ومزمن. يؤدي داء البيريلليوم الحاد إلى حدوث تفاعل التهابي شديد يشابه ذات الرئة الكيميائية. في حين أن النمط المزمن هو آفة حبيبية تؤثر بشكل أساسي على الرئتين. وتكون التظاهرات السريرية للنمط المزمن مشابهة للسلاركوتيد. ويتم وضع التشخيص بالاعتماد على قصة التعرض والفحص النسيجي والتأكيد المخبري عن طريق اختبار تحول اللعناويات. وهو متوافر في مراكز متخصصة.

## تلوث الهواء:

يزداد تركيز أوكسيدات الكبريت والأوزون وثاني أكسيد الآزوت في الغلاف الجوي، خاصة في المناطق الصناعية. وتتغير التأثيرات الرئوية لهذه الغازات بين بعضها، لكنها تتضمن تقبضاً قصبياً وتحريض حدوث الربو والتهاب القصبات والداء الرئوي الانسدادي المزمن. كما أن ارتفاع المستويات المألوفة لغاز الرادون زاد من القلق حيال إحداث السرطانات. إن عمال المناجم الذين يتعرضون لمستويات مرتفعة من الرادون يملكون نسبة خطورة أعلى لحدوث سرطان الرئة، إلا أنه من الصعب تأكيد وتمييز الأدلة على تأثير التعرض للهواء المألوف.

## الأبخرة والغازات الضارة بالصحة:

يمكن أن يؤدي استنشاق أبخرة وغازات معينة إلى حدوث اختناق asphyxia أو أذية خلوية أو استقلابية (الجدول 22-1). إن استنشاق غازات مركزة موجودة بشكل طبيعي في الغلاف الجوي (مثل ثاني أكسيد الكربون أو الآزوت أو الميثان) يؤدي إلى حدوث الاختناق بسبب توضعها بدل الأكسجين على الأنساج. إلا أن هذه الغازات ليست سامة مباشرة. ويعتبر الانسمام بأول أكسيد الكربون CO سبباً شائعاً وكثيراً ما يهمل للأذية الإنشاقية ويؤدي إلى نقص أكسجة نسيجية عبر حلوله

في التعرض لمواد معينة يمكن تنفسها قد يؤدي إلى إحداث أذية رئوية. تتغير درجة الأذية على حجم الجزيئات وسمية المادة المستنشقة وجرعة وأمد التعرض. ويشير تعبير تغبر الرئة pneumoconiosis إلى مجموعة من الآفات الرئوية تنجم عن استنشاق أغبرة غير عضوية. كذلك يمكن لكل من الأبخرة السامة والغازات والمعادن الثقيلة أن تسبب أذية رئوية استنشاقية. ويمكن لاستنشاق الأغبرة العضوية أن يؤدي إلى إحداث ذات رئة بفرط الحساسية، والتي نوقشت بالتفصيل في الفصل 18.

## تغبر الرئة:

تنجم حالات تغبر الرئة الأربعة الأساسية عن استنشاق الأسبستوز، أو غبار الفحم، أو السيليكا، أو البيريلليوم (راجع الجدول 18-1). ويعتبر الأسبستوز هو الأكثر أهمية بسبب تكرار التعرض وشدة الآفة. يرتبط الداء بشدة وأمد التعرض بالإضافة إلى نمط الليف، وتتراوح تظاهرات داء الأسبستوز من انصبابات جنبية سليمة وتسمك جنبية إلى تليف رئوي متزايد وزيادة خطورة حدوث سرطان الرئة والميزوتليوما. تزداد نسبة خطورة حدوث سرطان الرئة بحوالي 6 مرات لدى الأشخاص المعرضين بشكل كبير للأسبستوز وتزداد بحوالي 59 ضعف لدى المدخنين المعرضين بنفس الدرجة للأسبستوز. وتكون المدة الفاصلة بين التعرض للأسبستوز وتطور الخباثة طويلة، وتبلغ بين 20-40 سنة. كذلك فإن تليف الرئة المرتبط بالأسبستوز يتطور ببطء أيضاً ويستمر بالتطور حتى بعد توقف التعرض. لا يمكن بسهولة تنظيف ألياف الأسبستوز من الرئتين وتستمر بتحريض حدوث الالتهاب والتليف. وتظهر الألياف على الفحص النسيجي بشكل «أجسام الأسبستوز asbestos bodies». وتسمى أيضاً أجسام فيرينية ferruginous bodies بسبب تراكم الحديد والبروتين على سطحها مع الزمن.

ينجم داء السيليكا silicosis عن التعرض الشديد للسيليكا، وهو أقل شيوعاً لكنه يسبب استجابة التهابية شديدة وقد يؤدي إلى تليف كلتي شديد. وقد تكون المدة بين التعرض وظهور المرض قصيرة لدرجة 5 سنوات مع التعرض الكثيف، أو قد تطول لتصل إلى 20 سنة. يمكن لداء السيليكا الحاد أن يتطور خلال شهور ويملك مظاهر سريرية لذات رئة إنتانية حادة، إلا أن التشريح المرضي يظهر جزيئات هشة وتراكم بروتينات سنخي. وتتضمن الموجودات الشعاعية المميزة وجود العقيدات المندمجة في الفص العلوي وتكلسات قشر البيضة في العقد السرية. يوهب هذا الداء للإصابة بالإنتان بالمتفطرات mycobacteria.

## الجيول 22-1: الأبخرة والغازات السمية

| الأذية                            | العنصر             | التعرض المهني                             |
|-----------------------------------|--------------------|---|
| الاختناق البسيط                   | ثاني أكسيد الكربون | عمال المناجم، عمال مصب المعادن            |
| الأزوت                            |                    | عمال المناجم، عمال الفطس                  |
| الميتان                           |                    | عمال المناجم                              |
| نقص الأكسجة الخلوية/ نقل الأكسجين | أول أكسيد الكربون  | عمال المناجم، الاحتباس في أماكن مغلقة     |
|                                   |                    | استنشاق الدخان                            |
|                                   | السيانيد           | عمال تكرير البترول                        |
|                                   | سلفيد الهيدروجين   |   |
| أذية النسيج المباشرة              | الأمونيا           | عناصر التطهير والتطهير                    |
|                                   | الكولورين          | المبيضات، أحواض السباحة                   |
|                                   | ثاني أكسيد الأزوت  | الزراعة، التطهير، الاحتباس في أماكن مغلقة |
|                                   | الفوسجين           | عمال لحام المعادن، إزالة الدهان           |
|                                   | الكروميوم، الزئبق  | عمال لحام المعادن                         |

إن استنشاق مواد كاوية مثل الأمونيا والكلورين وفلوريد الهيدروجين يسبب حدوث أعراض حادة لالتهاب العين والطريق الهوائي العلوي. ويؤدي كل من الألم والدماغ والسيلان الأنفي وأعراض الطريق التنفسي العلوي إلى جعل الشخص يتجنب البيئة، مما يمنع المزيد من التعرض والأذية. ولا تكون أذية الطريق الهوائي السفلي شديدة ما لم يكن التعرض شديداً أو كانت الضحية محجورة. وقد تحدث آفة ارتكاسية في الطرق الهوائية وتستمر لعدة شهور.

يحدث استنشاق ثاني أكسيد الأزوت (والذي يعرف أيضاً بأفة العاملين في تعبئة علف الدواب silo filler disease) لدى المزارعين الذين يعملون في تعبئة علف الدواب حيث يؤدي تخمر الحبوب إلى إنتاج مقادير كبيرة من الغاز. ولا يحدث عادة عدم ارتياح فوري. تتظاهر الأعراض البدئية بالسعال والزلة، يتلوها وذمة رئوية إذا استمر التعرض. ويشفى معظم المرضى دون عقابيل، لكن قد يتطور لدى القليل منهم التهاب قصبيات ساد مع ذات رئة عضوية.

تشير حمى أبخرة المعادن metal fume fever إلى آفة شبيهة بالأنفلونزا تنجم عن استنشاق أوكسيدات المعادن الناجمة عن لحام المعادن. ولا توجد عقابيل طويلة الأمد. يمكن لاستنشاق البلاتينيوم والفورمالين والإيزوسيانات أن يعرض الربو. وقد تحدث ذات رئة حادة بعد الاستنشاق طويل الأمد لأبخرة الفضة والكاديوم.

## استنشاق الدخان:

هنالك عدة آليات للأذية الناجمة عن استنشاق الدخان، وتتركز الأذية الحرارية المباشرة عادة في الطرق الهوائية العلوية، لكن قد تحدث أذية في الطرق الهوائية السفلية إذا كان هنالك بخار كافي بسبب المحتوى الحراري العالي للماء. وقد تؤدي وذمة الحنجرة إلى حدوث انسداد ويجب تداركها من أجل تجنب الحاجة للتببيب الإسعافي على طريق هوائي صعب. يحدث غياب الأكسجين بسبب استهلاكه من قبل النار بالإضافة للأذية السامة خلويًا الناجمة عن غازات مثل الـ CO والسيانيد والمؤكسدات المنطلقة خلال الاحتراق. يؤدي الانسمام بالسيانيد إلى اضطراب سلسلة نقل الأكسجين بالجسيمات الخلوية cytochrome. مما يؤدي إلى منع الأكسجين من إنتاج الطاقة. تعتبر المعالجة بالأكسجين 100٪ وتيوسلفات الصوديوم فعالة وأمنة إذا تم إعطاؤها مبكراً. وتحتوي معظم المستشفيات على مجموعات خاصة لتدبير السيانيد مع تعليمات لطريقة الإعطاء. يؤدي احتراق البولييمرات الطبيعية والصناعية إلى إنتاج الألدهيدات مثل الفورم ألدهيد والأسيتألدهيد والأكرولين التي تسبب أذية تخريشية. ومن ضمن هذه المواد، يملك الأكرولين (الذي يتحرر أثناء احتراق الأكريليك والبوليميرات الصناعية) الفعالية الأقوى للتخريش.

تعتبر معالجة معظم المرضى الذين يتوقع إصابتهم باستنشاق الدخان بكمية ذات قيمة معالجة داعمة. مع الانتباه بشكل دقيق وكثيف للطريق الهوائي. ويجب أن تتضمن الإجراءات الروتينية لدى مثل هؤلاء المرضى كلاً من إعطاء الأكسجين 100٪ والمراقبة القلبية والهيوموديناميكية وإجراء تنظير حنجرة مباشر مع اللجوء إلى التببيب الباكر في حال وجود علامات لوذمة الحنجرة وتحليل غازات الدم الشرياني وقياس مستويات الـ CO والسيانيد. وتعتبر العناية الداعمة في متلازمة الكرب التنفسي عن البالغين الناجمة عن استنشاق الدخان هي نفسها بالنسبة للأسباب الأخرى لهذه المتلازمة. تعتبر الاختلاطات طويلة الأمد لدى المرضى الذين ينجون نادرة لكنها قد تتضمن تضيقات رغامية، التهاب قصبيات ساد، آفة مستمرة ارتكاسية في

محل الأكسجين بشكل كامل على الخضاب الدموي. إن ميل الـ CO لمواضع رباط الأكسجين على الخضاب الدموي تبلغ أكثر من ميل الأكسجين بحوالي 250 ضعف. تعتبر العلاقة بين مستويات الـ CO والأعراض ضعيفة، لكن بشكل عام تحدث الأعراض لدى المرضى الذين تبلغ الزيادة في مستويات الـ CO لديهم أكثر من 30٪. ويمكن للمستويات الأخفض أن تسبب حدوث أعراض عصبية نفسية ونقص تروية قلبية لدى الأشخاص ذوي الآفة الشريانية الإكليلية. وتتراوح الأعراض العصبية النفسية من التعب أو التخليط الخفيف (والذي يترافق عادة مع الصداق والغثيان) إلى السبات المستمر والوفاة. وتعتبر النتائج العصبية طويلة الأمد شائعة ولا يمكن توقعها. يتم تشخيص الانسمام بالـ CO بالاعتماد على أرضية سريرية يتم دعمها بالمعلومات المخبرية. إن وجود قصة إصابة أعضاء أخرى من العائلة بنفس الأعراض، أو حدوث الأعراض في مركبات مغلقة، أو التعرض إلى سخانات الكيروسين أو التعرض لنيران الفحم، كل ذلك يجب أن يستدعي المزيد من التقييم. ويحتاج التقييم المخبري إلى قياس غازات الدم الشرياني مع قياس (و ليس حساب) إشباع الخضاب بالأكسجين. ويجب قياس مستوى الـ CO في الدم لدى المرضى الذين تكون قيمة إشباع الخضاب بالأكسجين (Sao2) المقاسة لديهم أقل من الـ Sao2 المحسوبة بالاعتماد على توتر الأكسجين الشرياني. ويجب الانتباه إلى أن ضحايا الانسمام بالـ CO قد يكون لديهم مستويات منخفضة جداً من الـ CO إذا انقضى لديهم وقت كافٍ منذ التعرض. بالإضافة إلى ذلك، يجب الحصول على قصة دقيقة وعميقة من أجل منع المزيد من التعرض. يعالج مرضى ارتفاع مستويات الـ CO بإعطاء الأكسجين الشهيقي 100٪. الأمر الذي ينقص نصف عمر زواله من حوالي 3 ساعات إلى ساعة ونصف. وهنالك الكثير من التغيير في معدل زوال الـ CO حسب الأشخاص. تؤدي المعالجة بالأكسجين مفرط الضغط إلى خفض نصف عمر الزوال إلى أقل من 30 دقيقة، إلا أن الدراسات حول الاستخدام السريري لهذه المعالجة ما تزال متضاربة.

عن الجهود التنفسية المبذولة أمام حنجرة مغلقة. الأمر الذي ينتج ضغطاً داخل رئوية سلبية عالية مع وذمة رئوية سكونية hydrostatic. وفي حالات أخرى، يمكن استنشاق حجوم كبيرة من الماء. ويعتبر الاختلاف بين الفرق بالماء المالح وبالماء الحلو ضئيلاً. وتتضمن التأثيرات الأساسية توسع السورفاكتانت وحدوث أذية أعضاء بنقص الأكسجة ويجب محاولة استعادة التهوية والدوران بأسرع وقت ممكن. وتعتبر محاولات تفريغ الرئتين من الماء غير مجدية ومضيفة لوقت ثمين. يؤدي المنعكس الضفطي لبطء القلب وتحويل الدم إلى الأعضاء الحيوية خلال فترة الغمر، بالإضافة إلى تناقص الاستقلاب المحدث بهبوط الحرارة، إلى زيادة معدلات البقاء حتى بعد جهود الإنعاش الطويلة الأمد. ويجب عدم إيقاف جهود الإنعاش حتى يصبح المريض ذا حرارة سوية.

الطرق الهوائية. ولا يوجد دليل على أن الستيروئيدات القشرية تحسن من النتائج، ولا ينصح باللجوء إليها.

### أذية المرتفعات العالية:

إن التسلق الفجائي الحاد لمرتفعات عالية يمكن أن يؤدي إلى حدوث متلازمة مرضى الجبال الحادة acute mountain sickness syndrome التي تتضمن وذمة رئوية ودماعية. يمكن أن يؤدي نقص الأكسجة في المرتفعات إلى زيادة النفوذية الوعائية ويؤدي إلى حدوث الوذمة. في الرئتين، يؤدي نقص الأكسجة السخية إلى حدوث تقيض وعائي رئوي مع ارتفاع الضغوط الشريانية الرئوية، الأمر الذي يزيد من الحمل البعدي للبطين الأيمن. وقد تبين وجود شذوذ في نقل الصوديوم عبر الظهارة لدى أفراد ذوي خطورة عالية لحدوث الوذمة الرئوية بالمرتفعات العالية high-altitude pulmonary edema (HAPE). وقد تؤدي المعالجة بالسالميتيرول (الذي يعيد تنظيم نقل الصوديوم) إلى حماية مثل هؤلاء الأشخاص من حدوث الإصابة. وبعد حدوث الـ HAPE، تكون المعالجة بالنزول. وقد تفيد المعالجة بتعويض الأكسجين والستيروئيدات القشرية في الحالات الشديدة.

### الغرق وقرب الغرق:

يؤدي الغمر بالماء لفترة تتجاوز قدرة الشخص على حبس أنفاسه إلى استنشاق مقادير متنوعة من الماء. ويتطور لدى بعض الضحايا تشنج حنجري بعد استنشاق حجم صغير جداً، وقد تحدث أذية رئوية ناجمة

## أساسيات في طب العناية المشدة الرئوية

استقرائية من أجل تحديد الفوائد. بالرغم من أن قنطرة سوان - غانز تستعمل بشكل واسع. إلا أن التفصيل في تقنية وضعها وتفسير المعلومات الواردة والتدبير يعتبر خارج نطاق البحث في هذا الفصل. يمكن لصدمة نقص الحجم أن تكون مرتبطة بالتجفاف أو النزف. وعادة ما يكون المرضى باردين ورطبين بسبب التقبض الوعائي المحيطي الناتج عن نقص الحجم الدوراني. تكون أوعية الرقبة منبسطة. ويتناقص النتاج البولي. ويكون هنالك تدهور في الحالة العقلية. لا تبدل الحاجة الاستقلابية عادة، إلا أن استهلاك الأكسجين الأقصى يتناقص بسبب أن عدم كفاية النتاج القلبي والإرواء النسيجي يحدان من استهلاك الأكسجين.

في الصدمة قلبية المنشأ، تكون علامات قصور القلب الأيسر موجودة عادة ما لم يكن السبب هو احتشاء البطين الأيمن المعزول. تتمدد الأودرة الوداجية والمحيطية. ويكون الجلد بارداً ورطباً بسبب التقبض الوعائي المحيطي الناجم عن عدم كفاية النتاج القلبي. يزداد الحمل القلبي للبطين الأيسر بسبب تناقص الجزء المقذوف في البطين الأيسر. وغالباً ما يؤدي ارتفاع الضغط في البطين الأيسر إلى وذمة رئوية سكونية. ينخفض النتاج القلبي. ويتناقص استهلاك الأكسجين من العضلة القلبية، ويزداد المال الشرياني الوريدي للمحتوى الأكسجيني بسبب أن بطء الجريان يؤدي إلى زيادة استخراج الأكسجين في المستوى النسيجي. يعتبر نقص التروية القلبية، مع أو بدون احتشاء، السبب الأكثر شيوعاً للصدمة قلبية المنشأ. وتتضمن الأسباب الأخرى كلاً من القصور الدسامي الحاد، والتهاب العضلة القلبية واعتلال العضلة القلبية وتكدم العضلة القلبية وبطء أو تسرع القلب المستمر.

تتجم الصدمة الانسدادية عن انسداد واضح وهام في الجريان الدموي ضمن الدورة القلبية الوعائية. وتتضمن الأمثلة كلاً من الصمة الرئوية الكتلية (كما هو الحال في «الصمة السرجية saddle» الكلاسيكية التي تتوضع على تفرع الشريان الرئوي الأيمن والأيسر) وفقرط التوتر الرئوي الحاد المترافق مع استخدام دواء وريدي محظور. وفي كلتا هاتين الحالتين يكون هنالك انسداد للجريان الدموي من الجانب الأيمن للقلب إلى الأيسر. يؤدي السطام التاموري والتهاب التامور العاصر إلى ضعف في الامتلاء الانبساطي للبطين الأيمن. تسبب الرياح الصدرية المتوترة والأورام داخل الصدر ضغطاً على الأوردة الكبيرة في الصدر وبالتالي تضعف من العود الوريدي، ويمكن لتسلخ الأنهر أن يؤدي إلى انسداد مخرج البطين الأيسر. تتضمن الموجودات الشائعة في جميع أسباب الصدمة الانسدادية كلاً من هبوط الضغط وتناقص النتاج القلبي وتناقص استهلاك الأكسجين من

شعير. وحدة العناية المشددة الطبية medical intensive care unit إلى وحدة متخصصة للمرضى الذين يعانون أو هم بحالة عالية الخطورة للوهط القلبي الوعائي أو التنفسي. وتتضمن الخدمات الخاصة في هذا المجال كلاً من المراقبة المستمرة أو غير الجارحة. والتنفس الآلي من أجل الدعم التنفسي. والدعم الهيموديناميكي بالأدوية الفعالة وعائياً وعضلية الانحياز. وبالرغم من كون الأطباء الذين يعتنون بالمرضى في هذه الوحدات يجب أن يكونوا خبيرين في تدبير الآفة الحرجة التي تؤثر على جميع الأعضاء والأجهزة، إلا أن هذا الفصل يركز على تشخيص ومعالجة الوهط التنفسي والدوراني. والتهوية الآلية، ومتلازمة قصور الأعضاء التنفسية المتعددة.

### الصدمة:

تشير الصدمة shock إلى فشل مستمر ومنتشر في كفاية التروية النسيجية يؤدي إلى أذية نسيجية ووفاة. كلاسيكياً يمكن تقسيم الصدمة إلى أربع تصنيفات سببية: (1) صدمة نقص الحجم hypovolemic، (2) صدمة قلبية المنشأ cardiogenic، (3) صدمة انسدادية obstructive، (4) صدمة توزع distributive. وتظهر المتغيرات الهيموديناميكية النموذجية لكل صنف في الجدول 1-32.

يعتبر هبوط الضغط وتسرع القلب صفات مميزة للصدمة لأي سبب كان باستثناء الصدمة قلبية المنشأ، التي يمكن أن تترافق مع بطء قلب. وبالاعتماد على درجة وأمد استمرار الصدمة، يمكن للمريض أن يظهر تراجعاً في الحالة العقلية وتناقص في النتاج القلبي. ومن الصعب غالباً تحديد سبب الصدمة فوراً. وفي بعض المرضى قد يكون هنالك أكثر من سبب واحد. يجب توجيه معالجة الصدمة نحو السبب المستبطن. إلا أن وجودها يشكل حالة إسعافية طبية تحتاج إلى تدخل فوري غالباً قبل أن يكون السبب واضحاً. وتتضمن المعالجة المبدئية لجميع حالات الصدمة من زيادة الحجم داخل الأوعية مع إعطاء مكثف للسوائل الوريدية. وإذا لم يؤدي توسيع الحجم إلى استعادة الضغط الدموي، يتم إعطاء الأدوية المقبضة وعائياً.

لقد أدى ابتكار قنطرة الشريان الرئوي باتجاه الجريان عبر الجلد من قبل سوان وغانز إلى تسهيل إجراء المراقبة المستمرة للضغط في الشريان الرئوي والأذينة اليمنى مع قياسات متكررة للنتاج القلبي. وقد استخدمت هذه القياسات على نطاق واسع في معالجة الصدمة منذ بدء هذه التقنية. وما يزال هنالك نقص في المعلومات حول النتائج المفيدة لها، ويتم حالياً إجراء دراسة كبيرة متعددة المراكز عشوائية

الجدول 23-1: المتغيرات الهيموديناميكية في الأنماط الأربع للصدمة

| نمط الصدمة               | الضغط الإسفنجي<br>الرئوي (PCWP) | المشعر القلبي (CI)  | مشعر المقاومة الوعائية<br>المحيطة (SVRI) |
|--------------------------|---------------------------------|---------------------|--|
| صدمة نقص الحجم           | منخفض                           | منخفض               | عالي                                     |
| صدمة قلبية المنشأ        | منخفض                           | منخفض               | عالي                                     |
| صدمة انسدادية خارج قلبية | طبيعي أو منخفض (عالي في الميثل) | منخفض               | عالي                                     |
| صدمة توزع                | طبيعي أو منخفض                  | عالي (نادراً منخفض) | منخفض                                    |

### المعالجة بالأكسجين:

يتم علاج نقص الأكسجة بتعويض الأكسجين. ويعالج فرط الكربنة بواسطة الدعم المساعد أو المطلق للتهوية بانتظار إصلاح السبب المستبطن للقصور التنفسي. يعتبر نقص الأكسجة الشديد مهدداً مباشراً للحياة. وعندما يكون نقص الأكسجة ناجماً عن عدم تطابق التهوية/الإرواء، يمكن تصحيحه بسهولة عبر زيادة بسيطة نسبياً في محتوى هواء الشهيق من الأكسجين  $F_{IO_2}$ . إلا أن نقص الأكسجة الناجم عن تحويل تهوية تشريعية أو فيزيولوجية يعتبر معنداً على زيادة  $F_{IO_2}$ . ويحتاج نقص الأكسجة الذي لا يتم تصحيحه بشكل كافٍ عبر زيادة  $F_{IO_2}$  إلى تهوية آلية. ويمكن للتهوية الآلية أن تعطي تراكيز أعلى من الأكسجين إلى الرئتين أكثر مما يمكن تحقيقه عبر الوسائل الغازية بشكل أقل كما تسمح باستخدام الضغط الإيجابي بنهاية الزفير positive end-expiratory pressure (PEEP). مشروح فيما بعد) الذي يحسن من تطابق التهوية/الإرواء. ولدى المرضى ذوي التنفس العفوي، يجب أن تتم زيادة الـ  $F_{IO_2}$  بحذر عند وجود فرط الكربنة من أجل تجنب تثبيط التهوية ناقصة الأكسجة وزيادة التحويلة الفيزيولوجية. وكلاهما يؤدي إلى زيادة القصور التنفسي سواء. إن الهدف هو استخدام أقل قدر ممكن من الـ  $F_{IO_2}$  الضروري للحفاظ على إشباع شرياني كافٍ بالأكسجين. وغالباً ما يحتاج مرضى فرط الكربنة إلى التهوية الآلية من أجل التأكيد على تأمين الحد الكافي من الأكسجة والتهوية. تعتبر أقتعة الأكسجين غير الجارحة فعالة لدى بعض المرضى الذين يكونون متعاونين ومنبهين. إلا أن هؤلاء المرضى يحتاجون إلى مراقبة لصيقة لغازات الدم الشرياني بحيث يتم البدء بالتهوية الآلية عند ظهور أول علامة من علامات سوء الحالة السريرية. وعندما تبدأ التهوية الآلية، لا يكون الهدف هو الوصول بالـ  $P_{aCO_2}$  إلى الحد الطبيعي. بل الحفاظ على pH شرياني بين 7.32 و 7.38. حيث أن التعديل الحاد والسريع للـ  $P_{aCO_2}$  إلى المستوى الطبيعي لدى مرضى فرط الكربنة المزمن سوف يؤدي إلى حدوث قلاء مستمر ناجم عن المعاوضة الاستقلابية الكلوية لارتفاع  $CO_2$ . ويؤدي فرط التهوية الخفيف مع الوقت إلى حدوث ضياع كلوي للبكترونات. الأمر الذي يؤدي إلى عرقلة الجهود المبذولة لفظم المرضى عن التهوية الآلية.

### التهوية الآلية:

تؤدي التهوية الآلية mechanical ventilation إلى إعطاء ضغط شهيق إيجابي عبر أنبوب تنبيب رغامي أو خرز رغامي. وتسمح الأنماط الحديثة من المنفسات بالسيطرة على المتغيرات العديدة الخاصة

العضلة القلبية. وزيادة الاختلاف الشرياني الوريدي الأكسجيني. وتعتمد الموجودات الأخرى على موضع الانسداد. إن انسداد مخرج البطين الأيسر يحاكي الصدمة قلبية المنشأ. في حين أن الانسداد أمام امتلاء البطين الأيمن أو انسداد مخرجه يحاكي قصور القلب الأيمن. تنجم صدمة التوزيع عن توسع وعائي جهازى مستمر لدرجة يصبح معها حتى القلب مفرط الحركية غير قادر على إنتاج نتاج قلبي كافٍ للحفاظ على الضغط الدموي. وتتضمن الأسباب كلاً من الخمج والتناق والأذية النخاعية والقصور الكظري. وبالمقارنة مع الأنماط الأخرى للصدمة. يؤدي التوسع الوعائي المحيطي إلى دفع أطراف وانخفاض في المقاومة الوعائية المحيطة وزيادة في نتاج القلب.

### القصور التنفسي الحاد:

تتجلى الوظيفتين الأساسيتين للتنفس في إضافة الأكسجين وإزالة ثاني أكسيد الكربون من الدم. ويعرف القصور التنفسي الحاد بأنه هبوط مفاجئ نسبياً في إحدى أو كلتا الوظيفتين. وعندما تكون الحديثة الحادة ذات سعة كافية، قد يحدث القصور التنفسي الحاد مباشرة على رتتين طبيعيتين. أما إذا كان هنالك قصور تنفسي مزمن معاوض بسبب وجود آفة رئوية سابقة، يمكن عندها لأقل حدية حادة أن تسبب قصوراً تنفسياً حاداً يترافق فوق القصور التنفسي المزمن. يمكن تقسيم أسباب نقص الأكسجة إلى أربع أصناف: (1) عدم تطابق التهوية/الإرواء، (2) نقص تهوية سنخية، (3) تحويلة أيمن-يسر، (4) تناقص تركيز الأكسجين الشهيق (كما في المرتفعات العالية، أو في النيران حيث يتم استهلاك الأكسجين بسرعة).

يحدث ارتفاع توتر ثاني أكسيد الكربون الشرياني  $P_{aCO_2}$  مع نقص التهوية السنخية. ويشاهد فرط الكربنة بشكل شائع لدى مرضى الآفة الرئوية الانسدادية المزمنة أو الضعف العصبي العضلي أو إصابة الجهاز العصبي المركزي. ولدى المرضى ذوي الرتتين الطبيعيتين، يؤدي نقص التهوية إلى حدوث نقص أكسجة عن طريق خفض التوتر الأكسجيني السنخي مع زيادة الـ  $CO_2$  الذي يحل محل الأكسجين. يمكن معاكسة نقص الأكسجة بهذا السبب بسهولة عن طريق زيادة تركيز الأكسجين في هواء الشهيق في جميع الحالات مفرطة الشدة لنقص التهوية. وعند المريض الذي يتم إعطاؤه المعالجة الأكسجينية المعیضة، يعتبر القياس المباشر لتوتر الأكسجين الشرياني  $P_{aO_2}$  و  $P_{aCO_2}$  و pH هو الطريقة الوحيدة لتحديد درجة القصور التنفسي. إن معظم مرضى قصور التهوية يكونون مصابين أيضاً بآفة رئوية مستبطنة هامة. مما يؤدي إلى حدوث نقص أكسجة بسبب عدم تطابق التهوية/الإرواء أيضاً.

أجل الحفاظ على أكسجة كافية. يتميز المستوى المفصل للـ PEEP بكونه فردي بشكل كبير وقد يكون من الصعب تحديده. يعتبر ضغط الطريق الهوائي الإيجابي المستمر مشابهاً للـ PEEP في مرضى التنفس العفوي. وكثيراً ما يتم استخدام هذا النمط من أجل تقييم قدرة المريض على الفطام عن التهوية الآلية. ويمكن تطبيق ضغط مستمر غير جارج في الطريق الهوائي عبر قناع وجهي، وأحياناً يمكن لهذه المقاربة أن تلغي الحاجة إلى إجراء التنبيب الرغامي.

### أنماط الدورة الضغطية:

يتم في التهوية المدعومة ضغطياً PSV تطبيق ضغط إيجابي خلال الشهيق أثناء مرات التنفس العفوي. ويمكن استخدامها لوحدها أو مدعومة بواسطة التنفس العفوي في نمط SIMV. أثناء شهيق المريض، تقوم المنفسة آلياً بتأمين معدل جريان شهيق كافٍ للوصول إلى ضغط شهيق محدد مسبقاً. وفي نمط الـ PSV يجب على المريض أن يبدأ مرات التنفس بما يتعارض مع التهوية المسيطر عليها ضغطياً، والتي يتم فيها برمجة معدل التسليم الذي تقدمه المنفسة.

### اختلاطات التنبيب الرغامي والتهوية الآلية:

يعتبر الرض الضغطي Barotrauma اختلاطاً مهماً للتهوية الآلية. وعند المرضى المصابين بانسداد شديد في الطريق الهوائي، يمكن لاحتباس الهواء وفرط تمدد الرئة أن يؤديان إلى تمزق الأكياس السنخية، مما يسبب حدوث رشح صدرية يمكن أن تتطور بسرعة إلى رشح صدرية متوترة مع استمرار المنفسة بتسليم الهواء تحت ضغط إيجابي. ولدى المرضى ذوي الرئتين الصلبتين القاسيتين الذين يحتاجون إلى ضغوط عالية من أجل تأمين تهوية كافية، قد ينجم استرواح المنصف أو النفاخ الرئوي تحت الجلد أو الرشح الصدرية عن قيام الهواء بالتسليخ على طول المستويات القصيبية السنخية. ويحتاج جميع مرضى التهوية الآلية الذين يصابون برشح صدرية إلى وضع أنبوب تفجير صدر.

تتوضع اختلاطات التنبيب الرغامي بشكل عام ضمن زمرتين: (1) الاختلاطات التي تحدث أثناء وضع أنبوب التنبيب و(2) الاختلاطات التي تنجم عن التنبيب طويل الأمد. وتتضمن الاختلاطات الحادثة أثناء وضع الأنبوب كلا من انقلاع الأسنان، أذية البلعوم، التهاب داخل المري، الاستسحاق، تنبيب القصبة الرئيسية الجذعية اليمنى، وتشنج الحنجرة. كما أن التنبيب عبر الأنف يترافق بخطر أذية القرينات والرعاف. بالمقابل تتضمن اختلاطات التنبيب طويل الأمد كلا من تقرحات الأنف والشفنتين وتقرحها، سوء وظيفة الحنجرة، تضيق الرغامى، ويحدث التهاب الجيوب في التنبيب عبر الأنف. ويجب تقييم إجراء خزع رغامى لدى المرضى المزمن خضوعهم للتهوية الآلية لفترة تتجاوز 21 يوم.

تعتبر ذات الرئة المكتسبة في وحدة العناية المشددة (ذات رئة المشافي) اختلاطاً شائعاً للتنبيب الرغامي والتهوية الآلية طويلة الأمد. وهناك اثنين من عوامل الخطورة يمكن تفاديها هنا وهي وضع الاستلقاء وإزالة التنبيب مع إعادته. وعند المرضى الذين تسمح الحالة الهيموديناميكية لديهم بذلك، يجب إبقاء رأس السرير مرتفعاً بزاوية

بالتهوية. يتم تقسيم الدورة التنفسية إلى طور شهيق وطور زفير. يشير تعبير الدورة الواجبة duty cycle إلى الزمن المطلوب لإتمام دورة تنفسية كاملة. خلال الشهيق، يتم تسليم الغاز المستنشق بمعدل جريان خاضع للسيطرة تحت ضغط إيجابي. ويمكن للآلة أن تكون ذات دورة حجمية من أجل تسليم حجم محدد أو ذات دورة ضغطية من أجل تسليم الحجم تحت ضغط محدد. في التهوية ذات الدورة الحجمية، يتم تحديد مدة الشهيق عن طريق تقسيم الحجم المدي (الكلي) على معدل الجريان. مع السماح بتبديل قمة الضغط في الطريق الهوائي من نفس إلى نفس. وكلما كان أمد الشهيق أطول، كلما كان الزمن المتوافر لتحقيق الزفير المنفصل أقصر. الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى عدم السماح بإفراغ كامل للحجم المدي الكلي السابق. وتزداد حجوم الرئة عبر العديد من مرات التنفس، مما يؤدي إلى زيادة ضغط نهاية الزفير. وبالتالي يؤدي إلى فرط تمدد الرئتين (حالة سميت بالـ PEEP الذاتي). وتتضمن الاختلاطات المحتملة للتهوية ذات الدورة الحجمية كلاً من فرط تمدد الرئتين والرض الحجمي واحتباس الهواء air trapping. بالمقابل، في التهوية ذات الدورة الضغطية، يكون الضغط القمي محدوداً، إلا أن زمن الشهيق والحجم المدي الكلي يمكن أن يتغير بين نفس وآخر. إن البيئة الأعظم للتهوية ذات الدورة الضغطية هي عدم القدرة على ضمان الحصول على تهوية دقيقة قصوى، ويتم برمجة إنذارات المنفسة لتحديد الضغط الأقصى للطريق الهوائي والتهوية الدقيقة الصغرى من أجل تنبيه طاقم العناية المشددة قبل حدوث اختلاطات خطيرة.

بعد برمجة المتغيرات التي تؤثر على الدورة التنفسية من أجل تحقيق الهدف العلاجي، يمكن انتقاء نمط التهوية من أجل المزيد من تمييز الفعالية التنفسية.

### أنماط الدورة الحجمية:

يقوم نظام السيطرة المساعد بتسليم عدد مضمون من مرات التنفس بالدقيقة على حجم مدي محدد. كما أن أي مرات تنفس عفوية يبدأها المريض أعلى من معدل معين سوف تؤدي إلى تحريض المنفسة لتأمين حجم مدي محدد. في حين يقوم نمط التنفس الإلزامي المتقطع المتزامن (SIMV) بتسليم عدد محدد من مرات التنفس بالدقيقة من أجل حجم مدي محدد يتزامن مع جهود المريض، إلا أن حجم أي تنفس يبذره المريض أعلى من معدل البرمجة يتحدد بجهود المريض.

يشير الـ PEEP إلى ضغط يتم المحافظة عليه عند نهاية الشهيق، بحيث يمنع انخماص الأسناخ التي يمكن بطريقة أخرى أن تنغلق. ومع الوقت، يمكن للأسناخ المنخخصة أن تعود لتساهم في التبادل الغازي. ويكون التأثير هنا هو تحسين عدم تطابق التهوية مع الإرواء وبالتالي تحسين الأكسجة. وعندما تصبح الرئتين أقل مطاوعة نتيجة للوذمة الرئوية السكونية أو متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين، تبرز الحاجة إلى زيادة مستويات الـ PEEP من أجل الحصول على نفس التأثير. طالما تتم برمجة الـ PEEP تحت مستوى 10 سم ماء، يمكن للزيادة الناتجة في الضغط داخل الصدر أن تؤدي إلى إنقاص العود الوريدي والنتاج القلبي. كما أن المستويات العالية من الـ PEEP يمكن أن تؤدي أيضاً إلى زيادة حجم المنطقة من الرئة. وبالتالي تزداد تهوية المسافة الميتة. وما عدا ذلك، تكون المستويات الأعلى مطلوبة غالباً من



الرتوي أقل أو يساوي 18 ملمز. لا توجد معالجة نوعية أثبتت فعاليتها في علاج متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين. وبالتالي تعتبر المعالجة داعمة. وتعتبر التهوية الآلية التي تستخدم حجوماً مدية كلية منخفضة أقل من 6 مل/كغ لوزن الجسم المثالي هي الصيغة الرئيسية للمعالجة الداعمة لدى هؤلاء المرضى. وبالإمكان تهوية الرئتين باستخدام بيرفلوروكربون سائل. والذي يمتلك سعة عالية جداً للانحلال وتوزيع الأكسجين بشكل متساوي في الرئتين المصابتين. وتخضع طريقة التهوية بالسائل الجزئي باستخدام هذه المركبات الكيميائية للتقييم حالياً كطريقة لمعالجة المرضى الذين لا تتم أكسجتهم بشكل كافٍ بالرغم من استخدام خطط التهوية المتوافرة المثالية. وقد تم استخدام طريقة الأكسجة بالغشاء خارج الجسم أو التهوية بالنفث بشكل ناجح لدى الرضع. لكنه لم تثبت فعاليتها لدى البالغين.

تشكل السيتوكينات وسائط التهابية داخلية الإنتاج يعتقد أنها هامة في الفيزيولوجية المرضية لـ SIRS. وتشير بعض الدراسات إلى أن التوازن بين طلائع السيتوكينات الالتهابية والسيتوكينات مضادة للالتهاب يعتبر هاماً في تحديد النتائج لدى مرضى SIRS. وتجرى دراسات وتجارب سريرية حالياً حول المعالجات الموجهة نحو حصر إنتاج أو تأثير السيتوكينات الالتهابية أو تعزيز إنتاج السيتوكينات المضادة للالتهاب. قد يؤدي الـ SIRS إلى قصور أعضاء متقدم بسبب الخثرات المنتشرة في الدوران المجري. ويؤدي استخدام البروتين C المفعّل إلى تحسين البقاء في حالة خمج الدم. إلا أن هذه المعالجة تؤدي إلى حدوث تأثير مضاد للتخثر جهازى. لذلك تعتبر مضادة استقلاب لدى مرضى الخطورة العالية لحدوث النزف.

عادة ما يتميز مرضى SIRS أو متلازمة قصور الأعضاء المتعددة أو متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين أو خمج الدم بكونهم شديدي الإصابة وغالباً ما يحتاجون إلى معالجة داعمة طويلة الأمد ومتزايدة بالإضافة إلى المعالجة الفائقة الموجهة ضد الأسباب المستبطنة لقصور الأعضاء.

30 درجة مع تأمين مراقبة لصيقة لتجنب انسحاب التبيب غير المرغوب به. وتشكل النقوديات المذهبة العضوية الممرضة الأكثر شيوعاً في إحداث ذات الرئة خلال التهوية الآلية في الأيام الأربعة الأولى للقبول في المشفى، لكن مع زيادة أمد الاستشفاء والتهوية الآلية، يتم استعمار الطريق الهوائي العلوي والسفلي بالعضويات سلبية الغرام. وتصبح هذه العضويات هي الأكثر شيوعاً في إحداث ذات رئة المشفى.

### متلازمة الاستجابة الالتهابية

### الجهازية، الخمج، متلازمة قصور الأعضاء المتعددة، ومتلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين:

تشكل متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) مجموعة من العلامات السريرية والأعراض تتجم عن استجابة المضيف للمحرضات المختلفة. وعندما تتجم الـ SIRS عن الإنتان، تسمى هذه الحالة بـ خمج الدم. ويحتاج تشخيص الـ SIRS إلى اثنين على الأقل مما يلي: حرارة أعلى من 38 درجة مئوية أو أقل من 36 درجة مئوية، تسرع قلبي أكثر من 90 ضربة/د، تسرع تنفس أكثر من 20 ضربة/د أو  $Pao_2$  أقل من 32 ملمز. وتعداد للكريات البيضاء يتجاوز 12.000/مك أو يقل عن 4.000/مك. وقد تؤدي هذه الاستجابة الجهازية للالتهاب إلى قصور في أعضاء متعددة (عادة الرئة، الكبد، الكليتين، الجهاز القلبي الوعائي، الجهاز العصبي المركزي). وتسمى هذه الحالة السريرية باسم متلازمة قصور الأعضاء المتعددة أو فشل الأجهزة والأعضاء المتعددة. وتزداد نسبة الوفيات لدى مرضى الـ SIRS مع ازدياد عدد الأعضاء المصابة بالقصور. حيث تتراوح من 30-40% عند إصابة عضوين بالقصور إلى أكثر من 90% عند إصابة خمسة أعضاء أو أكثر.

يحدث قصور الرئة بشكل متكرر. وباكراً في الـ SIRS وتسمى هذه الحالة بـ متلازمة الكرب التنفسي لدى البالغين. وتتضمن المعايير المعتادة لتعريف هذه المتلازمة كلاً من نسبة  $Pao_2$  إلى  $FIO_2$  (وتسمى عادة نسبة P/F) تبلغ 200 أو أقل مع ارتشاحات رئوية ثائية الجانب واضعة على صورة الصدر بغياب فرط الحمل الحجمي. وإذا تم وضع قنطرة في الشريان الرئوي، يجب أن يكون الضغط الإسفيني الشرياني

## الأمراض الكلوية



- 24 - عناصر البنية والوظيفة الكلوية
- 25 - مقارنة مريض مصاب بأفة كلوية
- 26 - اضطرابات السوائل والشوارد
- 27 - الآفات الكبية
- 28 - الآفات خارج الكبية الرئيسية
- 29 - الآفات الوعائية في الكلية
- 30 - القصور الكلوي الحاد
- 31 - القصور الكلوي المزمن

# عناصر البنية والوظيفة الكلوية

الشكل تسمى الأوعية المستقيمة vasa recta التي تمتد عميقاً ضمن اللب.

## تعصيب الكلية:

تعتبر الكليتان غنيتين بالجهاز العصبي الذاتي. تكون النهايات العصبية الودية موجودة في جميع شذافات الجهاز الودي الكلي والآنابيب والجهاز جانب الكبي. يؤدي تحريض الأعصاب الودية الكلوية إلى تحرير الرنين من الخلايا جانب الكبية. وبالتالي يزيد إنتاج الأنجيوتانسين والألدوسترون.

## النفرون:

تتألف الكلية نسيجياً من بنية أساسية ووحدة وظيفية تسمى النفرون nephron (الشكل 24-2). وتحتوي كل كلية بشرية على حوالي مليون نفرون. ويتألف كل نفرون من نيتين أساسيتين هما العنصر الراشح الذي يتألف من شبكة شعرية مغلقة (الجسيم الكلي corpuscle أو جسيم مالبكي malpighian) والأنبوب المتصل بها. يحتوي الأنبوب على عدة شذافات مميزة تشريحية ووظيفية. وتشمل الأنبوب القريب وعروة هانلة Henle (التي تتألف من القسم المستقيم للأنبوب القريب. والطرف النازل الرقيق. والطرف الصاعد السميك) والأنبوب البعيد والقسم الجامع. تنزح هذه الأقسام ضمن الجهاز القنيوي الناقل الذي يحتوي القناة القشرية الناقلة والشذافات اللبية الجامعة الداخلية والخارجية.

يتم تصنيف النفرونات بشكل رئيسي ضمن نمطين بالاعتماد على احتوائهم على عروة هانلة طويلة أو قصيرة. تنشأ النفرونات ذات عروة هانلة القصيرة من المناطق السطحية والقشرية المتوسطة. وتلتوي عرى هانلة ضمن اللب الخارجي. بالمقابل. تنشأ النفرونات ذات عروة هانلة الطويلة من المنطقة جانب اللبية (القشرية اللبية). وتمتد عرى هانلة فيها ضمن اللب الداخلي.

## الجسيم الكلي (الكبيب glomerulus):

يعتبر الكبيب (الشكل 24-3) شبكة فريدة من الشعريات تفصل بين الشريانات الصادرة والواردة مغلقة ضمن بنية ظهارية (محفظة بومان Bowman). تترتب الشعريات ضمن بنى فصيصية تسمى الخصلات الكبية وتبطن بطبقة رقيقة من الخلايا البطانية. يتألف لب الكبيب من خلايا ميزانشيمية مع مزيج ميزانشيمي محيط. تشمل المكونات الأخرى

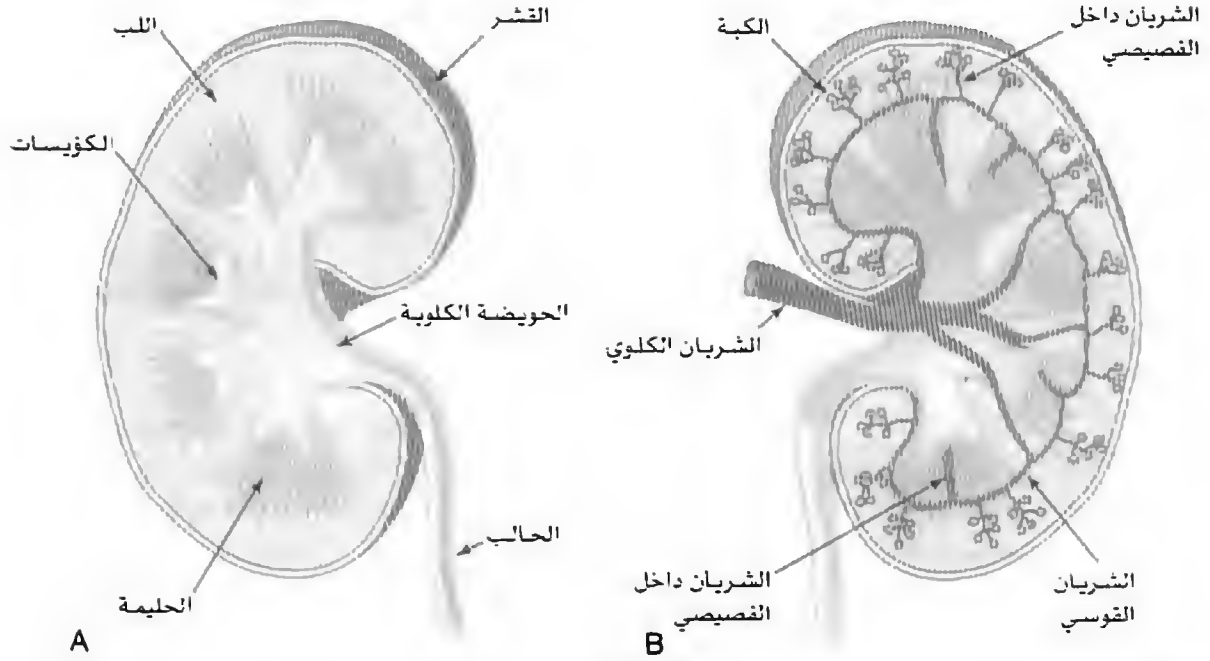
## عناصر البنية الكلوية:

### التصريح العياني:

الشكل الكليتان لدى الإنسان عضوين بشكل حبة الفاصولياء تتوضع في المسافة خلف البريتوان. وتوجد على جانبي العمود الفقري عند مستوى الفقرات الظهرية السفلية والقطنية العلوية. وتكون الكلية اليمنى عادة أخفض قليلاً من اليسرى بسبب توضع الكبد. تزن كل كلية لدى البالغ حوالي 120-170 غ وتقاس  $12 \times 6 \times 3$  سم. يبدي المقطع السهمي في الكلية منطقتين متميزتين (الشكل 24-1). تسمى المنطقة الخارجية الشاحبة بالقشر cortex وتبلغ سماكتها حوالي 1 سم. أما المنطقة الداخلية القائمة فهي اللب medulla وتحتوي 6-15 (المعدل 8) بنية مخروطية تسمى الأهرامات pyramid. تتوضع قاعدة كل هرم عند الاتصال القشري اللبي. وتمتد القمة ضمن سرّة الكلية بشكل حلجمة. يدعى القسم العلوي المتوسع من السبيل البولي بالحويضة renal pelvis. ولدى الإنسان. تمتد الحويضة للأعلى مشكلة ثلاث كؤيسات calyces رئيسية. يتفرع كل منها إلى ثمان كؤيسات فرعية أو أكثر. إن الكؤيس الفرعي الشبيه بالقمع يمتد نحو الهرم ويشمل كل حلجمة. وبالتالي ينزح البول المتشكل في الوحدة الهرمية. وينزح البول من عدة كؤيسات فرعية ضمن كؤيس رئيسي ومن ثم ضمن الحويضة المؤدية إلى الحالب.

## التروية الدموية للكلية:

يتم تسليم الدم إلى كل كلية عبر شريان كلي رئيسي يتفرع من الأبهري عند مستوى الفقرة القطنية الأولى (الشكل 24-1 ب). يدخل الشريان الكلي إلى السرة الكلوية وينقسم عادة إلى فرعين شذفيين رئيسيين. والتي تنقسم فيما بعد إلى العديد من الشريانات الفصية التي تغذي المناطق العلوية والمتوسطة والسفلية للكلية. وتتفرع هذه الأوعية أكثر عند دخولها البرانشيم الكلي وتنشأ شريانات داخل فصية تسير نحو القشر الكلي على طول الحافة الجانبية للأهرامات اللبية. وعند الوصل القشري اللبي. تغطي هذه الشرايين الصغيرة فروعاً عمودية تستمر بشكل قوسي. وتسمى لذلك الشرايين المقوسة arcuate. تنشأ الشرايين داخل الفصيصية من الشرايين القوسية وتتفرع ضمن القشر. تتلقى الشعريات الكبية الدم عبر شريانات صادرة تنشأ من تلك الشرايين داخل الفصيصية الانتهاية. يغادر الشرين الصادر السرير الشعري الكبي ويشكل شبكة من الأوعية التي تحيط بالبنى الأنبوبية



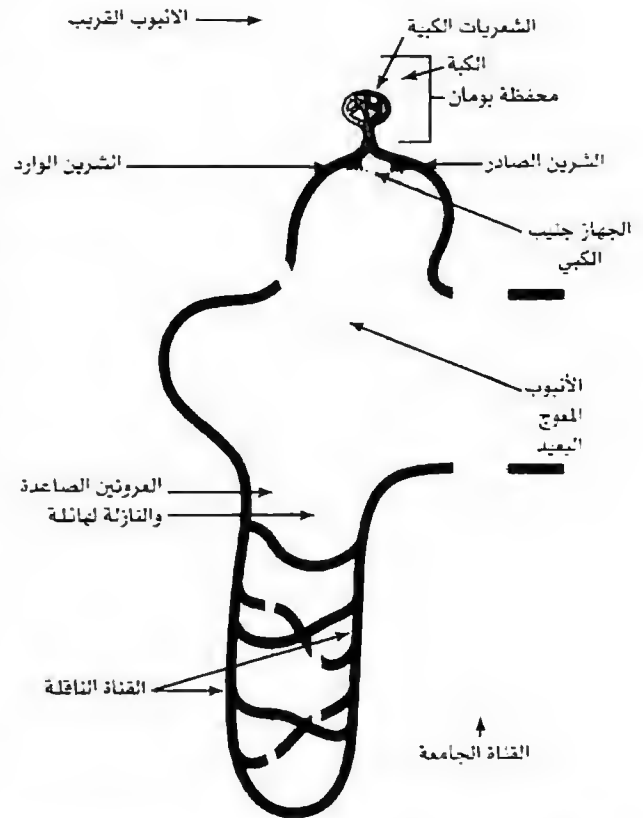
الشكل 24-1: البنية الكلوية الأساسية. A: البنى الجامعة للبول. B: التروية الدموية.

للکب کلاً من الغشاء القاعدي الکببي والخلايا الظهارية الحشوية والجدارية. إن الشريانات الواردة والصادرة تدخل وتغادر الکبب عند القطب الوعائي. وتستمر محفظة بومان على الأنبوب القريب في القطب البولي.

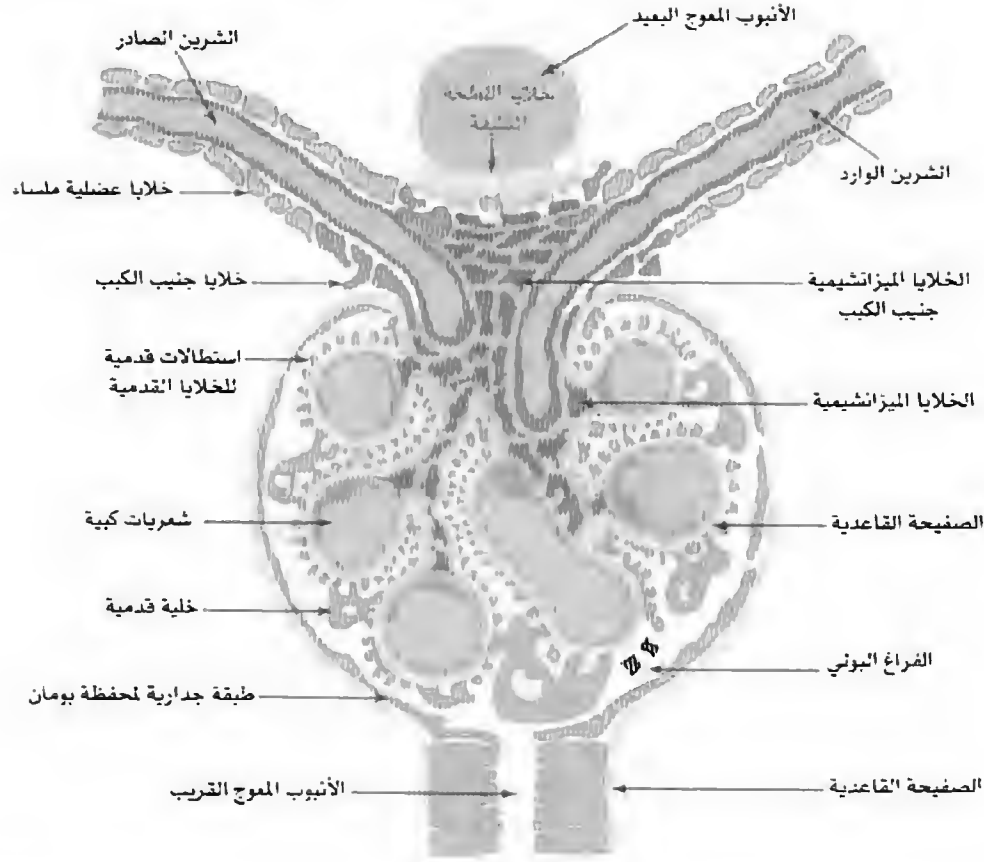
الخلايا البطانية: توجد طبقة رقيقة من الخلايا البطانية المندمجة تبطن اللعنة الشعرية الكبيبة وتشكل الخلايا البطانية خط الدفاع الأول الذي يمنع مرور محتويات الدم من اللعنة الشعرية إلى المسافة البولية. كما أن السطح البطاني يكون ذو شحنة سلبية ويساهم في الخواص الانتقائية للشحنة للحاجز الارتشاحي. تقوم الخلايا البطانية بتنظيم مقوية الحركية الوعائية عبر تحرير الإندوتلين والبروستاسايكلين وأوكسيد النترليك. كما أنها تلعب دوراً في الأذية الكبيبة المتواسطة مناعياً عبر تقديم الجزيئات الالتصاقية للكريات البيض.

الفشاء القاعدي الكببي: يشكل الفشاء القاعدي الكببي طبقة من الهلام المائي المؤلف من بروتينات سكرية، حاوية على ألياف الكولاجين المنسوجة (النمط IV و V للكولاجين)، يشكل هذا الفشاء الحاجز الرئيسي لفترة البروتينات البلاسمية. وتتراوح ثخانتة عند الإنسان بين 315-373 نانومتر. إن شذوذ تركيب النمط IV من الكولاجين (نتيجة لطفرة على مورثة الوحدة الفرعية ألفا-5 للـ IV على الصبغي X) يؤدي إلى حدوث متلازمة ألبورت.

تعتبر الخلايا الميزانشيمية والخلايا الظهارية الكببية هامة في الحفاظ على سلامة الغشاء القاعدي الكببيي. يقوم الغشاء القاعدي بوظيفة حاجز فلترة بسبب حجم الثقوب والشحنة السلبية له. لذلك، ترشح الجزئيات المشحونة سلباً بسهولة أقل من المشحونة إيجابياً. عندما يكون لها نفس الحجم الجزئي. وبالرغم من أن أكبر الثقوب في



الشكل 24-2: النفوز. مع البنى الوعائية الأساسية. يتم تزويد الشعيرات الكبيبية عبر الشريانات الصادرة وتنزح عبر الشريينات الواردة. ثم يسير الدم ضمن القناة المستقيمة ويعود إلى الدوران الوريدي.



الشكل 24-3: منظر تخطيطي لكبيبة كلوية والبنى المرافقة عند القطب الوعائي (القبة) والقطب البولي (الأسفل). تتوافق الخلايا الميزانثيمية مع البطانة الشعرية والغشاء القاعدي الكبي. تظهر خلايا اللطخة الكثيفة للأنبوب البعيد مرتبطة بشكل صميمي مع الخلايا جنيب الكبيبة للشريان الوارد والخلايا الميزانثيمية خارج الكبيبة.

تملك الخلايا الميزانثيمية عناصر أكتين ميوزين ضمن هيولاهها، والتي تكون مسئولة عن الخواص التقلصية المميزة لها. يؤدي تقلص الخلايا الميزانثيمية إلى تبديل مساحة السطح المخصص للرشح. مما قد يؤدي إلى نقص في معدل الرشح الكبي (GFR). بالإضافة إلى ذلك، يوجد العديد من المستقبلات لهرمونات مقبضة وعائية متعددة مثل الهرمون المضاد للإدرار ADH والأنجيوتنسين II. على سطح هذه الخلايا الميزانثيمية. وبالإضافة إلى تأثيراتها على الجريان الدموي الكلوي، تقوم هذه الهرمونات بتبديل GFR عبر تقلص الخلية الميزانثيمية. هنالك وظيفة أخرى هامة للخلايا الميزانثيمية هي إحداث وتبديل شكل المزيج خارج الخلوي، المؤلف من الكولاجين والبروتينات السكرية، والذي تؤمن دعماً بنيوياً للعرى الشعرية الكبيبة. حيث تقوم هذه الخلايا الميزانثيمية بإفراز المزيج خارج الخلوي استجابة لعوامل النمو مثل عامل النمو الشكلياني TGF وعامل النمو المشتق من الصفائح PDGF. وتكون هذه العملية مسئولة عن تطور العديد من الآفات الكبيبة. كذلك تقوم الخلايا الميزانثيمية بتنظيم بعض خواص البلعمة.

#### الأنبوب:

تقوم الكبيبة الكلوية القمعية الشكل بالرشح إلى داخل الأنابيب الكلوية. يبدأ الأنبوب القريب proximal عند القطب البولي للكبيبة ويتألف من شدفتين. تكون الشدفة الأولى (وهي الأنبوب الملتف القريب) متوضعة ضمن القشر. أما الشدفة الثانية (وهي القسم المستقيم من الأنبوب القريب) فتتوضع ضمن التشعب اللبي وتدخل اللب لتسليم السائل إلى

الغشاء تبلغ 80 أنفستروم قطراً. إلا أن الألبومين (الذي يبلغ قطره 60 أنفستروم) لا يرشح بسبب الشحنة السلبية على سطحه.

الخلايا الظهارية: تمتلك الخلايا الظهارية الحشوية (أو الخلايا القدمية podocytes) زوائد قدمية ممتدة تتوضع بتماس مباشر مع الصفيفة الخارجية للغشاء القاعدي. وتعرف الفجوة بين الزوائد القدمية المتجاورة باسم منحدر الفلتر filtration slit. تملك الخلايا القدمية شحنة سلبية على السطح بسبب وجود البروتينات اللعابية sialoprotein. وبالتالي تساهم في حاجز الفلتر. بالإضافة إلى ذلك، تلعب دوراً هاماً في تركيب الغشاء القاعدي الكبي والمحافظة عليه. تشكل الخلايا الظهارية الجدارية الجدار الخارجي لمحفظة بومان وتكون مستمرة مع الخلايا الظهارية الجدارية عند القطب الوعائي. لقد تم اتهام أذية وغياب الخلايا القدمية في أمراض عديدة من الآفات الكبيبة غير الالتهابية، مثل اعتلال الكلية السكري والتصلب البؤري focal sclerosis.

الميزانثيم: تتدلى الخصلات الكبيبة ضمن المسافة البولية في محفظة بومان على نواة تعرف باسم الميزانثيم. تغلف الخلايا الميزانثيمية بمزيج من المواد الليفية المتجانسة الحاوية على عديدات سكاريد مخاطية وبروتينات غلوكوزية. لا يوجد غشاء قاعدي بين البطانة الشعرية والخلايا الميزانثيمية (الشكل 24-3). يؤمن هذا الترتيب دخولاً سهلاً لمنتجات البلازما، بالإضافة إلى السماح بالتفاعل مع الخلايا الالتهابية.

الطبيعي 0.2 أو 20٪. إن الرشح الكبي هو النتيجة النهائية الصافية للضغط الصافي الموجه خارجياً والذي يحرك السائل عبر الجدار الشعري نصف النفوذ. وتقوم مملات كلاً من الضغط السكوني والضغط الجرمي البروتيني بتوجيه هذا النقل للسائل عبر الجدار الشعري، والذي يعبر عنه بمعادلة ستارلينج Starling التالية:

$$GFR = K_f / (P - \Pi)$$

حيث أن GFR هو معدل نقل السائل بين الشعريات الكبية ومسافة بومان.  $K_f$  هو نفوذية السرير الشعري الكبي.  $P$  هي الفرق في الضغط السكوني بين الشعريات الكبية ومسافة بومان.  $\Pi$  هي الفرق في الضغط الجرمي بين الشعريات الكبية ومسافة بومان.

إن القيمة الطبيعية GFR التي تبلغ 120 مل/د تترجم إلى رشح فائق كبي يبلغ 180 ل/يوم. وضمن هذه القيمة، يتم عود امتصاص 98٪ من السائل، مما يؤدي إلى نتاج بولي يومي يعادل 1.5-2 لتر. إن التبدلات في ضغط الإرواء الكلوي يمكن أن تؤثر بشكل واضح على الحجم الكلي للبول الناتج. لكن، كما سنلاحظ لاحقاً، توجد آليات تنظيمية في الكلية تمنع حدوث التبدلات الهامة في توازن السوائل والشوارد. تعمل هذه الآليات على مستوى الرشح الكبي وعود الامتصاص الأنبوبي. وتبقى هذه الآليات فعالة في كلية معزولة عن الاتصال مع أية عوامل تنظيمية أو أعصاب كلوية، مما يشير إلى أن هذه التلاؤمات تكون داخلية المنشأ في الكلية.

### التنظيم الذاتي للـ RPF و GFR:

يتم الحفاظ على RPF و GFR ضمن مستويات ثابتة خلال مجال واسع من الضغوط الشريانية بين 70-180 ملمز. في هذه الظاهرة، يكون GFR ثابتاً رغم وجود اضطرابات يمكن في حالة أخرى أن تؤدي إلى تبدل GFR، وتسمى هذه الظاهرة التنظيم الذاتي الكلوي renal autoregulation وتكون الآليات التالية فعالة في تنظيم RPF و GFR:

1. الآلية عضلية الانحياز، وهي صفة موروثية للخلايا العضلية الملساء. تؤدي التبدلات في ضغط الإرواء الكلوي إلى تحرير متواسط بالضغط لعوامل فعالة وعائياً من البطانة الشريانية، وبالتالي تحافظ على ضغط إرواء كبي ثابت. بعبارة أخرى، يؤدي ارتفاع ضغط الإرواء الكبي إلى تمطط الخلايا العضلية الملساء في الشريانات الواردة، مما يؤدي إلى بدء تقبض الشرين الوارد ويمنع نقل ضغط الشعريات العالي إلى الشعريات الكبية. بالمقابل، يؤدي انخفاض الضغط الدموي الجهازي إلى توسع الشرين الوارد بتأثير آلية موضعية وتقبض الشرين الصادر نتيجة ارتفاع جهازي في مستويات الأنجيوتنسين II.
2. تليم راجع أنبوبي كبي. والذي يعتبر صفة أساسية في الكلية حيث أن التبدلات في تسليم الصوديوم إلى اللطخة الكثيفة تسيطر على مقوية الشريانات الواردة، إن الزيادة في الضغط الشرياني تؤدي إلى زيادة بدنية في GFR تؤدي بالتالي إلى زيادة تسليم كلور الصوديوم إلى اللطخة الكثيفة للأنبوب

عروة هائلة. يشكل الطرف الرفيق من عروة هائلة دبوس شعر يدور في اللب ويعود نحو القشر ليشكل الأنبوب البعيد. يتألف الأنبوب البعيد من شذفتين: الطرف السميكة الصاعد لعروة هائلة والأنبوب الملطف البعيد. يقود الأنبوب البعيد إلى شذفة واصله، والتي تحقق الاتصال بين الأنبوب البعيد والشذفة الجامعة. تتضمن الشذفة الجامعة القناة الجامعة القشرية والقناة الجامعة اللبية الخارجية والداخلية. وتنتهي بالأقنية الجامعة الحليمية، أو أقنية Bellini، التي تفرغ ضمن الحويضة الكلوية عند قمم الحليمات الكلوية.

الجهاز جنب الكبي: إن الترتيب البنيوي للنزول يسمح للأنبوب البعيد أن يقترب من القطب الوعائي للكبيب الأصلي. وهذه المنطقة المميزة من الأنبوب البعيد (والتي تسمى اللطخة الكثيفة macula densa) تحتوي خلايا أنبوبية بعيدة تكون أطول وأكثر عدداً من مثيلاتها في باقي أجزاء الأنبوب. يتألف الجزء الوعائي vascular component من القسم الإنتهائي للشرين الصادر والقسم البدئي للشرين الوارد. إن اللطخة الكثيفة والجزء الوعائي مع الخلايا الميزانشيمية خارج الكبية تخلق بنية مختصة تعرف باسم الجهاز جنب الكبي juxtaglomerular apparatus. تعتبر هذه البنية موضع تشكيل الرينين وهي هامة في تنظيم وتنسيق عمل الكبي والأنبوب.

### عناصر الفيزيولوجية الكلوية:

تساهم الكلى في ثباتية وحركية سائل الجسم عبر إطراح الزائد من الماء والمنحلات عبر البول. تحتاج الخطوة الأولى لتركيب البول في الكلية إنتاج الرشاحة الفائقة للبلاسما في الكبي. يسير هذا السائل (الذي يكون خالياً نسبياً من العناصر الخلوية والبروتينات) عبر الشذفات الأنبوبية المختلفة، التي تقوم بامتصاص المنحلات والماء.

### الجريان الدموي الكلوي:

تستقبل الكليتين حوالي خمس الناتج القلبي. مما يعطي معدل جريان دموي كلوي (RBF) يقارب 1200 مل/د. ومعدل جريان بلاسمي كلوي (RPF) يقارب 600 مل/د. إن التروية الدموية للكلية لا تتناسب مع استهلاكها للأوكسجين. مثلاً، يملك اللب معدل استهلاك أوكسجيني عالي نسبياً بالمقارنة مع القشر، لكنه يتلقى فقط 15٪ من RBF. يتم تعديل RBF بتأثير عوامل ذاتية الإفراز وهرمونات عديدة جائلة في الدوران. مثل التروميوكسانات والإندوتيلين والأنجيوتنسين.

### معدل الرشح الكبي:

يبلغ GFR لدى بالغ سليم حوالي 120 مل/د. ويشير الجزء المرتشح filtration fraction إلى النسبة المئوية من RPF الذي يتم رشح، ويتم حسابه رياضياً بنسبة GFR إلى RPF. يبلغ معدل الجزء المرتشح

الفشاء اللمعي. بشكل عام، يحدث نقل الصوديوم عبر الفشاء اللمعي بواسطة عمليات مشتركة تتضمن المنحلات الأخرى. هنالك آلية نقل متعاكس تشمل شوارد الهيدروجين ( $H^+$ ) تؤدي إلى تعويض معظم البيكربونات الراشحة. يتم امتصاص الفلوكوز والحموض الأمينية بشكل مشترك مع الصوديوم. ويتم تعديل الفوسفات بالتالي في هذا القسم بآلية تجمع مع امتصاص الصوديوم الفعال. يتوازي عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب القريب أيضاً مع عود امتصاص الصوديوم. ويتم امتصاص الشوارد الأخرى في الأنبوب القريب بآليات غير مرتبطة بنقل الصوديوم. وأكثر من ذلك، معظم البوتاسيوم الراشح يعاد امتصاصه في هذا القسم.

في القسم المستقيم من الأنبوب القريب، يتم إفراز الحموض العضوية مثل حمض البول والأدوية مثل البنسيلين. كما يتم امتصاص معظم المدرات في هذا القسم من النفرون. وتعتبر هذه العملية هامة لكفاءة هذه المركبات لأن فعالية هذه الأدوية تتوسط عبر تأثير على آليات نقل المنحلات اللمعية. كما أن تركيب الأمونيا (والذي يعتبر خطوة هامة في إطرار الحمض الكلوي) يحدث أيضاً في الأنبوب القريب، تؤدي إزالة المنحلات (خاصة أملاح الصوديوم) من الرشاحة الكلية إلى خلق مجال حلولي لحركة الماء من لمعة الأنبوب القريب إلى المسافة حول الأنبوب. وهذا المجال الحلولي البسيط يعتبر كافياً ليكون مسئولاً عن عود امتصاص الماء متساوي التوتر. لأن نفوذية الماء عالية نسبياً. إن القوى الفيزيائية المحيطة بالأنبوب تحكم عود امتصاص المنحلات والماء في الأنابيب القريبة. على سبيل المثال، يؤدي وجود ارتفاع في الضغط السكوني الشعري حول الأنبوبي إلى ضعف عود امتصاص الماء والصوديوم من الأنبوب القريب، كما أن ارتفاع الضغط الجرمي الغرواني في الشعريات حول الأنبوبية يؤدي إلى تحسين امتصاص الماء والشوارد من الأنبوب القريب. إن المحدد الرئيسي للضغط الجرمي الشعري حول الأنبوبي هو القسم المرتشح، ويؤدي الضغط السكوني الشعري الكبي إلى تحديد الضغط السكوني في الشعريات حول الأنبوبية.

### عروة هائلة:

تبدأ عروة هائلة عند الاتصال القشري للبي بشكل طرف نازل رقيق ومن ثم تجري دورة تشبه دبوس الشعر وتستمر بالطرف الصاعد الرقيق. وتصبح الطرف الصاعد السميك عند مستوى الكيب من حيث بدأت. يملك كل قسم في عروة هائلة نفوذية مختلفة للماء وكلور الصوديوم. وبالتالي يتم عود امتصاص حوالي 15% من حجم الرشاحة الفائقة متساوية الحلولية كما يتم امتصاص حوالي 25% من كلور الصوديوم. يقوم تمايز الامتصاص على طول عروة هائلة بتحويل السائل متساوي الحلولية الداخل من الأنبوب القريب إلى سائل معدد يتم تسليمه إلى الأنبوب البعيد (الشكل 24-5).

إن كلاً من الامتصاص المنفعل للماء في الطرف النازل الرقيق وللملح في الطرف الصاعد الرقيق للعروة يحدث كنتيجة للنفوذية الانتقائية لهذه الأقسام. يقوم الطرف الصاعد السميك بامتصاص كلور الصوديوم عبر عملية فعالة تعتمد على الطاقة. وبشكل نوعي، يشتمل النقل اللمعي على الناقل المتعاكس  $Na^+/K^+/2 Cl^-$ . وحيث أن

البعيد. تتحسس اللطخة الكثيفة ذلك وترسل إشارة إلى الشريينات الواردة، مما يؤدي إلى تقبض وعائي. وتحدث استجابة معاكسة عندما ينخفض GFR.

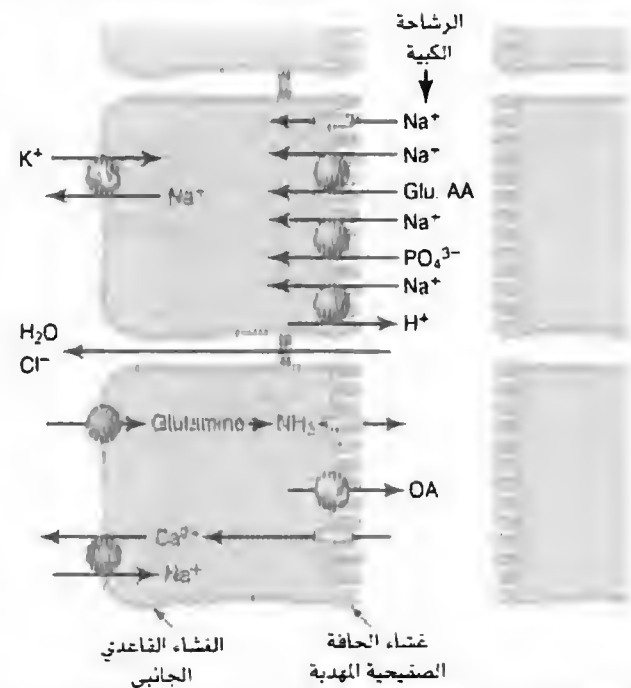
### التوازن الكبي الأنبوبي:

تعمل هذه الآلية على مستوى الأنابيب القريبة. حيث يبقى المعدل الجزئي لعود امتصاص الصوديوم ثابتاً رغم التبدلات في GFR. يتم توسط هذا التوازن بالتبدلات في الحجم الدوراني المؤثر. وبتعابير تجريبية. يتضمن هذا التوسط تبديل للأقل وتبديل للأعلى في التوازن الكبي الأنبوبي بتعابير توسيع الحجم وتقليل الحجم. بالترتيب. تحدث هذه التبدلات بشكل مستقل عن التبدلات في GFR.

### الأنبوب القريبة:

إن الوظيفة الأولية للأنبوب القريب proximal tubule هي عود الامتصاص متساوي الحلولية الحجمي للرشاحة الفائقة الكلية. يعتبر الصوديوم هو الشاردة الإيجابية الأكثر غزارة في الرشح الكبي، لذلك لا يعتبر من المستغرب أن معظم عمليات النقل في الأنبوب القريب تتضمن نقل الصوديوم (الشكل 24-4).

تتم الغالبية العظمى من عملية عود امتصاص الصوديوم في الأنبوب القريب عبر آليات النقل الفعال active transport. يقوم ناقل  $Na, K^+-ATPase$  (عبر ضخ الصوديوم من الخلية الأنبوبية عبر الفشاء القاعدي الجانبي) بخلق مجال كهربائي كيمائي لحركة الصوديوم عبر

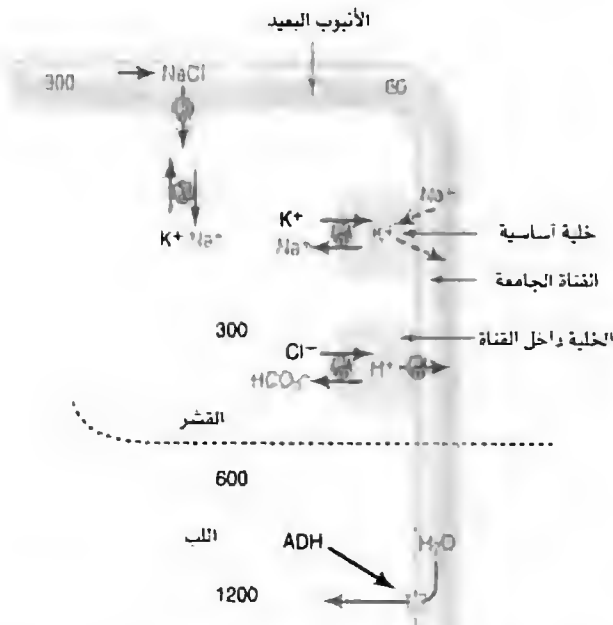


الشكل 24-4: عمليات النقل الرئيسية في خلايا الأنبوب القريب. يمكن أن يتم عود امتصاص الصوديوم لوحده، أو ينقل بالشاركة مع الحموض الأمينية (AA) أو الفلوكوز (Glu) أو مكونات غير مؤينة مثل الفوسفات ( $PO_4^{3-}$ ). أو بالنقل المتعاكس مع شوارد الهيدروجين. يعتبر النفرون القريب مسئولاً أيضاً عن عود امتصاص الكالسيوم وإفراز الحموض العضوية (OA) وتشكيل الأمونيا (التي تعتبر هامة لإفراز شوارد الهيدروجين في النفرون البعيد). يحدث امتصاص الماء والكلور بشكل رئيسي عبر طرق جانب خلوية.

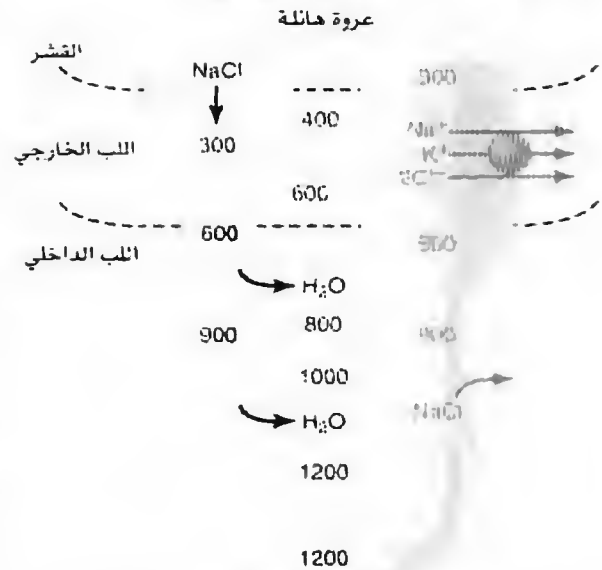
## النفرون البعيدة

إن الأنبوب الملتهف البعيد هو قسم غير نفوذ للماء في النفرون يستمر بتمديد السائل اللعبي عبر امتصاص كلور الصوديوم الفعال. يحدث امتصاص الصوديوم في النفرون البعيد بشكل رئيسي عبر عملية نقل مجمعة مع الكلور وحساسة للمدرات التيازيدية. تقوم القناة الجامعة القشرية بعود امتصاص الصوديوم بتأثير عملية حساسة للستيروئيدات القشرية المعدنية. في حالات استنزاف الحجم وإنتاج الألدوستيرون الأعظمي، يمكن أن يتم طرح البول بشكل خالي تقريباً من الصوديوم، ويسبب أن المسافة الخلالية القشرية تبقى متساوية التوتر مع البلازما، فإن امتصاص الملح من هذه الأقسام يؤثر في تمديد البول لكن ليس في تكثيفه.

يبدأ إفراز البوتاسيوم في الأنبوب الملتهف البعيد ويستمر على طول الألفية الجامعة، إن جميع البوتاسيوم المرتشح تقريباً يعاد امتصاصه في الأقسام القريبة من النفرون. وبالتالي فإن البوتاسيوم المطروح مع البول هو نتيجة لإفرازه من الأقسام البعيدة في النفرون. يحدث إفراز البوتاسيوم بانتشار هذه الشاردة الإيجابية داخل الخلية عبر مجال التركيز ومجال الشحنة الكهربائية إلى لمعة الأنبوب. وتعتبر الخلية الرئيسية principal cell في القناة الجامعة هي الموضع الأساسي لإفراز البوتاسيوم (الشكل 24-6). وتؤدي مضخة  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATPase القاعدية الجانبية إلى الحفاظ على مجال التركيز عبر المحافظة على تركيز عالي للبوتاسيوم داخل الخلايا. من ثم يتم إفراز البوتاسيوم إلى داخل اللمعة الأنبوبية حسب مجال التركيز عبر قنوات البوتاسيوم. ورغم أنه قد يتسرب قليل من البوتاسيوم عائداً عبر الغشاء القاعدي الجانبي، إلا أن هنالك عاملين يوجهان حركة البوتاسيوم إلى داخل السائل اللعبي.



الشكل 24-6: النفرون البعيد هو المسئول عن التعديل النهائي لمكونات البول. إن امتصاص المنحلات في الأقسام القشرية غير النفوذة للماء يؤدي إلى تمديد البول. تقوم الأقسام الجامعة القشرية بتأمين إفراز شوارد البوتاسيوم والهيروجين. إن القناة الجامعة اللبية هي الموضع الأساسي لتكثيف البول حيث يتم امتصاص الماء عبر غشاء (يصبح نفوذاً) بتأثير الهرمون المضاد للإدرار (ADH) حسب مجال التركيز إلى داخل المسافة الخلالية المفرط التوتر.



الشكل 24-5: عروة هائلة مسئولة عن امتصاص إضافي للرشاحة الفائقة. يتم امتصاص الماء في الطرف النازل غير النفوذ للملح. إن السائل الخلالي اللبي الكثيف (الناتج عن نقل المنحلات في الطرف الصاعد غير النفوذ للماء) يؤدي إلى توجيه امتصاص الماء من الطرف النازل. كما أن السائل الخلالي المفرط الحلولة يؤمن قوة توجيهية لتكثيف البول في القناة الجامعة. تظهر الحلولة النسبية للسائل الأنبوبي والخلالي بشكل أرقام.

هذا القسم غير نفوذ للماء، يصبح السائل اللعبي الذي يغادر الطرف الصاعد السميك ناقص التوتر بالمقارنة مع البلازما بعملية النقل الفعال للملح. وهي خطوة هامة وحيوية في تمديد البول. وتعتبر إضافة كلور الصوديوم إلى المسافة الخلالية اللبية هي الخطوة الأولى التي تسمح لعملية متعددة المراحل بأن تبني وتحافظ على فرط التوتر الخلالي الضروري لامتصاص الماء من الأطراف النازلة الرقيقة ومن الألفية الجامعة أثناء منع الإدرار.

إن الترتيب بشكل دبوس الشعر والجريان بعكس التيار للعروة يقلل ما أمكن من العمل المطلوب للحفاظ على حلولة عند الحليمة تبلغ 1200 ميلي أوسمول/كغ ماء. بالمقارنة مع حلولة 300 ميلي أوسمول/كغ ماء عند القشر. كما أن هنالك تنظيم مشابه في القناة الجامعة يسمح لكلور الصوديوم المتحصن من عروة هائلة والبولية الممتصة من القناة الجامعة الحليمية بأن يتم اقتناصهم من قبل المسافة الخلالية بتركيز عالية. إن سلامة هذه العلاقات التشريحية ضرورية في قدرة الكلية على التكثيف.

هنالك جزء هام من عود امتصاص الكالسيوم يتم ضمن عروة هائلة. إن امتصاص الكالسيوم في القسم اللبي من الطرف الصاعد السميك لعروة هائلة يختلف حسب سعة الفولتاج اللعبي عبر الظهاري الإيجابي الذي يرافق امتصاص الكالسيوم الفعال ولا يتأثر بهرمون جارات الدرق (PTH). بالمقابل، يقوم PTH بتحريض معدل امتصاص الكالسيوم في الطرف الصاعد السميك القشري دون تبديل امتصاص الصوديوم. يعتبر الطرف الصاعد السميك في عروة هائلة أيضاً موضعاً أساسياً لعود امتصاص المغنيزيوم.



البول. وعندما يكون ADH موجوداً، يمر الماء عبر جدار الخلية بسهولة. ويصبح توتر السائل اللمعي قريباً من السائل الخلالي في أي مستوى. وبالتالي فإن القدرة القصوى لتكثيف البول تعتمد على توفر ADH بالإضافة إلى درجة فرط التوتر اللبي الناجم عن امتصاص كلور الصوديوم في الطرف الصاعد السميك وقنص الملح والبولية. إن البروستاغلاندينات الكلوية الداخلية تضعف من عود امتصاص الماء في الأنبوب البعيد عبر عدة آليات. بما فيها حصر تأثير ADH في القناة الجامعة. وبالتالي. يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (التي تحصر البروستاغلاندينات) أن تضعف من إطراح الماء الحر كلياً.

### وظائف الاستقرار الكلوي:

(الجدول 24 1)

#### تنظيم توازن الماء والتوازن الحامضي

##### القلوي وتوازن الشوارد:

إن الكلية مستولة عن طرح الزائد من الماء والمنحلات التي يتم تناولها. وتكون معظم الشذوذات الأكثر شيوعاً في توازن السوائل والشوارد متعلقة بفيزيولوجية الصوديوم والبوتاسيوم والماء والتوازن الحامضي القلوي. وقد تمت مناقشة مساهمة الكلية في هذه الشذوذات بشكل مفصل في الفصل 26.

تلب الكلية أيضاً دوراً هاماً في توازن الشوارد الأخرى. حيث أن عود امتصاص الكالسيوم من الرشاحة الفائقة الكلية يساعد في تنظيم توازن الكالسيوم في الجسم. إن مجموع الكالسيوم المرتشح (حوالي 60٪) يعاد امتصاصه في الأنبوب القريب. مع الصوديوم. ويمكن للعوامل التي تبدل من عود الامتصاص الجزئي في الأنبوب القريب أن تؤثر بشكل كبير على إطراح الكالسيوم. ويؤدي PTH (عبر تأثيره على الطرف الصاعد السميك القشري والأنبوب الملتف البعيد) إلى تعزيز عود امتصاص الكالسيوم.

في حالات نقص الكالسيوم. يزداد ال PTH في المصل. ويصبح حفاظ الكلية على الكالسيوم المرتشح في حدوده القصوى. بالمقابل.

الأول هو أن تركيز البوتاسيوم في السائل اللمعي يكون منخفضاً. وبالتالي يؤدي تعزيز جريان السائل في الأنبوب البعيد إلى الحفاظ على تراكيز منخفضة للبوتاسيوم داخل اللمعة ويحرض إفراز البوتاسيوم. الثاني هو أن الخلايا الرئيسية تملك أيضاً قناة للصوديوم على الجانب القمي لها. مما يؤدي إلى عود امتصاص الصوديوم من اللمعة الأنبوبية. يؤدي ذلك إلى جهد كهربائي سالب في لمعة الأنبوب يوجه حركة البوتاسيوم من الخلية إلى اللمعة الأنبوبية. يقوم الألدوسترون بتحريض إفراز البوتاسيوم عبر تعزيز فعالية الناقل  $\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{-ATPase}$  القاعدي الجانبي وزيادة نفوذية غشاء الخلية اللمعي للصوديوم.

يؤدي إفراز البروتون في النفرون البعيد إلى السماح بامتصاص أية بيكاربونات موجودة في هذه الأقسام. وبالتالي يكمل تعديل البيكاربونات المرتشحة. لكن المساهم الرئيسي في استقرار حركية التوازن الحمضي القلوي في النفرون البعيد هو خلق بيكاربونات جديدة. ويتوسط ذلك إفراز البروتون ضمن السائل الأنبوبي عبر مضخة  $\text{ATPase}$  البروتون. يمكن أن يتم درئ ال  $\text{H}^+$  المفرز بالفوسفات أو يتم طرحه بشكل شوارد الأمونيا. تؤدي العملية الإفرازية في القناة الجامعة إلى خلق تركيز داخل اللمعة للـ  $\text{H}^+$  الحر يفيق بحوالي 1000 مرة تركيزه في الدم. وتسمح العملية الإفرازية بخلق بيكاربونات ضمن الخلية. والتي تنتقل إلى الدم لتعويض البيكاربونات المستهلكة خلال درئ الحموض غير المتطايرة. وتكون كمية البيكاربونات الجديدة المضافة إلى سوائل الجسم مساوية لما يتم إنتاجه يومياً من الـ  $\text{H}^+$  من البروتين الخلعي وتكون تقريباً 1 ميلي مكافئ/كغ من وزن الجسم يومياً. إن نفس العوامل التي تحدد معدل إفراز البوتاسيوم في الأنبوب البعيد (والتي هي التسليم اللمعي للصوديوم ووجود الألدوسترون) هي نفسها التي تسمح بإفراز الـ  $\text{H}^+$  في الأنبوب البعيد.

تعتبر الأتنية الجامعة (القشرية. اللبية. الحليمية) هي المواضيع الأساسية لعمل ADH رئيسي للماء بغياب ADH. ويمكن لها (ضمن هذه الظروف) أن تسلم السائل ناقص التوتر (50-100 ميلي أوسمول/كغ من الماء). والذي يتم استلامه من الأنبوب الملتف البعيد دون تغيير إلى داخل

الجدول 24-1: وظائف الثبات والاستقرار الكلوي

| الوظيفة            | الآلية  | العناصر المتأثرة   |
|--------------------|---|--|
| إطراح الفضلات      | الرشح الكبلي  | البولة، الكرياتينين  |
| توازن الشوارد      | الإفراز الأنبوبي<br>الاستقلاب الهدمي الأنبوبي<br>امتصاص $\text{NaCl}$ الأنبوبي<br>إفراز $\text{K}^+$ الأنبوبي<br>إفراز $\text{H}^+$ الأنبوبي<br>امتصاص الماء الأنبوبي<br>نقل $\text{Ca}$ و $\text{Phos}$ و $\text{Mg}$ الأنبوبي | البولة، اللاكتات، الأدوية (مدرات)<br>الهرمونات النخامية، الأنسولين<br>الحالة الحجمية، التوازن الحلوي<br>تكثيف البوتاسيوم<br>التوازن الحمضي القلوي<br>التوازن الحلوي<br>حركات $\text{Ca}$ و $\text{Phos}$ و $\text{Mg}$<br>كتلة كريات الدم الحمراء<br>حركات الكالسيوم<br>الحجم خارج الخلوي<br>المقاومة الوعائية<br>مصدر الفلوكوز (المحافظة عليه) في الصيام طويل الأمد |
| التنظيم الهرموني   | إنتاج الإريثروبويتين<br>تفعيل فيتامين د   |  |
| تنظيم الضغط الدموي | تديل إطراح الصوديوم<br>إنتاج الرينين  |  |
| حركات الفلوكوز     | تركيب الفلوكوز الجديد   |  |

$\text{Ca}$  = الكالسيوم،  $\text{Mg}$  = المغنيزيوم،  $\text{NaCl}$  = كلور الصوديوم،  $\text{Phos}$  = الفوسفات

الهرمون في حالات انخفاض تسليم الأكسجين للنسج. وقد يحدث ذلك نتيجة لنقص أكسجين الدم المزمن chronic hypoxemia (كما يشاهد عند الأشخاص القاطنين في الأماكن العالية أو لدى مرضى مصابين بأفة رئوية) أو كنتيجة لانخفاض قدرة الدم على حمل الأكسجين (كما يشاهد لدى الأشخاص المصابين بفقر الدم).

تساهم الكلية في استقرار الكالسيوم ليس فقط عبر تنظيم إفرازه بشكل مباشر بل أيضاً عبر تأثيرها على إنتاج الهرمون. يحتاج الفيتامين D إلى عمليتي هدر كسلة في الجسم ليصبح هرموناً فعالاً ينظم امتصاص الكالسيوم معوياً. بعد الهدر كسلة في الكبد على الموضع 25 للجزيء، تقوم خلايا الأنبوب القريب في الكلية بإضافة جذر هيدروكسيل ثاني إلى الموضع I أو 24. يتم تنظيم وتحريض خطوة الهدر كسلة هذه بتأثير PTH وانخفاض الفوسفات. وكما ذكر سابقاً، تقوم الخلايا جنب الكبد بإنتاج وإفراز الرينين rennin. ويؤدي الرينين إلى تشكيل مقبض وعائي فعال هو الأنجيوتانسين II الذي يحرض إفراز الألدوسترون. يؤدي الألدوسترون إلى تحريض امتصاص الصوديوم كلوياً وإفراز البوتاسيوم والهيدروجين كلوياً.

### استقرار الغلوكوز:

تساهم الكلية في تنظيم الغلوكوز البلاسمي عبر قدرتها على تركيب الغلوكوز عن طريق تركيب الغلوكوز الجديد. وتستخدم الكلية اللاكتات والبيروفات والحموض الأمينية في تركيب غلوكوز جديد. وتصبح هذه الوظيفة هامة في حالات الصيام الطويل. والذي يصبح حوالي 40٪ من الغلوكوز فيها من مصدر كلوي. يؤدي غياب هذه الطريقة في تركيب غلوكوز جديد لدى مرضى مصابين بقصور كلوي شديد إلى المساهمة بنقص سكر الدم عند السكريين.

عندما يرتفع تركيز كالسيوم المصل، يثبط PTH وينخفض امتصاص الكالسيوم من الأنابيب الكلوية. ولسوء الحظ، غالباً ما تؤدي أعراض فرط كلس الدم إلى استنزاف حجمي، مما يحرض الحفاظ على الصوديوم والكالسيوم من قبل النغرون كذلك يؤدي فرط كلس الدم إلى انخفاض في GFR، مما يسبب تحديداً إضافياً في إفراز الكالسيوم كلوياً. يتم امتصاص المغنزيوم في الأنبوب القريب بمعدل أقل من الصوديوم. وتحدث الغالبية العظمى من امتصاص المغنزيوم في عروة هائلة ويؤدي انخفاض الامتصاص الجزئي في الأنبوب القريب (الناجم عن تمدد السائل خارج الخلوي) وانخفاض امتصاص كلور الصوديوم في عروة هائلة (الناجم عن المدرات) إلى زيادة إفراز المغنزيوم. تعتبر خسارة المغنزيوم كلوياً سبباً شائعاً لنقص مغنزيوم الدم. وغالباً ما يكون فرط مغنزيوم الدم نتيجة لانخفاض شديد في GFR.

### إفراز الفضلات:

تعتبر الكلية مسئولة عن إفراز المنتجات الأزوتية التالية لاستقلاب البروتين الهديمي. ويتم ذلك بشكل رئيسي عبر الرشح في مستوى الكبد. ويسبب الحاجات السكونية التي تضطرب للحفاظ على تراكيز منخفضة لهذه المركبات. لذلك يكون من الضروري تشكيل أحجام كبيرة من الرشاحة الفائقة لإفراز هذه الكمية المطلقة من المادة. ويكون معدل GFR اليومي الطبيعي الذي يبلغ 180 لتر كافياً لجعل مثل هذه الإفراز الكتلتي ممكناً.

هناك آلية أخرى لدخول المنحلات ضمن البول هي الإفراز الأنبوبي. يتم طرح الحموض العضوية (حمض البولات وحمض اللبن) بهذه الطريقة وكذلك القلويات العضوية (مثل الكرياتينين). وتعتبر العملية الإفرازية الطريقة الأساسية في طرح مواد مرتبطة بالبروتين. وهناك عدد كبير من الأدوية (بما فيها الصادات والمدرات) يتم طرحها بهذه الطريقة.

تساهم الكلية في التدرك الاستقلابي لعدد من الهرمونات الببتيدية، بما فيها معظم الهرمونات النخامية والفلوكاكون والأنسولين. عبر الخلايا الأنبوبية. إن تناقص التدرك الهديمي للأنسولين كلوياً لدى مرضى الداء السكري مع القصور الكلوي يمكن أن يتظاهر بتطاول أمد تأثير الأنسولين الخارجي المنشأ، الأمر الذي يتظاهر بنوب نقص سكر الدم.

### تنظيم الضغط الدموي:

لقد افترض أن الكلية تلعب دوراً في حدوث ارتفاع الضغط الدموي. وفي بعض الأشكال المعينة من ارتفاع الضغط الأساسي. قد يكون العيب البدئي هو ضعف إفراز الصوديوم من الكليتين، مما يؤدي إلى تعدد الحجم داخل الوعائي. إن العوامل المدرة للصوديوم التي تتحرر استجابة لاحتباس الصوديوم تسبب تقبضاً وعائياً وتعزز ارتفاع ضغط الدم. كما يتم أيضاً تعديل ضغط الدم عبر تحرر الرينين، الذي يؤدي إلى إنتاج الأنجيوتانسين II.

### التنظيم الهرموني الكلوي:

تعتبر الكلية هي الموضع الأساسي لإنتاج الإريثروبويتين erythropoietin. وهو هرمون بروتيني سكري وزنه الجزيئي 39 ألف دالتون. يتم إنتاجه في القشر الكلوي، سواء من قبل الخلايا الشمية حول الأنبوبية أو مصورات الليف حول الأنبوبية. يؤدي هذا الهرمون إلى تحريض إنتاج كريات الدم الحمراء عبر تأثيره على نقي العظام. يزداد إنتاج هذا

### أفاق مساهمة

- تطبيق المحرر المصري (المجهر ثنائي الفوتون) على الخلايا الحية سوف يسمح بدراسة الحبيبية الخلوية بطرق فزيولوجية.
- يجب إضاح دور الخلايا القديمة في تنظيم الداء الكلوي بشكل أكبر.
- حاصرات مستقبلات الهرمون المضاد للإدرار ADH يمكن أن تستخدم في الاستعداد السريري في علاج متلازمة الإفراز غير المناسب لـ ADH ويقصور القلب الاحتقاني.
- إن الأدوية المغللة لاقبية الصوديوم الظاهرية يمكن أن تتوافر لعلاج امات مثل ارتفاع الضغط، الشرياني ووذمة التوءم.
- يمكن استخدام تقسيم الترتيب المحرري المؤرسي لتغيير مورفات حبيبة تشغل في المرض الكلوي.

## مقاربة مريض مصاب بآفة كلوية

### تقييم المريض المصاب بآفة كلوية:

#### القصة والفحص السريري:

إن الغالبية العظمى من المرضى المصابين بآفة كلوية لا توجد لديهم أعراض أو قد يشكون من بعض الشكايات غير النوعية مثل التعب أو التوعك أو القمه. وبسبب ذلك. ليس من النادر أن يراجعك للمرة الأولى مريض مصاب بآفة كلوية متقدمة. وتتضمن الأعراض الأكثر نوعية كلاً من ارتفاع الضغط والوذمة والبيلة الليلية وتعدد البيلات والبيلة المدماة والبول غامق اللون (البول بلون الكولا). ويعتبر وجود قصة داء سكري وارتفاع ضغط مع أمد وشكايات مرافقة أمراً هاماً. كما يجب تحري قصة وجود إنتانات متكررة في السبيل البولي أو حصيات كلوية أو قصة عاتلية لآفة كلوية. يجب سؤال المريض عن آلام مفصلية، اندفاعات جلدية، حمى، نقص وزن. استخدام الأدوية (بما فيها الأدوية الموصوفة. والأدوية زائدة الاستعمال، والأدوية المحظورة، والأعشاب). كما أن مراجعة التقارير القديمة وتحديد الوظيفة الكلوية السابقة يعتبر أمراً هاماً.

قد يظهر الفحص السريري علامات آفة جهازية تكون مستولة عن الآفة الكلوية لدى المريض. حيث أن الفحص الدقيق للشبكة يمكن أن يشير إلى الداء السكري. ارتفاع الضغط، التهاب الشغاف الجرثومي، الصمة الكولسترولية. بالإضافة إلى ذلك، يجب فحص الجلد بحثاً عن الوذمة والاندفاعات والفرغريات. وإجراء فحص مفصلي لتحديد وجود علامات التهاب مفصلي. كما أن الفحص المستقيمي عند الذكور وفحص الحوض عند النساء يعتبر أمراً حيوياً لنفي أية آفة قد تسبب انسداداً بولياً.

#### اختبارات الوظيفة الكلوية:

يمكن إجراء تقييم تقريبي لمعدل الرشح الكبي GFR بسهولة عبر قياس تركيز الكرياتينين والبولة الأزوتية في المصل. يعتبر الكرياتينين مستقبلاً من مستقبلات الكرياتين، وهو محتوى عضلي رئيسي. لدى شخص ما، يكون معدل الإنتاج اليومي للكرياتينين ثابتاً ويتحدد بكتلة العضلات الهيكلية. يتم طرح الكرياتينين بشكل كامل تقريباً عبر الرشح الكبي، ويستخدم تركيزه في المصل كمسعر للوظيفة الكلوية. ويبلغ المعدل الطبيعي لتركيز الكرياتينين المصلي حوالي 0.8-1.3 ملغ/دل عند الرجال و0.6-1.1 ملغ/دل عند النساء. وتكون قيمة الكرياتينين في

المصل أقل عند النساء بسبب نقص الكتلة العضلية. مما يؤدي إلى معدل أقل لإنتاج الكرياتينين. لكن. قيمة ضمن هذا المعدل لا تشير بالضرورة لوظيفة كلوية طبيعية. على سبيل المثال. لدى المريض الذي يرتفع تركيز الكرياتينين لديه من 0.6 إلى 1.2 ملغ/دل. يحصل لديه نقص بمعدل 50% في GFR. رغم أن الكرياتينين ما يزال ضمن المجال الطبيعي. هنالك أدوية معينة (مثل السيميتيدين والتريميتوبريم والتريامتين والأميلوريد) يمكن أن تتدخل في إخراج الكرياتينين وتسبب ارتفاعاً كاذباً في قيمة كرياتينين المصل.

غالباً ما يتم استخدام تركيز البولة الأزوتية في الدم بشكل مشترك لتركيز الكرياتينين المصلي في قياس الوظيفة الكلوية. تشكل البولة المنتج النهائي الأساسي لاستقلاب البروتين. ويعكس إنتاجها الوارد الطعام من البروتين بالإضافة لمعدل الاستقلاب الهدمي للبروتين. يتم طرح البولة بالرشح الكبي، لكن يعاد امتصاص كمية هامة منها ضمن الأنابيب، خاصة في حالات الشره للصوديوم (كما في نقص الحجم). بالتالي. يمكن أن يتغير مقدار البولة الأزوتية في الدم تبعاً لحجم السائل خارج الخلوي. في حين أن تركيز كرياتينين المصل يكون أقل اعتماداً على الحالة الحجمية. تبلغ نسبة البولة الأزوتية إلى تركيز الكرياتينين في المصل في الحالة الطبيعية حوالي 1/10. وتزداد هذه النسبة في عدد من الحالات السريرية (الجدول 25-1).

يعتبر تحديد تصفية الكرياتينين الداخلي المنشأ اختباراً ملائماً وبشكل قياساً منطقياً لـ GFR. وهنالك خطأين أساسيين يحدان من دقة وصحة تصفية الكرياتينين Ccr هما: زيادة إفراز الكرياتينين وجمع البول بشكل غير كامل. إن حوالي 10% من الكرياتينين ينطرح بعملية الإفراز الأنبوبي. لذلك يتجاوز مقدار تصفية الكرياتينين القيمة الحقيقية لـ GFR خاصة لدى مرضى أزوتيمية الدم azotemic. يتم حساب تصفية الكرياتينين كما يبدو في الجدول 25-2. إن الإطراح اليومي للكرياتينين في البول يشكل مقدراً ثابتاً نسبياً ويتراوح بين 20-25 ملغ/كغ/يوم عند الرجال و15-20 ملغ/كغ/يوم عند النساء. وإذا انحرف إطراح الكرياتينين في بول 24 ساعة عن هذه القيم بشكل واضح. قد يكون جمع البول غير دقيق. وهنالك مقارنة أبسط هي معادلة Cockcroft-Gault، والتي تستخدم كرياتينين المصل مع الجنس والعمر والوزن لتقدير GFR (الجدول 25-3). وتعتبر وسطي تصفية البولة والكرياتينين بديلاً لدى المرضى المصابين بقصور كلوي معتدل (كرياتينين المصل >2.5 ملغ/دل). حيث أن تصفية الكرياتينين تتجاوز قياس GFR. في حين أن تصفية البولة تكون أقل من GFR والنتائج بقياس أكثر موثوقية للوظيفة الكلوية.

الجدول 25-1: العوامل المؤثرة على مستوى البولة الأزوتية في الدم بشكل

مستقل عن الوظيفة الكلوية

زيادة غير متناسبة في البولة الأزوتية في الدم

استنزاف الحجم (لا أزوتية الدم قبيل كلوية)

نزف هضمي

ستيروئيدات قشرية أو عوامل سامة للخلايا

حمية عالية البروتين

اعتلال بولي انسدادى

خمج

تدرك نسيجي في حالات الاستقلاب الهدمي

تناقص غير متناسب في البولة الأزوتية في الدم

حمية ناقصة البروتين

داء كبدي

الجدول 25-2: حساب تصفية الكرياتينين

$$V/Per \times Ccr = Ucr$$

حيث: Ccr = تصفية الكرياتينين (مل/د)

Ucr = كرياتينين البول (ملغ/دل)

V = حجم البول (مل/د) (في بول 24 ساعة:

يتم التقسيم على 1440)

Per = كرياتينين البلازما (ملغ/دل)

المجال الطبيعي: 95 - 105 مل/د / 1.75 م<sup>2</sup>

الجدول 25-3: معادلة Cockcroft-Gault لحساب تصفية الكرياتينين

$$Ccr = \frac{(140 - \text{العمر بالسنوات}) \times (\text{وزن الجسم الهزيل بالكم})}{72 \times (\text{ملغ/دل}) S_{cr}}$$

بالنسبة للنساء، اضرب القيمة النهائية بـ 0.85

S<sub>cr</sub> = كرياتينين المصل

يتم تقييم الوظيفة الأنبوبية الكلوية عبر اختبارات تقيس قدرة الكلية على الحفاظ على توازن السوائل والشوارد بالإضافة إلى الاستقرار الحامضي القلوي. يمكن تقييم القدرة العظمى للكلية على التكثيف عبر اختبار الحرمان من الماء. حيث أنه لدى الشخص متعدد البيلات المشكوك بإصابته بضعف في القدرة على تكثيف البول، يؤدي إعطاء 5 وحدات من الفازوبريسين المائي مرة واحدة إلى جعل حلولية البول تصل إلى حالة ثابتة تميز المرضى المصابين ببيلة تفهة مركزية أو كلوية. حيث أن مرضى البيلة التفهة المركزية يتطور لديهم تضاعف في حلولية البول مع إعطاء الفازوبريسين المائي. بالمقابل، لدى الأشخاص المصابين ببيلة تفهة كلوية لا يستجيبون للزيادة الإضافية في تركيز البول.

يؤمن الإطراح الجزئي للمنحلات المختلفة في البول معلومات جيدة حول التعامل الأنبوبي مع أحد المنحلات نسبة لمعدل الرشح الكبلي لها. إن الإطراح الجزئي fractional excretion للصوديوم (FeNa) هو الجزء من الصوديوم المرتشح عبر الكبد والذي يطرح في النهاية ضمن

الجدول 25-4: حساب الإطراح الجزئي للصوديوم

الإطراح الجزئي للصوديوم (FeNa) = الجزء من الصوديوم المرتشح من الكبد والذي يطرح في النهاية مع البول.

FeNa = تصفية الصوديوم / تصفية الكرياتينين

$$(U_{cr}/P_{cr})P_{Na}/U_{Na} = VP_{cr} + P_{Na}/U_{cr} \div U_{Na}V = FeNa$$

حيث: P<sub>Na</sub> = صوديوم البلازما (ملي مكافئ/ل)

P<sub>cr</sub> = كرياتينين البلازما (ملغ/دل)

U<sub>Na</sub> = صوديوم البول (ملي مكافئ/ل)

U<sub>cr</sub> = كرياتينين البول (ملغ/دل)

البول (الجدول 25-4) و يعتبر تحديد FeNa هو الاختبار الأكثر فائدة في التشخيص التفريقي للقصور الكلوي بشح البول الحاد. ويلاحظ أن الـ FeNa يمكن حسابه على عينة نقطية بسبب أن تعابير الحجم في الصورة والمخرج (للكسر في المعادلة) يلغي أحدها الآخر. إن قيمة الـ FeNa أقل من 1% تشير إلى فشل قبل كلوي (كما في الاستنزاف الحجمي volume depletion). في حين أن قيمة أعلى من 1% تتوافق مع آفة تصيب البرانشيم الكلوي (مثل التخر الأنوبي الحاد acute tubular necrosis أو التهاب الكلية الخلالي interstitial nephritis). لكن الـ FeNa قد يكون أحياناً أقل من 1% لدى مرضى آفة كلية حادة أو قصور كلوي حاد يحدث بالنظائر المشعة. ولدى المرضى المصابين بإقياءات مستمرة قد يترافق الاستنزاف الحجمي مع ارتفاع FeNa بسبب القلاء الاستقلابي الذي يؤدي إلى زيادة الصوديوم البولي. لكن تركيز الكلور البولي يكون منخفضاً ويعتبر مشعراً أفضل للاستنزاف الحجمي.

إن تحمض البول (جعله حامضاً) يعتبر وظيفة أنبوبية هامة يمكن تقييمها عبر قياس pII البول. في حالة وجود حمض جهازي (pII الدم الشرياني < 7.3)، يجب أن يكون pH البول أقل من 5.3. إن فشل تحمض البول بوجود حمض جهازي يشير إلى الحمض الأنبوبي الكلوي البعيد (distal renal tubular acidosis).

يقوم الشخص الطبيعي عادة بإطراح أقل من 150 ملغ/يوم من البروتين. ويقوم الغشاء القاعدي الكبلي بدور حاجز فعال ضد مرور البروتينات عالية الوزن الجزيئي (مثل الألبومين)، وتملك الأنابيب الكلوية القدرة على عود امتصاص المقدار الضئيل من البروتين الذي يتم رشحه. قد تحدث البيلة البروتينية proteinuria الشاذة كظاهرة مؤقتة لدى أشخاص مصابين بأفات حموية أو قصور قلب احتقاني أو بعد جهد عنيف. كما أن البيلة البروتينية الانتصابية orthostatic تشكل حالة سليمة يتأكد تشخيصها بغياب البيلة البروتينية لدى جمع البول الليلي أثناء نوم المريض مستلقياً. في حين أن البيلة البروتينية المستمرة تشير دوماً (تقريباً) إلى آفة كلوية. ويفيد، في جميع العينات البولية المأخوذة لحساب البروتين، تحديد كرياتينين البول المرافق كطريقة لتقييم دقة جمع البول. غالباً ما يكون هنالك آفة كلية لدى الأشخاص الذين يطرحون أكثر من 3.5 غرام من البروتين. ما عدا بعض الاستثناءات النادرة. وقد نجد بروتين في البول أقل من 3.5 غ لدى مرضى مصابين بأفات كلية وأنبوبية. إن بيلة الألبومين الصغرى microalbuminuria لحوالي 30-300 ملغ/24 ساعة تترافق مع تطور آفة كلوية ومع نسبة أعلى من الوفيات والأمراض القلبية الوعائية

الجدول 25-5: الفحص المجهرى للبول

| الموجودات            | الملاحظات  |
|----------------------|--|
| الأسطوانات:          |  |
| كريات دموية حمراء    | التهاب كبد وكلية، التهاب وعائي                         |
| كريات دموية بيضاء    | التهاب كلية خلالي، التهاب حويضة وكلية                  |
| خلية ظهارية          | تنخر أنبوبي حاد، التهاب كلية خلالي، التهاب كبد وكلية   |
| حببية                | آفة برانشيمية كلوية (غير نوعية)                        |
| شمعية، واسمة         | قصور كلوي متقدم  |
| هياطينية             | موجودة طبيعياً في البول المكثف                         |
| شمعية                | بيلة بروتينية ثقيلة                                    |
| خلايا                |  |
| كريات دموية حمراء    | إنتان سبيل بولي، التهاب سبيل بولي                      |
| كريات دموية بيضاء    | إنتان سبيل بولي، التهاب سبيل بولي                      |
| محبة للحمض           | التهاب كلية خلالي حاد، داء عصيدي صمي                   |
| (شائكة) خلايا ظهارية | تلوث   |
| بلورات:              |  |
| حمض البول            | بول حمضي، اعتلال كلية حمضي حاد، فرط حمض البول في البول |
| فوسفات الكالسيوم     | بول قلوي   |
| أوكسالات الكالسيوم   | بول حمضي، فرط أوكسالات البول التسمم                    |
| السيتين              | بيلة السيتين   |
| الكبريت              | صادات حاوية على الكبريت                                |

كما أن توثيق وجود بيلة إيزينية عبر استخدام تلوين رايت أو هانسل يشير إلى تشخيص التهاب الكلية الخلالي. تكون الخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية كبيرة مع نويات مسيطرة، وتشاهد غالباً في التنخر الأنبوبي الحاد، التهاب كبد وكلية glomerulonephritis، التهاب حويضة وكلية pyelonephritis. يمكن أن تكون الخلايا الظهارية في الرسابة البولية مشتقة من أي موضع على طول السبيل البولي من الحويضة الكلوية وحتى الإحليل. وتكون الخلايا الأنبوبية الكلوية حاوية على شعوم ممتصة تسمى أجسام بيضوية دسمة oval fat bodies. وتلاحظ عادة قطيرات دسمة حرة في البول بشكل مرافق للبيلة البروتينية الثقيلة.

تشكل الأسطوانات البولية casts بنى اسطوانية تشتق من الترسيب داخل الأنبوبي لبروتينات Tamm-Horsfall. ويشكل وجود الكريات الدموية الحمراء أو البيضاء في الأسطوانات دليلاً افتراضياً على الداء الكلوي البرانشيمي الالتهابي. وغالباً ما تكون أسطوانات الكريات الدموية الحمراء إشارة لوجود آفة كلية ارتشاحية، لكنها أيضاً يمكن أن تشاهد لدى مرضى التهاب الكلية الخلالي الحاد. كما يساعد وجود أسطوانات خلوية أنبوبية كلوية (غالباً ما تكون أسطوانات حبيبية خشنة بنية داكنة) لدى مريض مصاب بقصور كلوي حاد في وضع تشخيص التنخر الأنبوبي الحاد. إن وجود أسطوانات الكريات البيض لدى مريض مصاب بإنتان جهاز بولي يشير إلى تشخيص التهاب حويضة وكلية أكثر من إنتان سبيل بولي سفلي. كذلك قد تشاهد أسطوانات الكريات البيض في التهاب الكلية الخلالي (وبشكل أقل شيوفاً) التهاب الحويضة والكلية.

لدى مرضى الداء السكري وارتفاع الضغط، ويمكن استخدام نسبة الألبومين إلى الكرياتينين البولي في عينة نقطية من البول لتقييم مقدار بيلة الألبومين. حيث تشير نسبة تبلغ 30 ملغ/غ أو أكثر إلى وجود بيلة ألبومين صفري (مجهري). ويفضل أخذ عينة البول الصباحية الأولى لاختبار نسبة الألبومين/ الكرياتينين. ويفضل عادة إعادة الاختبار بغرض التأكيد في حالة كون الاختبار الأول غير طبيعي.

## فحص البول:

يعتبر فحص البول وسيلة بسيطة وغير جراحة وغير مكلفة لكشف آفة كلوية. ويجب فحص عينة بول بالإفاضة بعد التنظيف من أجل الاختبارات الكيماوية والمجهري.

يتراوح لون البول الطبيعي بين عديم اللون والأصفر الفاتح، وذلك حسب تركيز الصباغ البولي. وقد يكون اللون البولي غير الطبيعي علامة لآفة أو قد يشير إلى وجود إنتان أو تصبغ أو دواء أو تلون. وغالباً ما يؤدي وجود الخلايا الدموية الحمراء أو الغلوبين العضلي إلى إنتاج بول أحمر أو بلون الدخان. كما أن تقييم البول قد يحدث عندما يكون هنالك تركيز عالي من الكريات الدموية البيضاء (بيلة قيحية) أو عندما يؤدي الفوسفات غير المتبلور إلى إنتاج بول قلوي.

يتم إجراء تقييم كيماوي للبول باستخدام «قضيب عميق dipstick»، وهو شريط بلاستيكي ذو كواشف متعددة تقوم بكشف الـ pH والبروتين والخضاب، والغلوكون والأجسام الكيتونية. وإستراز الكرية البيضاء، والنترت في البول، وهذه القياسات تكون شبه كمية وتدرج حسب التغيرات اللونية في شرائط الكواشف المختلفة. تعتبر طريقة القضيب العميق لكشف البروتين البولي حساسة للألبومين لكنها لا تكشف الغلوبولينات المناعية أو البروتينات الأنبوبية (البروتين المخاطي Tamm-Horsfall). ومن مساوئ طريقة القضيب العميق فشلها في كشف بروتينات بنس جونس. ويعتبر اختبار حمض السلفاساليسيليك اختباراً بديلاً يكشف جميع بروتينات البول بعملية الترسيب precipitation. إن البول المكثف جداً قد يظهر آثاراً لبروتين +1 (10-30 ملغ/مل) لدى شخص طبيعي. يعتبر وجود الدم في البول غير طبيعي ويشير عادة إلى وجود كريات دموية حمراء سليمة. إن الدم الذي يكشف بالقضيب العميق ولا يمكن عزوه إلى الكريات الدموية الحمراء في الرسابة البولية يكون ناجماً إما عن الخضاب أو الغلوبين العضلي. تكون إستراز الكريات البيض والنترت إيجابية عادة بوجود الإنتان. لكن سلبية الاختبار لا تستبعد وجود الإنتان.

يستخدم الفحص المجهرى للرسابة البولية من أجل كشف العناصر الخلوية والأسطوانات والبلورات والعضويات المجهرية (الجدول 25-5). إن البيلة الدموية المجهرية microscopic hematuria يعرف بأنه وجود أكثر من كرتي دم حمراء بكل ساحة عالية الطاقة من عينة بولية مثقلة بغياب التلوث بدم الطمث. تميل الكريات الدموية الحمراء من مصدر كبي إلى أن تكون متغيرة الشكل. في حين أن الكريات من مصدر غير كبي تكون ذات حجم ومظهر موحد. كما أن وجود أسطوانات الكريات الحمراء يؤكد المنشأ الكلوي للبيلة الدموية. تعرف البيلة القحيجة pyuria بوجود أكثر من أربع كريات بيض بكل ساحة عالية الطاقة. إن وجود البيلة القحيجة يدعم تشخيص الالتهاب أو إنتان السبيل البولي. تشير البيلة القحيجة العقيمة (زرع سلبي مع وجود بيلة قيحية) إلى تشخيص التهاب الموثة prostatitis أو التهاب الإحليل urethritis المزمن. أو التدرن الكلوي، أو الحصيات الكلوية، أو التنخر الحليمي.

الأوعية وقد يفسر وجود ارتفاع الضغط. وتعدد حجم البلازما. وفقرط الحمل الدوراني. وبالتالي قصور القلب الاحتقاني. بالرغم من أن التهاب الكبد والكلية الحاد بعد العقديات يشكل النموذج الأصلي للمتلازمة الكلوية الحادة. إلا أن الانتانات يمكن أن تسبب هذه المتلازمة أيضاً. وقد تكون هذه المتلازمة ناجمة عن آفات كبدية بدئية (مثل التهاب الكبد والكلية الميزانثيمي التكاثري mesangioproliferative). الآفات متعددة الأجهزة مثل الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus وفرفرية هينوخ شونلاين وداء الغلوبولين الدموي القوي المختلط mixed cryoglobulinemia.

تتميز المتلازمة النفرونية nephritic sy. بزيادة النفوذية الكبدية. وتظهر ببيلة بروتينية تتجاوز 3.5 غ/يوم/ 1.73 م<sup>2</sup> من مساحة سطح الجسم. ويوجد هنالك ميل متغير نحو حدوث الوذمة ونقص الألبومين الدم وفقرط شحوم الدم.

يعتبر تحليل البول خطوة هامة في تصنيف وبالتالي تحديد نمط الإصابة الكبدية. وبالاعتماد على فحص البول، يمكن أن يتم تصنيف مريض مصاب ببيلة بروتينية ثقيلة ضمن الشكل النفروزي أو الكلوي. إن الأشخاص المصابين بالنمط النفروزي يتظاهرون. بالإضافة إلى البيلة البروتينية، أحياناً بأجسام بيضوية شحمية وأسطوانات خشنة حببية، وأحياناً عناصر خلوية، لكن عوز الرسابة الفعال يكون مميزاً. يتضمن التشخيص التفريقي آفات كبدية مثل الداء قليل التبدل واعتلال الكلية الفشائي واعتلال الكلية السكري والداء النشواني. ولدى مرضى الصورة السريرية المختلطة (نفروزي/كلوي). يكون التهاب الكلية الغشائي التكاثري، والذئبة الحمامية الجهازية، و التهاب الكبد والكلية بعد الإنتان، وداء الغلوبولين الدموي القوي المختلط البدئي أكثر الاعتبارات التشخيصية تواتراً.

يستخدم تعبير القصور الكلوي سريع التطور rapidly progressive للمرضى المصابين بتدهور سريع في وظيفة الكلية خلال فترة أسابيع

في غياب أية أعراض نوعية. تعتبر بلورات crystals أوكسالات الكالسيوم (بشكل غشائي) وبلورات حمض البول (شبيه معينة الشكل) التي تشاهد غالباً في البول الحامضي ذات أهمية سريرية قليلة. في حين أن وجود بلورات السيستين (بشكل حلقة البنزين) في البول يشير إلى آفة نادرة هي ببيلة السيستين. وقد تظهر أحياناً بلورات الفوسفات الثلاثية (بشكل «غطاء التابوت») في البول القلوي. يعتبر وجود الجراثيم في عينة بولية غير معزولة هاماً ويشكل دليلاً افتراضياً لإنتان بولي. إن وجود التريكوموناس يحتاج إلى معالجة المريض وشريكه الجنسي.

### المتلازمات الكلوية الرئيسية:

قد يتظاهر مريض الداء الكلوي ببيلة دموية. أو ببيلة بروتينية. أو ببيلة ليلية. أو تعدد ببيلات، أو وذمة. لكن، غالباً، ما تكون الأعراض غير نوعية. وليس من النادر أن يراجع مريض لأول مرة بإصابة متوسطة أو شديدة من القصور الكلوي الموجود سابقاً. وبالرغم من أن تقسيم التظاهرات السريرية ضمن متلازمات سريرية منفصلة يعتبر اعتباطياً ويتجاوز الموجود، إلا أن تصنيف امتداد الآفة الكلوية ضمن مواضيع شائعة يقدم خدمة مفيدة. خاصة في تحديد حدثيات إمرضية سريرية نوعية (الجدول 25-6).

تشكل المتلازمة الكلوية الحادة acute nephritic sy. متلازمة سريرية تتميز ببدء مفاجئ نسبياً لقصور كلوي يترافق مع ببيلة دموية تكون ذات منشأ كلوي. إن وجود أسطوانات الكريات الدموية الحمراء والكريات الحمر ذو الأشكال الشاذة في الرسابة البولية. بالإضافة إلى درجات هامة من البيلة البروتينية، يشير بقوة إلى المنشأ الكلوي للبيلة المدماة ويكون الشره للصوديوم في المتلازمة الكلوية الحادة أعلى بشكل واضح مما يتوقع من GFR المنخفض. عادة ما يكون الألبومين البلازما طبيعياً. وبالتالي يبقى قسم هام من الصوديوم المحتجز موجوداً داخل

الجدول 25-6: المتلازمات الكلوية الرئيسية

| المتلازمة                        | التعريف  | المثال                            |
|----------------------------------|--|-----------------------------------|
| المتلازمة الكلوية الحادة         | بدء مفاجئ لقصور كلوي مترافق مع ببيلة دموية ذات منشأ كبد أو أنبوبى  | التهاب كبد وكلية بعد العقديات     |
| المتلازمة النفرونية              | زيادة الرشح الكبدى تتظاهر ببيلة بروتينية ثقيلة (>3.5 غ/يوم/ 1.73 م <sup>2</sup> )، ووذمة، ونقص الألبومين البول |                                   |
| مع رسابة بولية خفيفة (نفروز نقى) | أجسام بيضوية شحمية، أسطوانات حببية خشنة  | آفة قليلة التبدلات                |
| شدوذات بولية لا عرضية            | بيلة بروتينية معزولة (<2 غ/يوم/ 1.73 م <sup>2</sup> ) أو ببيلة دموية (مع أو بدون ببيلة بروتينية).              | اعتلال كلية بالغلوبولين المناعي A |
| اعتلال كلية خلالي أنبوبى         | قصور كلوي مترافق مع ببيلة بروتينية ذات مجال غير كلوي وشدوذات أنبوبية وظيفية.                                   | اعتلال كلية بالمسكنات             |
| قصور كلوي حاد                    | هبوط مفاجئ في الوظيفة الكلوية كإلى يؤدي إلى احتباس الفضلات الأزوتية (البولة الأزوتية الدموية والكرياتينين)     | تخر أنبوبى حاد                    |
| قصور كلوي سريع التطور            | تدهور سريع للوظيفة الكلوية خلال فترة أسابيع أو أشهر  | التهاب كبد وكلية سريع التطور      |
| شدوذات أنبوبية                   | شدوذات نقل أنبوبى معزولة أو متعددة.  | حمض أنبوبى كلوي                   |

## تكوين السبيل البولي:

تعتبر الصورة البسيطة للبطن أو الكلتيين/الحالب. المثانة طريقة سهلة لتحديد الحجم والشكل الكلوي. ويعتبر التصوير الكلوي بالأمواج فوق الصوتية اختباراً أكثر موثوقية في تحديد حجم الكلي. تتألف الحصيات الكلوية الظاهرة شعاعياً من الكالسيوم. أو فوسفات أمونيا المغنيزيوم (struvite). أو السيستين، وتكون ظاهرة غالباً على الصورة البسيطة للبطن.

يشكل تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية طريقة غير جراحة للحصول على صورة تشريحية للكلتيين والجهاز الجامع. وتعتبر هذه التقنية مفيدة بشكل خاص في كشف الكتل والكيسات الكلوية وتوسع الجهاز الجامع (استسقاء كلية hydronephrosis). قد يفيد تصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية كفحص بدئي لمرضى القصور الكلوي غير المفسر من أجل تقييم حجم الكلية وتحديد وجود اعتلال بولي انسدادى لدى المريض. إلا أن غياب الاستسقاء الكلوي على صورة الأمواج فوق الصوتية لا ينفي الاعتلال البولي الانسدادي. خاصة بوجود انسداد حاد أو استنزاف حتمي أو تلف خلف البريتوان. ولدى مريض مصاب بقصور كلوي متقدم. يشير وجود كلتيين صغيرتين إلى آفة مزمنة لا عكوسة. في حين أن وجود كلتيين ذات حجم طبيعي يشير إلى قصور كلوي حاد أو قصور مزمن ناجم عن آفات مثل الداء السكري أو الداء النشواني amyloid أو الورم النقوي العديد multiple myeloma. إن التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلكس (الذي يتم فيه تشارك التصوير بالأمواج فوق الصوتية من النمط B مع تصوير الدوبلر النضوي) قد يفيد في كشف إصابة الشرايين الكلوية الرئيسية أو الأوردة. يتم تمييز الكيسات البسيطة عادة بالأمواج فوق الصوتية. لكن الكيسات المعقدة أو الآفات الصلبة تحتاج إلى استقصاءات أخرى بالتصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي. إن تفاوت حجم الكلية بأكثر من 1.5 سم قد يشير إلى داء كلوي وعائي. يتم استخدام الأمواج فوق الصوتية بشكل روتيني في توجيه خزعة الكلية. وفي وضع أنابيب تقيم الكلية. وفي نزح التجمعات السائلة حول الكلية.

يشتمل تصوير الحويضة عبر الوريد intravenous pyelography على إعطاء مادة يودية ظليلة شعاعياً عبر الوريد، والتي يتم طرحها كلاً على عملية الرشع الكبي. تتكثف المادة الظليلة في الأنابيب الكلوية وتعطي منظر تصوير كلوي خلال الدقائق الأولى بعد الحقن. ومع مرور المادة عبر الجهاز الجامع. تبدأ الكؤيسات والحويضة والحالب والمثانة بالظهور. إن ميزة تصوير الحويضة عبر الوريد على التصوير بالأمواج فوق الصوتية هي معدل الإيجابية الكاذبة المنخفض والقدرة على تمييز موضع وسبب الانسداد وكشف التخرر الحليمي أو الكؤيسات غير الفعالة. أما سبب هذا التصوير فهي الحاجة إلى مادة ظليلة، والتي يمكن أن تضرر سمية كلوية (خاصة لدى مرضى القصور الكلوي أو استنزاف الحجم أو الداء السكري أو الورم النقوي العديد).

يتم إجراء تصوير الحويضة بالطريق الراجع retrograde pyelography عبر حقن مادة ظليلة مشعة مباشرة عبر الحالبين أثناء تنظير المثانة. تفيد هذه التقنية في تمييز الآفات الانسدادية ضمن الحالب أو الحويضة الكلوية، خاصة في حالة وجود كلية غير مرئية على تصوير الحويضة عبر الوريد. ويمكن إزالة الحصيات الحالبية أثناء هذه العملية باستخدام سلة خاصة.

## الجدول 25-7: أسباب القصور الكلوي سريع التطور

|  |
|--|
| اعتلال بولي انسدادى                                      |
| ارتفاع توتر خبيث   |
| التهاب كب وكلية سريع التطور                              |
| فرفرية نقص الصفائح الخثاري/ متلازمة تبولن الدم الإيحلالي |
| الداء العصيدي الصمي                                      |
| انسداد الشريان الكلوي ثاني الجانب                        |
| نوب تصلب الجلد   |
| الورم النقوي المتعدد                                     |

إلى أشهر. ويتباين ذلك مع القصور الكلوي الحاد، والذي هو انخفاض مفاجئ في الوظيفة الكلوية خلال عدة أيام. ومع القصور الكلوي المزمن الذي يحدث فيه الانخفاض خلال سنوات. ويظهر التشخيص التفريقي لمريض مصاب بقصور كلوي سريع التطور في الجدول 25-7. ويعتبر التهاب الكب والكلية سريع التطور أهم الأسباب لكنه أقلها شيوعاً للقصور الكلوي سريع التطور. وهو متلازمة سريرية من الانخفاض السريع والمتطور في الوظيفة الكلوية (عادة انخفاض حتى 50% على الأقل في GFR خلال 3 شهور) تترافق مع تشكل هلال كبية شديدة (عادة أكثر من 50%) كمنظر نسجي رئيسي على خزعة الكلية. وتكون الكريات الحمراء متغيرة الشكل وأسطوانات الكريات الحمراء والبيلة البروتينية المعتدلة مظاهر مميزة في التهاب الكب والكلية سريع التطور. يشكل القصور الكلوي الحاد acute renal failure متلازمة يتم تعريفها بشكل واسع بأنها انخفاض مفاجئ في الوظيفة الكلوية كافي لأن يؤدي إلى أزوتيمية الدم خلال أيام إلى أسابيع قليلة. قد ينجم القصور الكلوي الحاد عن انخفاض الجريان الدموي الكلوي (أزوتيمية دم قبل كلوية) أو داء برانشيمي خلالي (أزوتيمية دم كلوية)، أو انسداد مجرى البول (أزوتيمية دم بعد كلوية). وقد تم مناقشة المقاربة العامة لتقييم القصور الكلوي الحاد بشكل تفصيلي في الفصل 30.

يشكل اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي tubulointerstitial nephropathy زمرة من الآفات السريرية التي تؤثر بشكل رئيسي على الأنابيب والخلال الكلوي. مع حماية نسبية للكب والجهاز الوعائي الكلوي. وفي الغالبية العظمى من الحالات قد يكون بالإمكان تصنيف المرض ضمن اعتلال الكلية الخلالي الحاد أو اعتلال الكلية الخلالي المزمن حسب معدل تطور تدهور الوظيفة الكلوية. يتميز اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن بقصور كلوي، بيلة بروتينية ذات معدل غير كلوي، أذية أنبوبية شديدة بشكل غير متناسب نسبة لدرجة أزوتيمية الدم. لذلك، غالباً ما يظهر لدى مرضى الداء الأنبوبي الخلالي المزمن درجات معتدلة من ضياع الصوديوم، وفرط بوتاسيوم الدم وحمض استقلابي طبيعى فجوة الشوارد حتى عندما يكون القصور الكلوي معتدل. يتميز التهاب الكلية الخلالي الحاد (الذي ينجم غالباً عن الأدوية) ببدا مفاجئ لعلامات سريرية للقصور الكلوي تترافق مع خللًا نهائياً مسيطرة ترتفع ضمن خلال الكلوي وتعتبر هامة جداً في التشخيص التفريقي لمرضى القصور الكلوي الحاد.

## الجدول 25-9: استطبانات خزعة الكلية

المتلازمة النفروزية  
بيلة بروتينية مستمرة، خاصة مع رسابة غير طبيعية أو وظيفية كلوية شاذة  
بيلة دمومة مترققة مع رسابة بولية غير طبيعية أو بيلة بروتينية  
بيلة دمومة غير مفسرة بعد استبعاد أسباب السبيل البولي السفلي  
آفات جهازية مع إصابة كلوية (الذئبة الحمامية الجهازية، فرغرية هينوخ  
شونلاين).

القصور الكلوي الحاد

مظاهر لا نموذجية

فشل التراجع خلال 6 أسابيع

القصور الكلوي سريع التطور

قصور وظيفة الطعم الفيري الكلوي

المرنان. إلا أن تصوير الوريد الكلوي قد يكون ضرورياً عندما يكون هنالك شك بالتشخيص أو عندما يكون الشك التشخيصي البدئي عالياً.

## خزعة الكلية:

إن معظم الخزعات الكلوية تجري عندما يكون هنالك شك بأفة كلية (وبشكل أقل شيوعاً) لدى مرضى القصور الكلوي الحاد غير المفسر. تظهر في الجدول 25-9 قائمة باستطبانات خزعة الكلية. وتعتبر الخزعة عبر الجلد التقنية الأكثر استخداماً وهي عملية آمنة نسبياً. وتشمل الاختلاطات الفعالة للخزعة الكلوية المغلقة كلاً من البيلة الدموية والورم الدموي الكلوي والتقرحات الوعائية مع تطور ناسور شرياني وريدي، وأخذ خزعة كبدية أو طحالية أو معوية دون قصد. تعتبر الخزعة عبر الجلد مضاد استطبانات في الكلية الصلبة أو المنتبذة (ما عدا الكلية المزروعة)، وكلية نعل الحصان horseshoe، والآفات النازفة غير المسيطر عليها، ارتفاع الضغط الشرياني غير المضبوط، والإنتان الكلوي، والتشوش الكلوي، والمرض غير المتعاونين.

## الغرض من الخزعة الكلوية

هنالك عدة اختبارات ومشعرات كلوية تخضع للاستقصاء حالياً، وتعتبر الأمور التالية هي المناطق الرئيسية للبحث في علم الكلية التشخيصي:

- السيستاتين المصلي C كاختبار بديل للكرياتينين المصلي. خاصة عند مرضى الداء السكري.
- مشعرات بولية متعددة للتنبؤ بالداء الأنوبي، ورفض الطعم الفيري الكلوي، وسرطان المثانة (مثلاً KIM-1، RNA المرسال للبرفورين، والغرانزيم B و CYFRA21-1)
- تحديد النمط المورثي للتنبؤ باعتلال الكلية، خاصة عند المرضى السكريين.

يتم إجراء التصوير الطبقي المحوري *computed tomography* للكيتين عادة مع إعطاء مادة ظليلة. ما عدا حالات استقصاء النزف أو الحصيات الكلوية. يعتبر التصوير الطبقي المحوري من أكثر الفحوص فائدة في تقييم الكتل الكلوية والكيسات المعقدة والأمراض حول الكلية والأمراض الوعائية (مثل صمة الوريد الكلوي). وفي حالات انتقائية. يمكن استخدامه كموجه لخزعة الكلية أو للتجمعات السائلة. كما في تلك الخزعات حول الكلية.

يستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي *Magnetic resonance imaging* مجالات ممغنطة عالية وتواترات راديوية لإنشاء الصور. تتجنب هذه الطريقة استخدام الأشعة المؤينة وإعطاء المواد الظليلة. يعتبر المرنان أكثر الفحوص فائدة في تحديد حدود الكتل الكلوية المعقدة. وتحديد درجة الأورام الكلوية وكشف غزوها للأوردة الكلوية. وتشخيص الداء الوعائي الكلوي. وكبديل للتصوير الطبقي المحوري عند مرضى القصور الكلوي لتجنب استخدام العامل الظليل شعاعياً. وقد أدت التحسينات التقنية في تصوير الأوعية بالمرنان إلى تعزيز كشف التضيق الشرياني الكلوي وتمييز أهميته الهيموديناميكية. يجب تجنب إجراء المرنان عند المرضى الذين يوجد لديهم أجهزة مرزوعة حديدية قابلة للمغنط مثل نواظم الخطى.

يؤمن التصوير بالنظائر المشعة *radionuclide imaging* معلومات هامة غير جارية عن الكيتين. يتضمن الفحص إعطاء وريدي لمركبات موسومة شعاعياً، يتلوها إجراء التصوير باستخدام كاميرا غاما. ويعتبر الحمل هو مضاد الاستطبانات الوحيد للتصوير الكلوي بالنظائر المشعة. وتظهر في الجدول 25-8 قائمة باستخدامات التصوير الكلوي بالنظائر المشعة.

يتألف تصوير الشرايين الكلوية *renal arteriography* من حقن مباشر لمادة ظليلة شعاعياً ضمن الأهر والشرايين الكلوية. ويستخدم لتقييم الجهاز الوعائي الكلوي. ويفيد هذا التصوير بشكل خاص في تقييم المرضى المشكوك بإصابتهم بخثار أو تضيق شرياني كلوي وعند مرضى كتلة كلوية. كما أن المرضى المصابين ببيلة دمومة غير مفسرة ولديهم شك بوجود تشوه وعائي يجب أن يخضعوا لتصوير شرايين كلوية. كما يعتبر تصوير الشرايين الكلوية خطوة هامة ضمن عمل تحضير المتبرعين الأحياء بالكلية. وقد يخضع المرضى المشكوك بإصابتهم بالتهاب شرايين عقيدي عديد *polyarteritis nodosa* إلى تصوير شرايين كلوية انتقائي لكشف أمهات الدم المجهرية *microaneurysm*. تستخدم قثطرة الوريد الكلوي في تأكيد تشخيص خثار الوريد الكلوي أو لأخذ عينة دموية من الوريد الكلوي. ورغم أن خثار الوريد الكلوي يمكن تشخيصه بالتصوير الطبقي المحوري أو

## الجدول 25-8: الاستخدامات الشائعة لتصوير الكلية بالنظائر المشعة

الإرواء الكلوي

ارتفاع الضغط الوعائي الكلوي

قياس GFR

التهاب الحويضة والكلية/ الخزعات الكلوية

التهاب الكلية الخلالي

التقيد القشري الكلوي

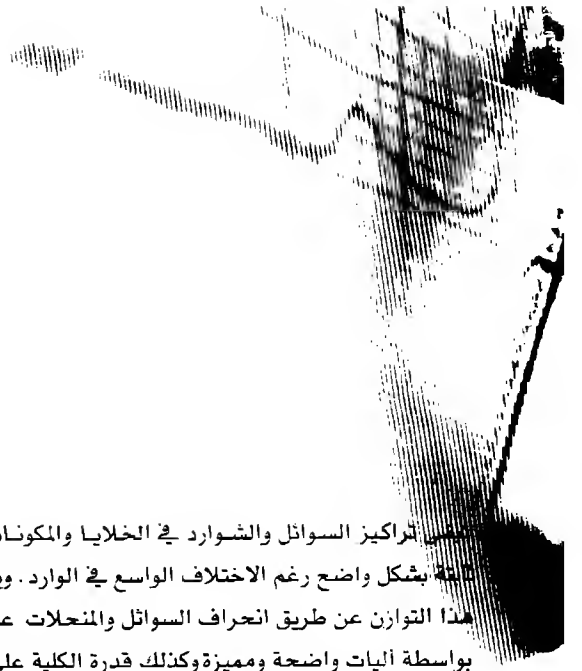
الانسداد

الورم الكاذب الكلوي

GFR - معدل الترشيح الكبي



# اضطرابات السوائل والشوارد



حيث يكون  $JV$  هو معدل نقل السائل بين المكونات الوعائية والخلائية.  $K_r$  هو نفوذية الماء عبر السريبر الشعري،  $P_c$  و  $P_i$  هما وسطي الضغط السكونية في الشعريات والخلال. بالترتيب،  $COP_p$  و  $COP_i$  هي الضغوط الحولية الغروانية في البلاسما والسائل الخلالي، بالترتيب. لذلك، أية زيادة في القوة الموجهة لحركة السائل إلى داخل القسم الخلالي يمكن أن تكون ناجمة عن تناقص في الضغط الجرمي الغرواني للبلاسما، كما يحدث في نقص ألبومين الدم، و/أو زيادة في الضغط السكوني الشعري.

## حركات الحجم الطبيعي:

يعتبر الحفاظ على حجم السائل خارج الخلوي ميزة أساسية لحركات السوائل والشوارد. ويبدو أن الآليات الحركية تحرض التبدلات في الحجم الجائل الفعال (ECV) effective circulating volume. ومن الصعب تعريف ECV لأنه غير قابل للقياس ولا يشكل مكوناً مميزاً في سائل الجسم. يتعلق ECV بالامتلاء والضغط ضمن الشجرة الشريانية. وحيث أن القسم الشرياني يشكل فقط 15% من حجم الدم الكلي، قد ينخفض حجم الدم الشرياني بشكل مرتبط بسعة الشجرة الشريانية على المسك. وفي معظم الظروف، يرتبط ECV بحجم السائل خارج الخلوي الكلي، ما عدا حالات معينة يتناقص فيها ECV مع وجود زيادة في حجم السائل خارج الخلوي (الجدول 26-1). وفي هذه الآفات، يتناقص FCV كنتيجة لتناقص الناتج القلبي أو للتوسع الوعائي الشرياني، الذي يؤدي إلى إنقاص امتلاء وضغط الدوران الشرياني.

تحسّس الآليات الصادرة التبدلات في ECV وتفعّل سلسلة من المؤثرات تؤدي إلى خلق استجابة حجمية متكاملة (الشكل 26-2). هنالك آليتين رئيسيتين تقومان بحماية حجم السائل خارج الخلوي. هما التبدلات في الهيموديناميكيات الجهازية والتبدلات في التوازن الخارجي للصوديوم والماء. تحدث التبدلات الهيموديناميكية خلال دقائق من انخفاض حجمي ملاحظ وتتميز بتسرع القلب وزيادة المقاومة الوعائية المحيطية بسبب التقبض الوعائي الشرياني وتناقص السعة الوريدية بسبب التقبض الوريدي. يتلّك الحفاظ الكلوي على الماء والملح لفترة 12-24 ساعة ويتضمن تحرير العديد من الهرمونات (راجع الشكل 26-2). كما أن تحريض المستقبلات الضغطية خارج الكلية يؤدي إلى تحرير الهرمون المضاد للإدرار (ADH) الذي يسمح باحتباس الماء في الكلية، يتم إنتاج وتحرير عوامل مقبضة وعائية (مثل الإندوتيلينات) من قبل الخلايا البطانية الوعائية، وتلعب دوراً أيضاً في

الحفاظ على توازن السوائل والشوارد في الخلايا والمكونات المائية للجسم. وتتم الحفاظ على هذا التوازن عن طريق انحراف السوائل والمنحلات عبر خلايا الجسم بواسطة آليات واضحة ومميزة وكذلك قدرة الكلية على تنظيم الإطراح اليولي للماء والشوارد والمنحلات استجابة لحاجات الجسم. لدى الشخص السليم، يتم الحفاظ على محتوى المنحلات ضمن ماء الجسم بين 285-295 ميلي أوسمول/كغ من الماء. ويمكن إجراء تنظيم محكم لتراكيز الماء والمنحلات في الجسم عبر القدرة المميزة للكلية في تنظيم حجم البول من 500 مل إلى 24 لتر خلال فترة 24 ساعة. وغالباً ما تكون قدرة الكلية على القيام بوظائفها مرتبطة بشكل أساسي بمحور العطش- النخامي العصبية - الكلية.

## اضطرابات الحجم:

يعتبر الماء هو المكون الجزيئي الأكثر غزارة في الجسم الحي ويؤلف حوالي 60% من كامل وزن الجسم عند الإنسان (الشكل 26-1). يتناسب ماء الجسم الكلي عكسياً مع مقدار شحم الجسم، والذي يتغير وفق العمر والجنس والحالة التغذوية. يكون حوالي ثلثي الماء الكلي في الجسم موجوداً ضمن القسم داخل الخلايا. ويكون حوالي ثلث أرباع الماء خارج الخلوي موجوداً ضمن المسافة الخلالية والربع الرابع في الدوران. يشكل البوتاسيوم والمغنيزيوم الشوارد الإيجابية الرئيسية في المسافة داخل الخلايا. في حين أن الصوديوم هو الشاردة الإيجابية الرئيسية في المسافة خارج الخلايا. ويشكل الفوسفات والبروتين الشوارد السلبية الرئيسية في المسافة داخل الخلايا، في حين يشكل الكلور والبيكربونات الشوارد السلبية الرئيسية في المسافة خارج الخلايا. ويشكل الغشاء الخلوي حاجزاً بين المكونات السائلة داخل الخلايا وخارج الخلايا. وحيث أن الأغشية تكون نفوذة نسبياً للماء، تتحدد حركة الماء عبر الغشاء الخلوي حسب الممال الحلولي. لذلك، (ما عدا بعض التبدلات المؤقتة) تكون مكونات السائل داخل الخلايا وخارج الخلايا في حالة توازن حلولي osmotic equilibrium. يحدث نقل السوائل بين المكونات الوعائية والخلالية عبر جدار الشعريات ويتحدد بالتوازن بين ممالات الضغط السكوني وممالات الضغط الجرمي البلاسمي. كما يبدو في معادلة ستارلينغ:

$$JV = [K_r(P_c - P_i) - \sigma(COP_p - COP_i)]$$

الجدول 26-1: آليات تتميز بانخفاض الحجم الجائل الفعال مع زيادة حجم

السائل خارج الخلوي الكلي

قصور القلب الاحتقاني

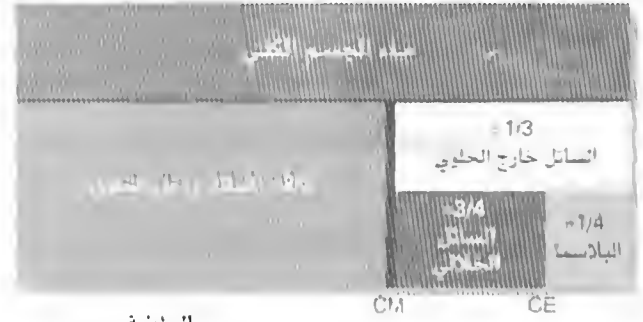
أفة كبدية

الحمم

المتلازمة اتفرونية (الصفوى)

الحمل

النفاق



الحلوية  
:: (ميلي أسمول/ل)

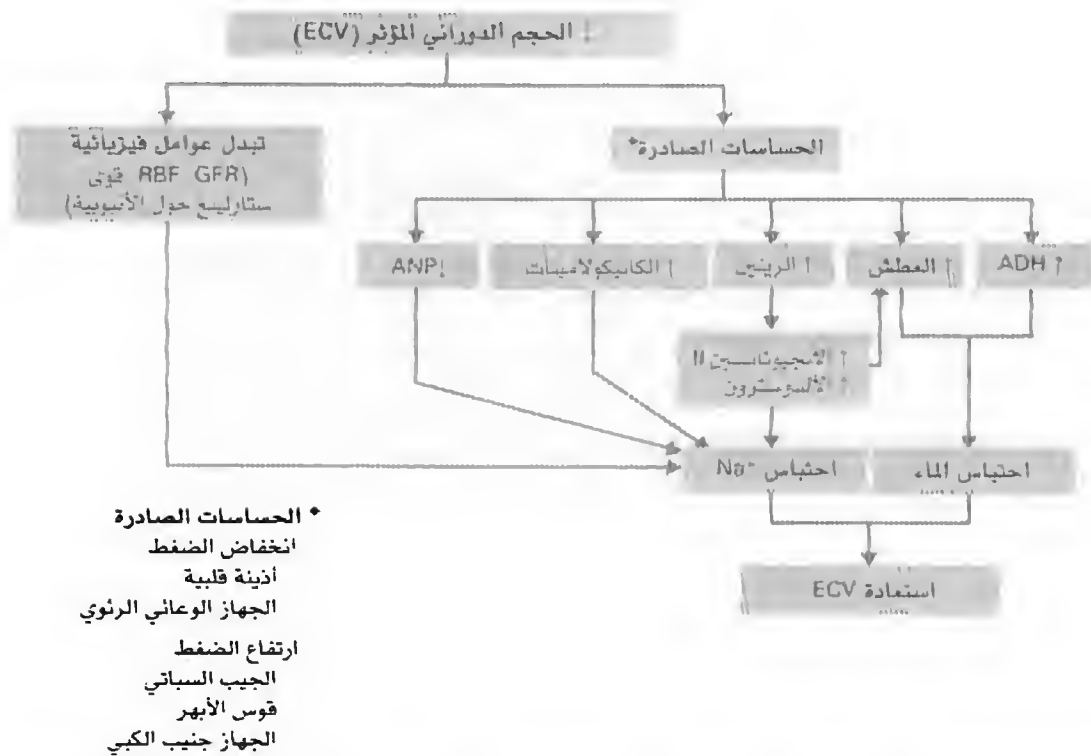
| 280  | 280                           | 280 |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
|--|-------------------------------|-----|------------------|-------------------|---|-------------------|--|-----------------|------------------|--|-----------------|---|-----------------|-------------------|-------------------------------|-----------------|
| <table><tr><td>Na<sup>+</sup></td><td></td></tr><tr><td>Mg<sup>2+</sup></td><td>Prot<sup>+</sup></td></tr><tr><td>K</td><td>Phos<sup>+</sup></td></tr></table> | Na <sup>+</sup>               |     | Mg <sup>2+</sup> | Prot <sup>+</sup> | K | Phos <sup>+</sup> | <table><tr><td>Na<sup>+</sup></td><td>HCO<sup>-</sup></td></tr><tr><td></td><td>Cl<sup>-</sup></td></tr></table> | Na <sup>+</sup> | HCO <sup>-</sup> |  | Cl <sup>-</sup> | <table><tr><td rowspan="3">Na<sup>+</sup></td><td>Prot<sup>+</sup></td></tr><tr><td>HCO<sup>-</sup><sub>3</sub></td></tr><tr><td>Cl<sup>-</sup></td></tr></table> | Na <sup>+</sup> | Prot <sup>+</sup> | HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub> | Cl <sup>-</sup> |
| Na <sup>+</sup>  |                               |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
| Mg <sup>2+</sup>   | Prot <sup>+</sup>             |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
| K  | Phos <sup>+</sup>             |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
| Na <sup>+</sup>  | HCO <sup>-</sup>              |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
|  | Cl <sup>-</sup>               |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
| Na <sup>+</sup>  | Prot <sup>+</sup>             |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
|  | HCO <sup>-</sup> <sub>3</sub> |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |
|  | Cl <sup>-</sup>               |     |                  |                   |   |                   |  |                 |                  |  |                 |   |                 |                   |                               |                 |

الشكل 26-1: تركيب أقسام السوائل الجسمية. يتم تمييز الأقسام تشريحياً بواسطة الغشاء القاعدي CM والغشاء الشعري CE. إن التركيز الحلولي ضمن الأقسام يكون متساوياً بالرغم من الاختلاف الواسع في المكونات الشاردة السلبية والإيجابية.

يُحفظ على قيمة معدل الرشع الكبي GFR عبر تحريض الجريان الدموي الكلوي في حالات تترافق مع استنزاف ECV. استجابة لتمدد الحجم، يزداد الإطراح الكلوي بسبب تثبيط الطرق المذكورة آنفاً. ويعتبر تحرر الببتيد الأذيني المدر للصوديوم natriuretic atrial عاملاً رئيسياً يسمح بطرح الصوديوم في حالات تمدد الحجم. يتحرر هذا الببتيد من الخلايا المخاطية الأذينية استجابة للتمطط الأذيني المرافق للتمدد الحجمي. ويسمح بطرح الصوديوم عبر تأثيرات مباشرة على الجزء المرتشح وعود امتصاص الصوديوم في القناة الجامعة، ويملك تأثيرات تثبيطية غير مباشرة على جهاز الرينين-أنجيوتانسين.

بسبب استجابة الحساسات الصاعدة للـ ECV أكثر منها لحجم السائل خارج الخلوي الكلي (في حالات مرضية مثل قصور القلب الاحتقاني والتشمع الكبدي) تحدث استجابة تفعيل مستمر للحجم المتكامل وبالتالي تسمح بمزيد من احتباس الماء والملح.

تعديل الهيموديناميكيات الوعائية. إن التبدلات في الهيموديناميكيات الكبية تؤدي مباشرة (عبر تبدلات في قوى ستارلينغ حول الأنبوبية) إلى تعديل عود امتصاص الماء والصوديوم في الأنابيب القريبة. بالإضافة إلى ذلك، تقوم البروستاغلاندينات الموسعة وعائياً (مثل البروستاغلاندين



الشكل 26-2: تفاعلات امتلاء الحجم. ADH = الهرمون المضاد للإدرار. ANP = أنجيوتنسين. GFR = معدل الرشع الكبي. RBF = الجريان الدموي الكلوي.

في معالجة نقص الحجم الدموي، بالمقابل، يبقى فقط ثلث المحلول الفلوكوزي ضمن الماء 5% (D<sub>5</sub>W) في القسم خارج الخلوي.

### زيادة الحجم:

يحدث التمدد الحجمي عندما يتجاوز الوارد من الماء والملح ما يتم فقدانه كلياً وخارج كلوي. وتبدو الأسباب واضحة في الجدول 26-3. إن الاضطراب المستبطن المسيطر في هذه الآفات هو احتباس الماء والصوديوم في الكلية. قد يكون احتباس الماء والصوديوم بدنياً (من زيادة ECV) أو ثانوياً (استجابة لتناقص ECV). وتكون النتيجة النهائية لاحتباس الماء والصوديوم تبدل في قوى ستارلينغ يؤدي إلى زيادة الضغط السكوني الشعري وتوجيه انحراف السوائل من المسافة داخل الأوعية إلى المسافة الخلالية. يتظاهر معظم مرضى المتلازمة النفروية بزيادة حجم ECV ناجمة عن احتباس الصوديوم الكلوي البدئي. في حين أن هنالك مجموعة فرعية من المرضى المصابين بمتلازمة نفروية مع حد أدنى من التبدلات المرضية، يكون احتباس الصوديوم الكلوي الثانوي لديهم ناجماً عن تناقص ECV. وفي الآفة الكبدية المتقدمة، يتناقص ECV بسبب نقص الامتلاء الأذيني الناجم عن التوسع الوعائي، والذي يؤدي إلى احتباس صوديوم كلوي ثانوي. لكن، في الآفة الكبدية الباكرة، قد تنجم زيادة السوائل عن احتباس صوديوم كلوي بدئي. إن حالات نقص البومين المصل الشديدة المترافق مع آفة كبدية أو متلازمة نفروية أو سوء تغذية شديد يمكن أن تغلب على آليات الاستقرار الشعري الموضعية وقد تؤدي إلى حدوث الوذمة. إن حجر الأساس في معالجة زيادة الحجم هو تحديد الوارد من الصوديوم بالمشاركة مع المدرات (الجدول 26-4). تؤدي المدرات إلى تحريض در الصوديوم عبر تثبيط عود امتصاصه في مواضع مختلفة على طول النفرون. ومن الأمثلة الرئيسية لمدر أنبوبي قريب نذكر الأسيتوزولاميد (مثبط كاربونيك إنيهيدراز)، وفي النتيجة، يؤدي الاستخدام طويل الأمد لهذا المدر أحياناً إلى حدوث حمض مفرط الكلور. يشكل الميتولازون أحد أشكال المدرات التيازيديّة، ويقوم إضافة

### استنزاف الحجم:

تنجم اضطرابات الحجم خارج الخلوي عن التبدلات في توازن الصوديوم. وتظهر في الجدول 26-2 قائمة بأسباب استنزاف الحجم الحقيقي (أي تناقص ECV) وحجم السائل خارج الخلوي الكلي). وتكون الموجودات السريرية في حالات استنزاف الحجم الحقيقي تالية لنقص امتلاء الشجرة الشريانية وللإستجابة الكلوية والهيموديناميكية لنقص الامتلاء هذا. قد تتوافق الحالات الخفيفة من استنزاف الحجم مع دوار وضعة وتسرع قلبي. وحيث أن المكون داخل الخلوي يصبح أكثر استنزافاً، يصبح التسرع القلبي الهاجع واضحاً ويتناقص النتاج البولي. وقد يتظاهر مرضى الحالات الشديدة من استنزاف الحجم بتقيض وعائي وهبوط ضغط وهدوء عقلي وبرودة نهايات ونتاج بولي نافع. ويمكن تفسير أي من هذه المظاهر السريرية بالاعتماد على تأثيرات الهرمونات المقبضة الوعائية (مثل الكاتيكول أمينات والأنجيوتنسين II) التي تتحرر استجابة لنقص الحجم.

يمكن أن يحدث استنزاف حجمي بغياب التظاهرات السريرية الكلاسيكية. وتعتبر حالات استنزاف الحجم لدى المرضى الذين يتناولون أدوية قلبية وعائية أو لديهم زيادة فقدان الصوديوم البولي بسبب آفة كلوية خلالية أو مدرات أمثلة على الظروف السريرية التي يصبح فيها تقييم حالة التجفاف صعباً. ويكون وجود قصة سريرية مناسبة أمراً ضرورياً ومحتوماً هنا. وعند وجود الشك بحالة التجفاف (خاصة إذا بدا المريض مصاباً بآفة خطيرة)، فيفيد قياس الضغط الشعري الرئوي الإسفيني (عبر قنطرة القلب الأيمن) في تقييم الحالة الحجمية داخل الأوعية.

تعتمد الكمية المطلقة ومعدل تعويض السوائل على شدة الاستنزاف الحجمي، والتي تقدر بالتظاهرات السريرية. وإذا تضمن تعويض السوائل تسريباً وريدياً، يجب أخذ توزع السائل المتسرب بعين الاعتبار. وتعتبر المحاليل الحاوية على كلور الصوديوم 0.9% والمحاليل الفروانية (التي تحتبس في المسافة خارج الخلايا) هي المحاليل الوريدية المفضلة

### الجدول 26-3: أسباب زيادة الحجم

|   |
|---|
| احتباس الصوديوم الكلوي البدئي (زيادة الحجم الجائل الفعال):  |
| القصور الكلوي الحاد   |
| التهاب الكبد والكلية الحاد                                  |
| القصور الكلوي المزمن الشديد                                 |
| المتلازمة النفروية  |
| فرط الدوسترونية الدم البدئي                                 |
| متلازمة كوشينغ  |
| آفة كبدية   |
| احتباس الصوديوم الكلوي الثانوي (تناقص الحجم الجائل الفعال): |
| القصور القلبي   |
| الداء الكبدية   |
| المتلازمة النفروية (الداء ذو التبدلات الصغرى)               |
| الحمل   |

### الجدول 26-2: أسباب الاستنزاف الحجمي

|   |
|---|
| فقدان معدي معوي   |
| علوي: النزف، الضغط عبر أنبوب أنفي معدي، الإقياء.                    |
| سفلي: النزف، الإسهال. ناسور معوي أو معكلي، النزح عبر الأنبوب.       |
| فقدان كلوي  |
| الملح والماء: المدرات، البوال الحلولي، البوال بعد الانسداد، التثخّر |
| الأنبوبي الحاد (طور الشفاء)، اعتلال الكلية المضيق للصوديوم،         |
| القصور الكظري، الحماض الأنبوبي الكلوي.                              |
| الماء: البيلة التقه.  |
| فقدان جلدي وتنفس  |
| التفرق، الحروق. فقدان غير محسوب                                     |
| التوسف دون فقدان سائل خارجي   |
| انسداد معوي، التهاب بريتوان، التهاب معككة، انحلال عضلي، انحلال      |

الجدول 26-4: مميزات المدرات شائعة الاستعمال

| العنصر   | الموضع   | التأثير البدئي   | التأثير الثانوي   |
|--|--|--|---|
| مثبطات الكربونيك إنهيدراز (أسيتازولاميد)<br>مدرات العروة (الفروسميد، البوميتانيد،<br>حمض الإيتاكرينيك) | الأنبوب القريب<br>الطرف السميك المساعد من عروة هائلة     | حصر تبادل $\text{Na}^+/\text{H}^+$<br>تتقص نقل $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ | فقدان $\text{K}^+$ ، $\text{HCO}_3^-$<br>فقدان $\text{K}^+$<br>زيادة إفراز $\text{H}^+$<br>زيادة إفراز $\text{Ca}^{2+}$ |
| المدرات التيازيديّة<br>التيازيدي   | الأنبوب الملتف البعيد                                    | نقص النقل المساعد لـ $\text{NaCl}$   | فقدان $\text{K}^+$ ، زيادة إفراز $\text{H}^+$<br>نقص إفراز $\text{Ca}^{2+}$   |
| المتولازون<br>معاكسات الألدوسترون (سبيرونولاكتون)  | الأنبوب البعيد، الأنبوب القريب<br>القناة الجامعة القشرية | نقص عود امتصاص $\text{NaCl}$<br>نقص عود امتصاص $\text{Na}$                           | نقص فقدان $\text{K}^+$<br>نقص إفراز $\text{H}^+$  |
| حاصرات أقتية الكالسيوم البدئية<br>(تريامتيرين، أميلوريد)   | القناة الجامعة القشرية                                   | نقص عود امتصاص $\text{Na}$   | نقص فقدان $\text{K}^+$<br>نقص إفراز $\text{H}^+$  |

يتحرك بحرية عبر معظم الأغشية الخلوية. تؤدي التبدلات في حلوية السائل خارج الخلوي إلى حدوث تبدلات متبادلة في الحجم داخل الخلوي. يمكن تقريب حلوية السائل خارج الخلوي عبر حساب حلوية المصل بالاعتماد على المنحلات الرئيسية في هذا القسم:

#### الحلوية المقاسة

$$2.8/[\text{BUN}] + 18/[\text{glucose}] + [\text{Na}^+]^2 =$$

حيث يتم التعبير عن تراكيز البولة الأزوتية الدموية والغلوكوز بـ ملغ/دل. وعن تركيز الصوديوم في المصل بـ ميلي مكافئ/ل. تكون الحلوية المقاسة عادة مساوية للحلوية المحسوبة. لكن، بوجود مواد فعالة حلوياً (مثل الإيتانول، الميتانول، إيتلين غليكول) تكون الحلوية المقاسة أعلى من الحلوية المحسوبة. وضمن هذه الظروف، تؤمن فجوة الحلوية (تقاس بطرح الحلوية المحسوبة) مشعراً لوجود ذيفانات وتعطي تركيز مقاساً لهذه المنحلات. تختلف الحلوية المقاسة أو المحسوبة عن الحلوية المؤثرة  $[\text{Na}^+]^2$ . وبسبب أن البولة تنتشر بحرية عبر الأغشية الخلوية. لا تساهم في الحلوية المؤثرة. إن التبدلات في تركيز الصوديوم البلاسمي تعكس دوماً (تقريباً) التبدلات في توازن الماء. وبسبب أن الصوديوم هو الشاردة الإيجابية الرئيسية في السائل خارج الخلوي، تنعكس اضطرابات الحلوية بشكل عام باضطراب تركيز الصوديوم في السائل خارج الخلوي.

إن تنظيم الحلوية يتضمن التبدلات في إطرار الماء، ولا يتأثر إطرار الصوديوم بالعوامل المنظمة للحلوية ما لم يكن هنالك استنزاف  $\text{ECV}$  مرافق. يتم تنظيم حلوية السائل خارج الخلوي بطرق ثنائية الاتجاه في تفاعلات التخمّة بالماء (الشكل 26-3). تبدي الخلايا الحساسة للحلوية في الجهاز العصبي المركزي (التي تتوضع في جدار البطين الثالث) تبدلات صغرى في حلوية الدم في الدوران السباتي الباطن. هنالك إشارات عصبية من المستقبلات الحلوية تحرض تحرر

لحصر عود امتصاص الصوديوم في الأنابيب البعيدة بإنتاج تأثير مدر للصوديوم في الأنبوب القريب. وبسبب أن الأنبوب القريب هو الموضع الأساسي لعود امتصاص الفوسفات، يمكن أن تحدث بيلة فوسفورية مرافقة لاستخدام الميتولازون. تقوم مدرات العروة مثل الفروسميد والبوميتانيد بتثبيط الدخول المشترك للصوديوم والبوتاسيوم والكلور عبر الأغشية القمية في الطرف الصاعد السميك من عروة هائلة. تقوم المدرات التيازيديّة بتثبيط الدخول المشترك للصوديوم والكلور عبر الغشاء القمي للأنبوب البعيد. تؤدي مدرات العروة إلى تعزيز إطرار الكالسيوم. في حين أن المدرات التيازيديّة تتقص من إطراره. لذلك، تعتبر المجموعة الأولى مفيدة في تدبير فرط كلس الدم. في حين أن الثانية تفيد في منع تشكيل الحصيات الكلوية. يؤدي السبيرونولاكتون (وهو معاكس للألدوسترون) إلى خفض عود امتصاص الصوديوم في القناة الجامعة القشرية. كما تقوم حاصرات أقتية الكالسيوم البدئية (مثل الأميلوريد) أيضاً بحصر عود امتصاص الصوديوم في القناة الجامعة القشرية بألية مستقلة عن الألدوسترون. لا تؤدي هاتين المجموعتين الأخيرتين من المدرات إلى حدوث نقص بوتاسيوم الدم، والذي هو اختلاط شائع يترافق مع استخدام المدرات الأخرى. وفي حالات احتباس الصوديوم الشديد وتشكل الوذمة، (كما في قصور القلب الاحتقاني والمتلازمة النفروزيّة). قد يكون من الأفضل مشاركة مدرات تعمل على مواضع مختلفة في النفرون بدلاً من استخدام صنف واحد منها. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون عوز البوتاسيوم والمغنزيوم ضمن حدوده الدنيا عند استخدام المدرات الحافظة للبوتاسيوم بالمشاركة مع مدرات طارحة للبوتاسيوم. ولدى مرضى التشمع الكبدي والحين. يمكن استخدام بزل البريتوان كوسيلة علاجية بديلة عن المدرات.

#### اضطرابات الحلوية:

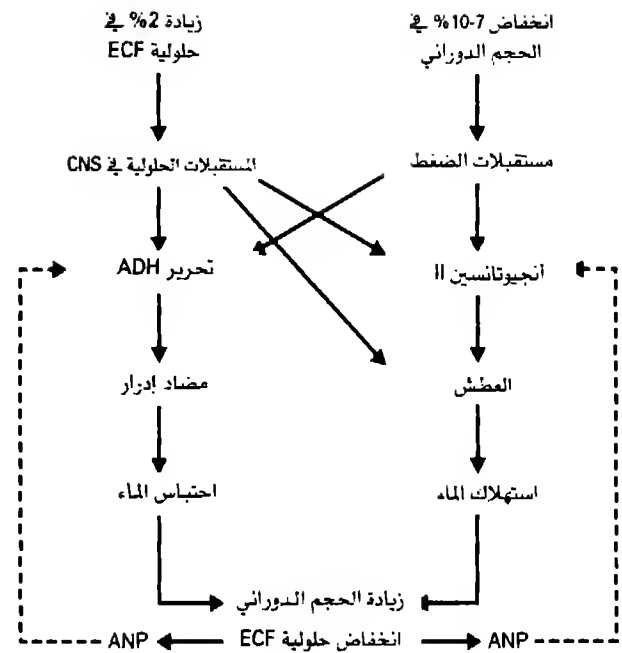
يتم الحفاظ على حلوية سوائل الجسم (نسبة المنحلات إلى الماء في جميع أقسام سوائل الجسم) ضمن مجال ضيق جداً. وبسبب أن الماء

هرمون ADH من الغدة النخامية الخلفية وتحرش بشكل مرافق حس العطش. يؤدي الـ ADH إلى محافظة كلوية على الماء عبر زيادة نفوذية الماء وعود امتصاص الماء في الأفتية الجامعة. يؤدي العطش إلى زيادة الوارد من الماء. وعندما ينخفض حجم السائل خارج الخلوي بمقدار حوالي 10٪، يتم تفعيل حس امتلاء الماء بوساطة إشباع رغبة حجم السائل خارج الخلوي بغض النظر عن الحولية. في هذه الحالة، تقوم المستقبلات الضغطية في الدوران الشرياني والوريدي بتحرير ADH عبر طرق عصبية. هذا التحرير غير الحولي لتحرير ADH يحدث بشكل مستقل عن وظيفة المستقبلات الحولية. يؤدي امتلاء الماء إلى تفعيل آليات التنظيم المعاكس للحفاظ على الماء. يؤدي كبح العطش وتثبيط تحرير ADH إلى انخفاض الوارد من الماء وزيادة الإطراح الكلوي له.

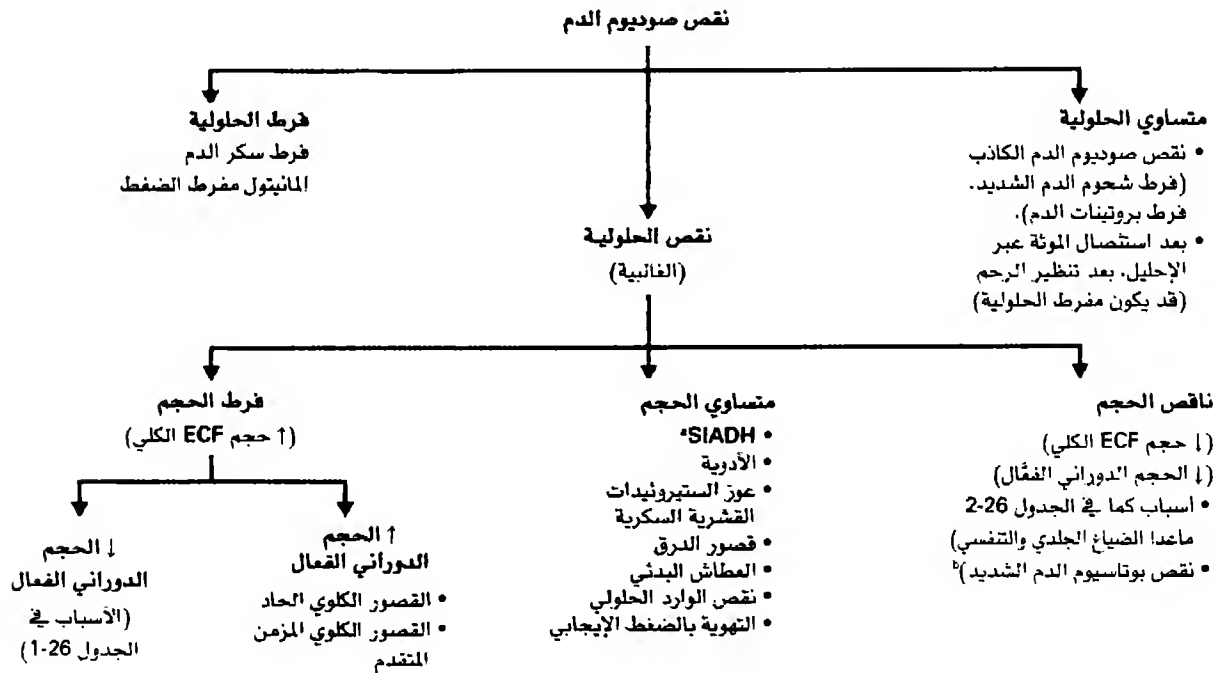
### نقل صوديوم الدم:

#### الفيزيولوجية الإراضية:

يظهر في الشكل 26-4 مقارنة تشخيصية لنقص صوديوم الدم hyponatremia. وقد تبين أن أسباب نقص صوديوم الدم يمكن أ. تترافق مع ارتفاع أو انخفاض أو بقاء المحتوى الكلي للصوديوم في الجسم طبيعياً. وفي بعض آفات نقص الصوديوم، ترتفع الحولية المصلية. وبالتالي لا يزداد المحتوى المائي داخل الخلايا. ولا تكون هنالك خطورة لحدوث الوذمة الدماغية. قد يؤدي فرط غلوكوز الدم واستخدام المانيتول مفرط التوتر إلى حدوث نقص صوديوم الدم بسبب



الشكل 26-3: آليات تنظيم الماء. إن التبدلات في حولية أو حجم السائل خارج الخلوي تحرض (خطوط مستمرة) العطش وتحرير الهرمون المضاد للإدرار ADH. والنتيجة النهائية هنا هي توازن مائي إيجابي. يتم تأمين تنظيم معاكس عبر التأثيرات التثبيطية (الخطوط المتقطعة) للأتريبيبتين (ANP). CNS = الجهاز العصبي المركزي. ECF = السائل خارج الخلايا.



<sup>a</sup> يمكن أن يكون هنالك لدى مرضى SIADH حالة تمدد حجمي معتدل.

<sup>b</sup> تشاهد لدى مرضى نقص بوتاسيوم الدم بسبب استخدام المدرات ويمكن أن يكون ناجماً عن دخول  $Na^+$  إلى الخلايا لتعويض حسارة  $K^+$

الشكل 26-4: المقارنة التشخيصية لنقص الصوديوم الدم. ECF = السائل خارج الخلوي. SIADH = متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار.

الجدول 26-5: أسباب متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار

آفات الجهاز العصبي المركزي:

الرض

الإنسان

الأورام

اليورفيريا

آفات رئوية،

التدرن

ذات الرئة

التهوية بضغط إيجابي

التشنجات،

السرطانة: قصبية المنشأ، معككية، حالبية، موشية، مثانية.

اللمفوما والابيضاض

الورم التنوي والميزوتليوما

الأدوية:

زيادة تحرير ADH

الكلوبروباميد

الكلوفيرات

الكاربامازين

الفينكريستين

تعزيز تأثير ADH

الكلوبروباميد

السيكلوفوسفاميد

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

ADH - الهرمون المضاد للإدرار

الطبيعي. إن معالجة نقص صوديوم الدم في هذه المجموعة يكون أمراً صعباً.

## التشخيص والمعالجة:

تكون أعراض وعلامات نقص صوديوم الدم مرتبطة بتورم الخلايا الدماغية الناجم عن زيادة محتوى الدماغ من الماء بسبب انحراف الماء من البيئة خارج الخلية ناقصة الصوديوم. لذلك، يجب الشك بأفات نقص الصوديوم لدى أي مريض مصاب بتبدلات حادة في الحالة العقلية. ويعتبر تقييم الحالة الحجمية بالفحص السريري هي الخطوة الأولى والأهم في المقاربة التشخيصية لمرضى نقص صوديوم الدم. إن التشخيص التفريقي الأكثر صعوبة بين آفات نقص الصوديوم يتضمن التمييز بين المرضى الذين لديهم تركيز حجمي ضئيل ومرضى SIADH. ففي كلتا الحالتين، يمكن أن تكون حلوية البول متكثفة بشكل غير ملائم نسبة لحلولية المصل. عندما يكون استنزاف الحجم تالياً لفقدان خارجي، يكون تركيز صوديوم البول مهماً. في حين أنه يكون أعلى من 30 ميلي مكافئ/ل عادة لدى مرضى SIADH. إن ارتفاع مستويات البولة الأزوتية الدموية ومستوى حمض البول في المصل تشير إلى نقص الحجم. عندما يكون نقص الحجم مترافقاً مع انخفاض

انحراف الماء من المسافة داخل الخلايا إلى خارج الخلايا. وقد يشاهد نقص صوديوم الدم المترافق مع حلوية طبيعية للمصل لدى مرضى فرط شعوم الدم الشديد وفرط بروتينات الدم، وينجم عن أخطاء منهجية في تقنيات قياس تركيز شوارد المصل. ويؤدي تزايد استخدام المساري غير الانتقائية لهذه القياسات إلى جعل هذه الأسباب لنقص صوديوم الدم 'الكاذب' غير شائعة. كذلك قد يشاهد نقص صوديوم الدم لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال الموثة عبر الإحليل أو تنظير رحمي بسبب امتصاص مقادير كبيرة جداً من الفليسرين ناقص الحلوية أو محاليل السوربيتول للفسيل.

تترافق معظم آفات نقص صوديوم الدم مع انخفاض الحلوية. وبشكل أساسي. قد يكون انخفاض الحلوية ناجماً عن زيادة الوارد المائي و/أو نقص إطرار الماء كليا. وضمن الظروف الطبيعية. يمكن للكلية أن تطرح 16-20 لتر من الماء يومياً. قد يضعف إطرار الماء بشكل ثانوي تالياً لنقص GFR. أو ضعف عود امتصاص كلور الصوديوم في الشذافات المتوسعة الكلوية من النفرون البعيد. أو فشل كبح إفراز ADH استجابة لفرط التوتر (متلازمة الإفراز غير الملائم للـ ADH [SIADH]). لذلك، من النادر أن يتطور لدى مريض نقص صوديوم الدم ببطء تالياً لفرط الوارد المائي.

في العطاش الشديد (السهاف) البدئي primary polydipsia. ينجم نقص صوديوم الدم عن زيادة الوارد من الماء مع وجود ضعف في إطرار الماء. قد يحدث نقص صوديوم الدم أيضاً مع الزيادة المعتدلة للوارد المائي بوجود ضعف GFR أو نقص الوارد من المنحلات. لدى مرضى ضعف GFR. ينخفض إطرار الماء كليا بسبب تناقص تسليم الرشاحة إلى النفرون البعيد. لدى مرضى الصيام المزمّن أو المدمنين على شرب البيرة. ينخفض الوارد القموي من المنحلات. وبسبب أن إطرار الماء كليا يعتمد على الوارد الحلوي، قد يتطور لدى هؤلاء المرضى نقص صوديوم الدم بمستوى متزايد خفيف من الوارد المائي.

يحدث نقص صوديوم الدم بشكل أكثر شيوعاً كنتيجة لعدم القدرة على تمديد البول بالحد الأقصى بسبب تناقص معدل امتصاص الملح من الشذفة المتوسعة. أو تحرير ADH غير الحلوي المستمر. أو مشاركة هذين العاملين. في الاضطرابات المترافقة مع تناقص ECV. يحدث تحرر ADH غير الحلوي ويسمح باحتباس الماء من الكليتين. بالإضافة إلى ذلك، يملك هؤلاء المرضى تعزيزاً لعود امتصاص كلور الصوديوم في الأنبوب القريب مع إنقاص تسليمه للجزء القاصي من النفرون. قد تترافق هذه الاضطرابات مع علامات تمدد الحجم أو استنزاف الحجم. تشكل SIADH النمط الشكلي للتحرير البدئي للـ ADH أو مواد شبيهة بالـ ADH. وهو غالباً ما يحدث مرافقاً لحدثيات إمرضية تصيب الجهاز العصبي المركزي أو الجهاز التنفسي. هنالك العديد من الأدوية التي تعزز تحرير ADH أو تقلل تأثيره (الجدول 26-5). يؤدي الـ ADH الجائل في الدوران إلى السماح بامتصاص زائد للماء في القناة الجامعة مع تمدد متواضع لحجم السائل خارج الخلوي. مع زيادة الحجم، يزداد الإرواء الرئوي، وبالتالي تنقص الكلية من عود امتصاص الصوديوم في محاولة لإعادة الحجم السوي. هنالك مجموعة من مرضى نقص الصوديوم يجرون ما يسمى إعادة ترتيب الحالة الحلوية reset osmostat والذي يعني ببساطة أن هؤلاء المرضى يكونون قادرين على تمديد البول لكن عند مستويات لصوديوم المصل أخفض من

صوديوم المصل بمعدل يبلغ 0.5 ميلي مكافئ/ل/ساعة حتى يصل إلى مستوى 120 ميلي مكافئ/ل. وعادة لا يحتاج مرضى نقص صوديوم الدم غير العرضيين (الحاد أو المزمن) معالجة هجومية. إن حالات نقص الصوديوم ناقصة التوتر زائدة الحجم التالية للتشمع أو قصور القلب الاحتقاني أو القصور الكلوي يجب أن لا تعالج فقط بوسائل موجهة مباشرة نحو الآفة المستبطنة بل أيضاً يجب استخدام مدرات العروة لمساعدة تسهيل إطراح البول ناقص التوتر. ويجب حصر الوارد المائي لأقل من 1 لتر/يوم. وعند مرضى الـ SIADH المزمن الذين لا يستجيبون لمعالجة السبب المستبطن، قد يفيد حصر الوارد المائي الحر أو مشاركة الفوروساميد مع وارد عادي أو مرتفع من الصوديوم الغذائي. كما أن الديميكلوسيكليين قد يكون مفيداً في حالات انتقائية بجرعات تصل إلى 900-1200 ملغ/24 ساعة (عبر حصر تأثير ADH على القناة الجامعة الكلوية).

### فرط صوديوم الدم:

#### الفيزيولوجية الإراضية:

في معظم الحالات، ينجم فرط صوديوم الدم عن زيادة فقدان الماء أكثر من زيادة ربح الصوديوم. تعتبر التوترية المفرطة للبلازما محرضاً فعالاً للعطش. إن المرضى غير القادرين على الإحساس بالعطش بسبب آفات في الدماغ أو المرضى غير القادرين جسدياً على الوصول للماء قد يحدث لديهم فرط صوديوم المصل. إلا أن معظم مرضى فرط الصوديوم يظهرون عيباً بدئياً في القدرة على تكثيف البول مع الإغطاء غير الكافي للماء الحر (الشكل 26-5).

قد يضيع الماء مع البول مع زيادة الشوارد في حالات تتميز بوجود مقادير عالية من المنحلات الفعالة حلوياً في الرشاحة. هذا النمط من الإدرار الحلولي osmotic diuresis قد يحدث لدى مرضى فرط غلوكوز الدم. بعد تسريب المانيتول، أو لدى مرضى يطرحون مقادير عالية من الحموض الأمينية أو البولة. وتحدث هذه الحالة الأخيرة لدى المرضى الذين يتلقون تغذية عالية البروتين بالأنبوب أو يتلقون تغذية وريدية كاملة. تشكل البيئة التنفذية مرضاً تكون فيه الأنابيب الجامعة غير نفوذة للماء. قد يكون لدى المرضى عيباً مركزياً في تحرير ADH أو عيباً في استجابة الكلية للهرمون (كلوية المنشأ).

مستويات البولة وحمض البول. يكون SIADH هو التشخيص الأكثر احتمالاً.

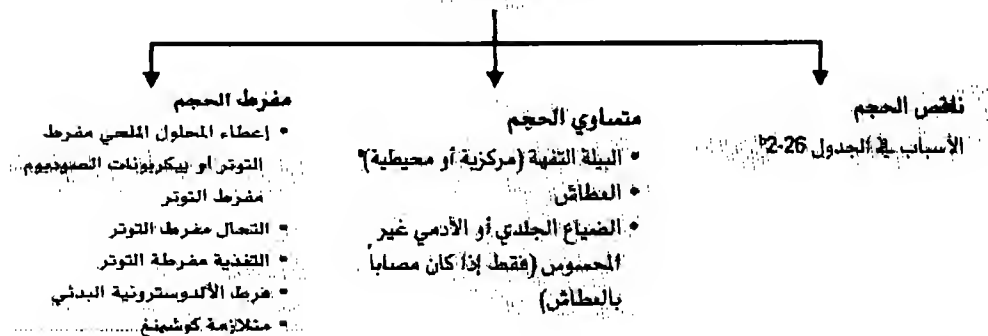
يجب أن تكون المعلومات الأولية مشتملة على وزن الجسم وشوارد المصل وحلولية المصل وشوارد البول وحلولية البول، كما يجب إجراء قياسات متكررة لشوارد المصل والبول والوارد والنتاج البولي خلال معالجة نقص الصوديوم. وكقاعدة عامة، يؤدي إعطاء محاليل ذات توتر  $([Na^+] + [K^+])$  أعلى مما يملكه تركيز صوديوم وبوتاسيوم البول إلى رفع تركيز صوديوم المصل. يجب أن تعتمد المعالجة على المرض السريري المستبطن والحالة الحجمية للمريض. يجب حصر الوارد من الصوديوم والبوتاسيوم لدى مرضى الحجم المتوسع. وعند مرضى نقص الحجم وانخفاض ECV، يجب أن تشتمل المعالجة على كلور الصوديوم مساوي التوتر.

لدى مرضى SIADH، يعتبر حصر الوارد من الماء حجر الأساس في المعالجة. كما يفيد الديميكلوسيكليين في معالجة هذه المتلازمة. ويجب تسريب المحلول الملحي مفرط التوتر (بالاشتراك مع الفوروساميد غالباً) ببطء لمعالجة نقص صوديوم الدم العرضي الحاد مع وهط دوراني.

عندما يحدث نقص صوديوم الدم بشكل حاد ( $>48$  ساعة)، يمكن أن تحدث وذمة دماغية تالية لذلك. وتشتمل الصورة السريرية هنا على الصداع، الغثيان، الإقياء، الضعف، عدم التوازن مع السقوط، التوهان، والاختلاجات. أما المرضى الذين يصابون بنقص صوديوم الدم خلال أيام-أسابيع فيتظاهرون بأعراض وعلامات عصبية أو لا. ويجب الانتباه أثناء تصحيح نقص صوديوم الدم لتجنب حدوث انحلال النخاعين الجسري المركزي central pontine myelinolysis الذي ينجم عن تصحيح تراكيز صوديوم الدم المنخفضة بحماسة زائدة.

يعتمد معدل تصحيح صوديوم المصل على أعراض نقص الصوديوم ومدته. حيث أن تصحيح صوديوم المصل في حالات نقص الصوديوم الحادة يمكن أن يحدث بسرعة (بمعدل يصل إلى 2.5 ميلي مكافئ/ل/ساعة) حتى تختفي الأعراض العصبية المركزية والاختلاجات. وحتى ضمن هذه الظروف، يجب تجنب التبديل المطلق لمستوى صوديوم المصل بمعدل يتجاوز 20 ميلي مكافئ/ل/يوم. ولدى مرضى نقص صوديوم المصل المزمن ( $<48$  ساعة)، يجب تصحيح تركيز

#### فرط صوديوم الدم



<sup>a</sup> قد يكون ناقص الحجم

<sup>b</sup> في حال التوسط (التوسط) يمكن لانحلال العضلات الخططة فقط أن تسبب فرط صوديوم

الدس بسبب انتقال الماء من المسافة خارج الخلايا إلى داخل الخلايا.

الشكل 26-5: مقارنة تشخيصية في فرط صوديوم الدم

من البوتاسيوم مع الطعام في وجبة واحدة (إن الوجبة الأمريكية اليومية المعتدلة تحوي 100-120 ميلي مكافئ من البوتاسيوم يومياً). يمكن أن يرتفع بوتاسيوم الدم إلى حوالي 7 ميلي مكافئ/ل (يفرض أن الحجم خارج الخلوي هو 14 لتر مع كون المستوى القاعدي لبوتاسيوم الدم 4 ميلي مكافئ/ل). لذلك، يكون التكيف الأولي مع تحميل البوتاسيوم هو إعادة التوزيع السريع للبوتاسيوم من المسافة خارج الخلايا إلى داخل الخلايا. وتوجد هرمونات عديدة تسبب حركة البوتاسيوم إلى داخل الخلايا منها الأنسولين والألدوسترون والكاتيكول أمينات. وتشكل الحالة الحامضية القلوية للمريض عاملاً محدداً آخر لتركيز بوتاسيوم المصل. ربما بسبب التبادل بين البوتاسيوم والهيدروجين عبر الخلايا. ويرتبط التأثير الأكبر على تركيز بوتاسيوم المصل مع الحمض الاستقلابي المتعلق بالحموض المعدنية. تكون النفوذية الخلوية للشوارد السلبية في الحموض المعدنية منخفضة. وبالتالي يتحرك الهيدروجين دون شريك نسبياً إلى داخل الخلايا. بالمقابل، لا يؤدي الحمض الاستقلابي الناجم عن الحموض العضوية (مثل حمض اللبن والحموض الكيتونية) إلى حدوث فرط بوتاسيوم الدم. حيث أن الشوارد السلبية في هذه الحموض تكون نفوذة نسبياً وترافق الهيدروجين إلى داخل الخلية. تؤدي هذه الحالة إلى إنقاص المال الكهربائي الكيماوي الذي يحدد تدفق البوتاسيوم.

رغم أن هذه الآليات تؤثر على توزيع البوتاسيوم بين حجرات سوائل الجسم، لكن تبرز الحاجة إلى آليات أخرى تحافظ على التوازن الكلي للبوتاسيوم. يتناول الناس عادة حوالي 100 ميلي مكافئ من البوتاسيوم يومياً، ويتم إخراج القسم الأعظم منها عبر الكليتين. وتكون الآلية الأساسية في الإفراز الأنبوبي البعيد هي حركة البوتاسيوم داخل الخلوي من الخلية الرئيسية إلى داخل لمعة الأنبوب حسب المال الكهربائي الكيماوي. وتؤدي العوامل التي تميز هذا المال إلى تحسين إخراج البوتاسيوم. وتتضمن هذه العوامل كلاً من معدل الجريان الأنبوبي والتسليم القاصي للصوديوم ووجود شوارد سلبية سيئة عود الامتصاص في السائل الأنبوبي. والتخريض بالألدوسترون.

تشكل نسبة البوتاسيوم خارج الخلايا إلى البوتاسيوم داخل الخلايا الكمون الفشائي أثناء الراحة في الخلية. لذلك، يترافق فرط البوتاسيوم أو عوز البوتاسيوم مع تبدلات في الكمون الفشائي أثناء الراحة، الأمر الذي يكون مستولاً عن معظم الأعراض والموجودات في هذه الآفات.

### المقاربة التشخيصية:

يجب الحصول على قصة مفصلة مع التأكيد على حماية المريض واستخدام الأدوية والمسهلات. يجب استبعاد فرط البوتاسيوم وعوز البوتاسيوم الكاذب. وبالإضافة إلى شوارد ومغنيزيوم المصل، يجب الحصول على شوارد وحلولية البول. وتكون الخطوة التالية هي تحديد فيما إذا كان تسليم البوتاسيوم الكلوي غير الطبيعي يلعب دوراً في حدوث المرض. ويمكن تحقيق ذلك عبر قياس إخراج البوتاسيوم في بول 24 ساعة. في فرط بوتاسيوم الدم خارج الكلوي، يكون إخراج البوتاسيوم الكلوي أكثر من 200 ميلي مكافئ/يوم، وإذا كان عوز البوتاسيوم ناجماً عن خسارة خارج كلوية، يكون إخراج البوتاسيوم الكلوي أقل من 20 ميلي مكافئ/يوم. هنالك طريقة بديلة لقياس إخراج البوتاسيوم الأنبوبي البعيد (الذي هو الجزء الرئيسي في البوتاسيوم البولي النهائي) هي

في فرط صوديوم الدم الناجم عن الإدرار الحلولي. قد تكون حلولية البول أعلى من حلولية المصل بسبب وجود منحلالات مثل الغلوكوز أو المانيتول أو البولة في البول. ولدى هؤلاء المرضى، تكون حلولية البول الناجمة عن وجود الشوارد  $([Na^+ + K^+] \times 2)$  أخفض من حلولية البلازما المؤثرة  $([Na^+] \times 2)$ .

### المعالجة:

إن فرط صوديوم الدم المترافق مع نقص حجم يعكس مشكلة في الصوديوم مع مشكلة في الماء. وقد يحتاج إلى تسريب محلول ملحي مساوي التوتر. وفي المرضى الآخرين، يجب إعطاء محاليل وريدية ناقصة التوتر (دكستروز 5، محلول ملحي نصف نظامي، محلول ملحي ربع نظامي) لتصحيح فرط صوديوم الدم. إن المحتوى المائي في هذه السوائل يختلف حسب تركيز الشوارد. على سبيل المثال، 1 لتر من محلول دكستروز 5 يعادل بشكل رئيسي 1 لتر من الماء الحر، لأن كامل الغلوكوز يكون قد استقلب في الأصل. لكن 1 لتر من محلول ملحي نصف نظامي أو ربع نظامي يحوي 500 أو 750 مل من الماء الحر، بالترتيب. بالإضافة إلى ذلك، عندما تتم إضافة منحلالات أخرى (مثل البوتاسيوم والمغنيزيوم) إلى السوائل الوريدية، يجب أخذ مساهمتها في تواتر السائل المعطى بعين الاعتبار. يؤدي إعطاء المحاليل التي تكون ناقصة التوتر نسبة للبول إلى تصحيح فرط صوديوم الدم.

يمكن استخدام تركيز صوديوم المصل كدليل في تعويض الماء الحر باستخدام المعادلة التالية:

$$\text{العوز المائي} = 0.6 \times \text{وزن الجسم (كغ)} \times [1 - (Na^+/140)]$$

حيث أن  $Na^+$  = صوديوم البلازما ووزن الجسم (كغ) = وزن الجسم المقاس عند وجود التجفاف.

لقد تمت مناقشة معالجة فرط البيلة النفهة المركزية في الفصل 64.

كما في حالة مرضى نقص صوديوم الدم، يعتبر معدل تصحيح فرط صوديوم الدم أمراً هاماً. في فرط الصوديوم المزمن ( $>36-48$  ساعة)، يقوم الدماغ بإنتاج مواد ترفع من الحلولية داخل الخلايا وبالتالي تنقص من انكماش الخلية. لذلك، يؤدي التصحيح السريع لحلولية البلازما إلى انحراف الماء نحو المكون داخل الخلوي مفرط التوتر نسبياً وقد يؤدي إلى وذمة دماغية. وكقاعدة عامة، يجب تصحيح فرط صوديوم الدم خلال 48 ساعة بمعدل لا يتجاوز 0.5 ميلي مكافئ/ل/ساعة، أي 12 ميلي مكافئ/ل/يوم.

### اضطرابات توازن البوتاسيوم:

يحتوي جسم الإنسان على 3500 ميلي مكافئ تقريباً من البوتاسيوم. وبالتركيز الطبيعي له 3.5-5 ميلي مكافئ/ل، يكون السائل خارج الخلوي حوياً على 70 ميلي مكافئ من البوتاسيوم (أي 2/ فقط من احتياطي الجسم الكلي). واستجابة لتحميل البوتاسيوم الطعام، تحدث حركة سريعة للبوتاسيوم لإزالته من المسافة خارج الخلايا وتكون ضرورية لمنع فرط بوتاسيوم الدم المهدد للحياة. على سبيل المثال، عند وجود آلية للاستقرار، إذا تناول شخص ما 50 ميلي مكافئ



الببيض leukocytosis ( $<60000$ /مكرو لتر) قد ترافق أيضاً فرط بوتاسيوم الدم الكاذب. ويمكن تمييز هذه الآفات بسرعة عبر تحديد تركيز البوتاسيوم في المصل والبلازما. ويكون فرط البوتاسيوم الحقيقي موجوداً إذا كان الاختلاف بين هذه القيم أقل أو يساوي 0.2 ميلي مكافئ/ل.

لا يؤدي القصور الكلوي المزمن إلى فرط بوتاسيوم الدم ما لم يكن متقدماً. مع GFR يتراوح بين أقل من 10-15 مل/د. وبالتالي يكون فرط بوتاسيوم الدم في القصور الكلوي المزمن ناجماً عادة عن ضعف أنيوني بعيد في إفراز البوتاسيوم أكثر منه ضعف في GFR. كما يظهر في الشكل 26-6. ويؤدي فشل زيادة الألدوسترون البلازما عبر إعطاء موجهات القشر أو الفلوروساميد إلى تأكيد تشخيص عوز الألدوسترونية ناقص الرنين. وقد يلعب عوز البروستاغلاندينات دوراً في إمراضية هذه الآفة. إن تحديد استجابة بوتاسيوم البول إلى جرعة واحدة من ستيرونيد قشري معدني (مثل 9-ألفا-فلودروكورتيزون) قد يكون مفيداً في تمييز عوز الألدوسترونية عن المقاومة للألدوسترون. في حالة المقاومة للألدوسترون، لا تحدث زيادة في إطراح البوتاسيوم بولياً استجابة لهذا العنصر.

تعتمد معالجة فرط بوتاسيوم الدم على إلحاح الموجودات السريرية. إذا كان توقف القلب وشيك الحدوث، تكون أسرع طريقة لعكس تأثيرات فرط البوتاسيوم هي استعادة الكمون الغشائي الطبيعي. يقوم الكالسيوم بمعاكسة التأثيرات الغشائية لفرط بوتاسيوم الدم. ويمكن أن يؤمن حماية سريعة للجهاز الناقل القلبي. لكن هذه الحماية تبقى قصيرة العمر ويجب أن تشارك مع معالجات أخرى بغرض خفض تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا. إن توزيع البوتاسيوم إلى داخل القسم داخل الخلايا عبر إعطاء بيكربونات الصوديوم، أو مماثلات بيتا 2 الأدرينية، أو الأنسولين، يؤدي إلى تناقص سريع في

المعال البوتاسي عبر الأنبوبي *transubular potassium gradient* (TTKG). ويمكن التعبير عنه كما يلي:

$$= TTKG$$

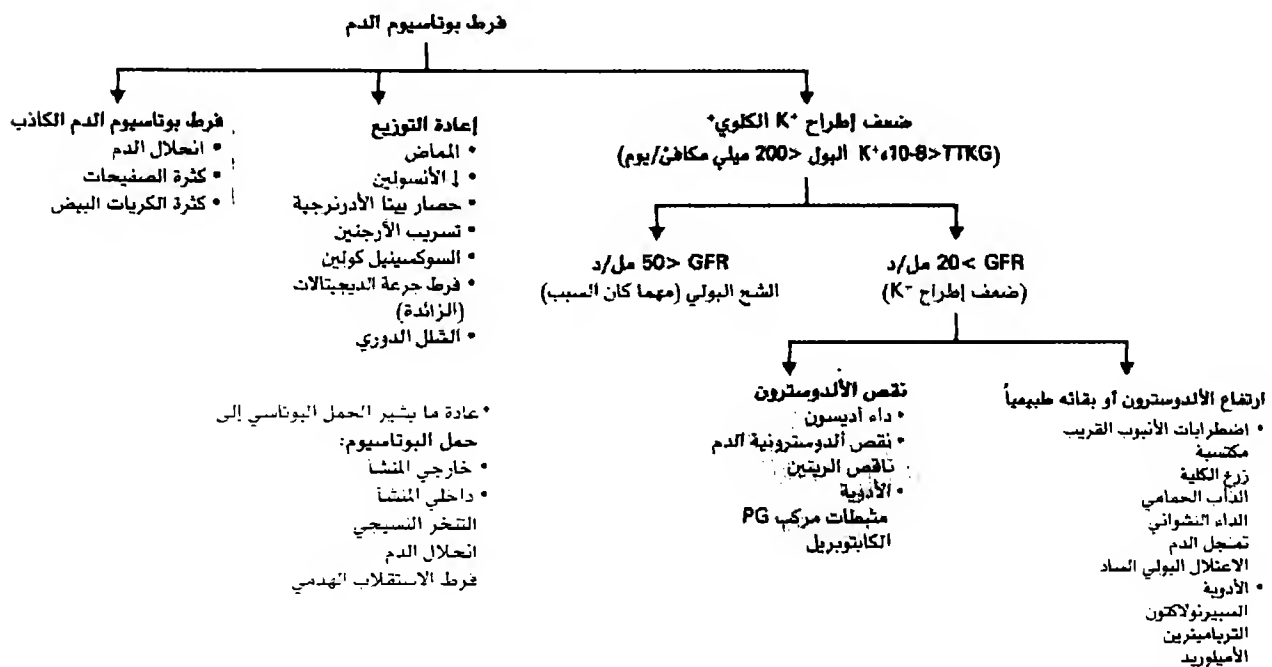
(بوتاسيوم البول × حلولية المصل) / (حلولية البول × بوتاسيوم المصل)

في فرط بوتاسيوم الدم، تنعكس الاستجابة الكلوية المناسبة في TTKG يتراوح بين أكثر من 8-10. وفي عوز بوتاسيوم الدم مع محافظة كلوية مناسبة على البوتاسيوم، يكون TTKG بشكل عام أقل من 2. إن أي اختلاف لهذه القيم يشير إلى وجود ضعف كلوي في تسليم البوتاسيوم يساهم في المشكلة البوتاسية. ولا تعتبر هذه المعادلة مفيدة في حالات يكون فيها البول ذو حلولية منخفضة نسبة للبلازما.

## فرط بوتاسيوم الدم:

تعتبر نسبة تركيز البوتاسيوم داخل الخلوي إلى خارج الخلوي المحدد الرئيسي لكمون الراحة في الغشاء الخلوي. ومع زيادة تركيز البوتاسيوم خارج الخلايا، يزول استقطاب الغشاء الخلوي جزئياً، وتتناقص النفوذية للصوديوم، وتتنخفض القدرة على إحداث كمون عمل جديد. في التسيج العضلي، يكون هذا التبدل مسئولاً عن الضعف العضلي والشلل. وفي القلب، يتظاهر فرط البوتاسيوم بتبدلات في تخطيط القلب الكهربائي. وتتضمن هذه التبدلات موجات T مؤنفة، وتناقص سعة أو غياب موجات P ومركب QRS عريض وبطء قلب جيبى وشذوذات نقل.

تظهر في الشكل 26-6 مقارنة فيزيولوجية مرضية لأسباب فرط بوتاسيوم الدم. إن تقنيات بزل الوريد phlebotomy العنيفة يمكن أن تؤدي إلى انحلال الكريات الدموية الحمراء، وهي عملية تؤدي إلى تحرير البوتاسيوم داخل الخلوي ضمن عينة المصل. كما أن زيادة الصفيحات thrombocytosis ( $<1000000$ /مكرو لتر) وزيادة الكريات



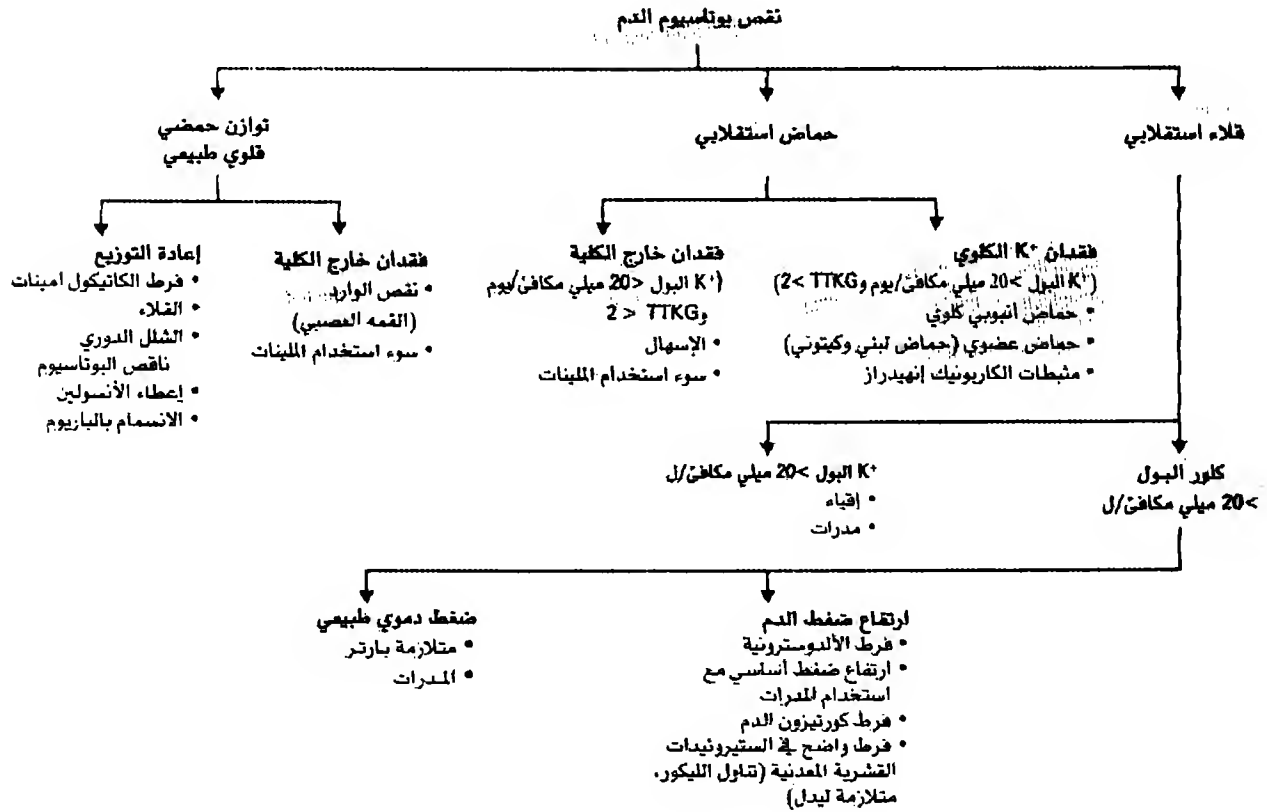
الشكل 26-6: مقارنة تشخيصية لفرط بوتاسيوم الدم. GFR = معدل الرشح الكبي. PG = البروستاغلاندين. TTKG = المعال البوتاسي عبر الأنبوبي.

البوتاسيوم (عبر تحريض تركيب الأمونيا الكلوي) إلى زيادة سوء الاعتلال الدماغي الكبدي لدى مرضى التشمع الكبدي. يظهر في الشكل 26-7 مقارنة تشخيصية لموز بوتاسيوم الدم. وكما في فرط البوتاسيوم، يمكن أن يحدث عوز بوتاسيوم كاذب مع حالات زيادة الكريات البيض ( $<60000$ /مكرو لتر) وينجم عن القنص الفعال للبوتاسيوم من قبل الخلايا البيضاء في المصل. ينجم عوز البوتاسيوم الحقيقي عن إعادة التوزيع أو فقدان البوتاسيوم خارج الكلوي أو نقص القنص أو فقدان البوتاسيوم الكلوي. وحيث أن 2% فقط من البوتاسيوم الكلي في الجسم يتوزع في القسم خارج الخلوي. لذلك يمكن لقياسات البوتاسيوم في المصل أن لا تعكس بشكل صحيح المخزون الكلي في الجسم. وفي الحقيقة، يمكن أن يحدث عوز للبوتاسيوم رغم كون المخزون الكلي في الجسم طبيعى. ويحدث ذلك عندما يتحرك البوتاسيوم من المسافة خارج الخلايا إلى المسافة داخل الخلايا. ويعتبر كلاً من فرط الكاتيكول أمينات الجائلة في الدوران وإعطاء الألدوسترون والقلأ أسباباً رئيسية لإعادة توزع البوتاسيوم من خارج الخلايا إلى داخلها. ويعتبر إعادة توزع البوتاسيوم هام بشكل خاص في السير السريري لاحتشاء العضلة القلبية وتسارع الداء الرئوي الانسدادي المزمن. حيث يكون هؤلاء المرضى ميالين للإصابة بإضطرابات النظم بشكل خاص، لأن فرط الكاتيكول أمينات (استجابة للشدة أو حاصرات بيتا-2) يؤدي إلى نقل البوتاسيوم ضمن سير استنزاف البوتاسيوم الكلي في الجسم بسبب استخدام المدرات المتكرر. يعتبر، لدى مرضى عوز البوتاسيوم، كلاً من قياس الحالة الحمضية القلوية، وتقرير وجود أو غياب ارتفاع الضغط، وقياس

تركيز البوتاسيوم المصلي. ويعتبر الهدف الأساسي للمعالجة هو الإزالة النهائية للبوتاسيوم من الجسم. إن الراتجات التبادلية (مثل سلفونات بولي استرين الصوديوم) يمكن أن تعزز طرح البوتاسيوم عبر السبيل المعدي المعوي. ويمكن إجراء محاولات لتعزيز الإطراح البولي للبوتاسيوم عبر تحسين تسليم الصوديوم للأنبوب البعيد بواسطة بيكرينات الصوديوم وإعطاء مدرات العروة. في النهاية، يمكن استخدام التحال الدموي dialysis لطرح الزائد من البوتاسيوم خارج الخلوي. ومن أجل التدبير طويل الأمد لمرضى عوز الألدوسترون، يمكن استخدام مستحضر فموي للستيرويدات القشرية المعدنية. ويجب أن يقوم الطبيب بتمييز وإيقاف أي دواء مذب قد يساهم في فرط بوتاسيوم المريض.

### عوز بوتاسيوم الدم:

حيث أن البوتاسيوم هو الشاردة الإيجابية الأكثر غزارة داخل الخلايا. يؤدي عوز البوتاسيوم إلى مجال واسع جداً من الشذوذات. على سبيل المثال، إن انحلال العضلات المخططة rhabdomyolysis والدقاق غير الحركي adynamic ileus يرافقان عوز بوتاسيوم الدم. يؤدي عوز البوتاسيوم المزمن إلى تحريض العطش وقد يسبب بيلة تفهة كلوية. لكن الشذوذات الأكثر شيوعاً تكون مرتبطة بالجهاز القلبي الوعائي. في الحالة النموذجية، يترافق عوز البوتاسيوم مع تسطح موجات P وتطور موجات U. وتكون أكثر الشذوذات إلحاحاً هي ترافقها مع اللانظميات، خاصة لدى مرضى يتناولون المركبات الديجيتالية. قد يؤدي عوز



الشكل 26-7: مقارنة تشخيصية لموز بوتاسيوم الدم. TTKG = المال البوتاسي عبر الأنبوبي.

يؤدي إلى تشكل حموض معينة غير طيارة، إن حوالي 1 ميلي مكافئ/كغ من وزن الجسم من الهيدروجين يتم إنتاجه عبر هذه العمليات يومياً. ومن العوامل الرئيسية المنظمة للتبدلات في معدل التهوية الدقيقة نذكر التبدلات المفاجئة في pH السائل الدماغي الشوكي أو الـ pH الشرياني. يبلغ التركيز الطبيعي للهيدروجين في الدم الشرياني حوالي 40 ميلي مكافئ/ل. ويتعادل مع pH 7.40. ويتم الحفاظ على هذا التركيز ثابتاً عادة بالرغم من التبدلات في قنص الحمض داخل وخارجي المنشأ. حيث يتم فوراً تعديل الحمل الحمضي بواسطة الدوران الدورانية وداخل الخلوية. إن سعة هذه الأجهزة الدائرة محدودة. لذلك يمكن استزافها بسرعة من قبل الإنتاج الحمضي داخلي المنشأ الطبيعي. وبالتالي يجب أن تكون آليات إطراح الحمض فعالة للحفاظ على التوازن الحمضي القلوي. يتأثر إطراح الحمض غير الطيار عبر الكلتيين.

### إطراح شاردة الهيدروجين كلوية

تساهم الكلتيين في الاستقرار الحمضي القلوي عبر استصلاح 4500 ميلي مكافئ من البيكربونات المرتشعة في الكبد يومياً وعبر إنتاج بيكربونات جديدة تعوض مخازن الدوران في الجسم. يتم تحقيق هذه الوظائف عبر إفراز الهيدروجين من مختلف أقسام النفرون (الشكل 26-8). يتم عود امتصاص المجموعة الكبيرة من البيكربونات المرتشعة في الأنبوب القريب، وبالمقارنة مع الأنبوب البعيد، يعتبر الأنبوب القريب جهاز عود امتصاص عالي الفعالية للبيكربونات ينجم عن وجود أنزيم كاربونيك إنهيدراز في الغشاء اللامي. ويقوم هذا الأنزيم في الغشاء اللامي بتقويض سريع لعملية نزع هيدروجين حمض الكربونيك التي تحولها إلى ثاني أكسيد الكربون والماء، وبالتالي يحافظ على فعالية إفراز الهيدروجين في الأنبوب القريب. يفتقد الأنبوب البعيد إلى هذا الأنزيم اللامي ويملك فقط كاربونيك إنهيدراز هولي، مما يقلل من قدرته على استصلاح البيكربونات. يزداد معدل عود امتصاص البيكربونات بتأثير كلاً من استزاف الحجم، وزيادة الضغط الجزئي لثاني أكسيد الكربون  $PCO_2$  (كما يشاهد في الحمض التفسني المزمن)، وعوز بوتاسيوم الدم. بالمقابل، يؤدي تمدد الحجم أو تناقص  $PCO_2$  إلى خفض معدل عود امتصاص البيكربونات من الأنبوب القريب.

يعتبر الأنبوب البعيد مسئولاً عن استصلاح ما تبقى من البيكربونات المرتشعة. ويجب أن يقوم أيضاً بإطراح الهيدروجين بمقادير مساوية كمياً لإنتاج الحمض غير الطيار. ويتم تحقيق إطراح الهيدروجين عبر إفرازه إلى الأنبوب البعيد. كما أن الأسس غير العضوية لإنتاج الحمض غير الطيار (مثل الفسفور) ترتشح في الكبد ويعاد امتصاصها بشكل قليل ضمن النفرون. هذه الأسس الثابتة (مع الأمونيا المنتجة من خلايا الأنبوب القريب) يمكن أن تقتصص وبشكل فعال الهيدروجين المفرز في السائل الأنبوبي لإطراحه في البول. إن كلاً من الألدوسترون و  $PCO_2$  يمكن أن يؤثر على الإفراز البعيد للهيدروجين.

### تقييم الحالة الحمضية القلوية:

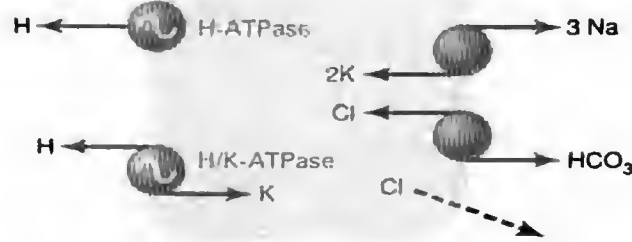
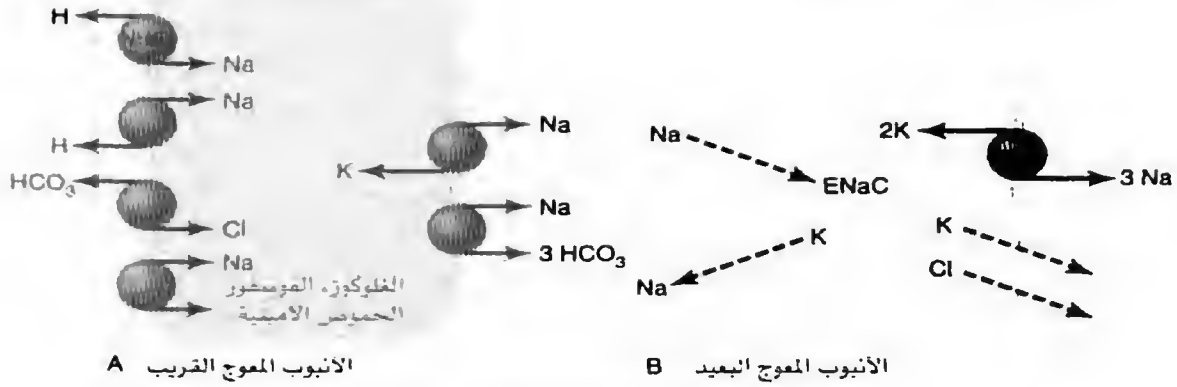
إن الخطوة الأولى في تقييم المشاكل الحمضية القلوية هي الحصول على قياس لغازات الدم الشرياني وتركيز شوارد المصل (الشكل 26-9). يتضمن قياس غازات الدم الشرياني كلاً من الـ pH، والضغط الجزئي للأكسجين، والـ  $PCO_2$ . من ثم يتم حساب تركيز البيكربونات

بوتاسيوم وكلور البول مفيداً في تضيق الاحتمالات التشخيصية. ولدى مرضى سوء استعمال المدرات (عادة مرضى اضطرابات الأكل)، يكون تركيز الصوديوم والكلور في البول عالياً بوجود قلاء استقلابي. وهو شكل مشابه لما يشاهد في متلازمة بارتر (Barter) (التي تشكل آفة نادرة يضطرب فيها عود امتصاص كلور الصوديوم الأنبوبي الكلوي البديهي). في هذه الحالة، قد يكون من الضروري إجراء مسح للبول بحثاً عن المدرات بغية وضع التشخيص. بلقابل، يتميز مرضى الإقياءات الزائفة بانخفاض تركيز الكلور في البول. كما أن مرضى سوء استخدام المسهلات يتميزون بانخفاض تراكيز الصوديوم والكلور في البول. مع حماض استقلابي أو تكون الحالة الحامضية القلوية طبيعية. يؤدي حمض الغليسيرييك (وهو مكون فعال في السوس) إلى حصر 11- بيتا - ديهيدروجيناز (وهو أنزيم يحمي مستقبل الستيرويدات القشرية المعدنية من الستيرويدات القشرية السكرية في الحالة الطبيعية). ويؤدي ذلك إلى تفعيل غير منظم لمستقبلات الستيرويدات القشرية المعدنية في النفرون البعيد.

يجب دوماً إجراء قياس لمغنزيوم المصل لدى أي مريض مصاب بنقص بوتاسيوم الدم. ويعتبر عوز البوتاسيوم المترافق مع عوز مغنزيوم الدم مقاوماً للمعالجة ما لم يتم تصحيح عوز المغنزيوم المترافق. وبتحديد العوامل التي تقرر تحرك البوتاسيوم عبر الغشاء، قد يكون من الصعب حساب الضعف الصافي في مقدار البوتاسيوم. عند إجراء الحساب لرجل يزن 70 كغ بالاعتماد على تركيز المصل يحدث فقدان لـ 100-200 ميلي مكافئ في بوتاسيوم الجسم الكلي عندما ينخفض التركيز في المصل من 4-3 ميلي مكافئ/ل. وعند أقل من 3 ميلي مكافئ/ل، كل انخفاض بمقدار 1 ميلي مكافئ/ل في تركيز بوتاسيوم المصل يعكس فقداناً إضافياً لـ 300-400 ميلي مكافئ في بوتاسيوم الدم الكلي. يجب معالجة عوز بوتاسيوم الدم بإعطاء معيشتات البوتاسيوم عن طريق الفم. ويجب استخدام التعويض الوريدي بالبوتاسيوم فقط في حالات إسعافية كما لدى مرضى اللانظمية أو الانسداد الديجيتالي وعدم تحمل الصيغ الفموية لدى مرضى الدقاق اللاحركي. ويجب أن لا تتجاوز كمية تسريب البوتاسيوم وريدياً 10 ميلي مكافئ/ساعة بشكل عام، ويمكن فقط تحت المراقبة المستمرة لتخطيط القلب الكهربائي زيادة معدل إعطاء البوتاسيوم إلى 20 ميلي مكافئ/ساعة. ويمكن علاج عوز البوتاسيوم المترافق للمعالجة طويلة الأمد بالمدرات عبر إضافة مدر حاصر للبوتاسيوم.

### شذوذات التوازن الحمضي القلوي:

تؤدي معظم العمليات الاستقلابية الحاصلة في الجسم إلى إنتاج الحمض. ويكون المصدر الأكبر لإنتاج الحمض داخلي المنشأ من الاستقلاب الهدمي catabolism للجلوكوز والحموض الدسمة إلى ثاني أكسيد الكربون والماء أو (بشكل فعال) حمض الكاربونيك. ويبلغ مقدار إنتاج الحمض الطيار يومياً حوالي 22.000 ميلي مكافئ من الهيدروجين ويتم إطراحه بشكل فعال من الرتينتين تقوم الرتينتين بإطراح ثاني أكسيد الكربون المتشكل من تنفس الخلايا. كما أن كلاً من الاستقلاب الخلوي للحموض الدسمة الحاوية على الكبريت، وأكسدة البروتينات الفوسفورية والشحوم الفوسفورية، وتدرج البروتينات النووية، والاحتراق غير الكامل للسكريات والحموض الدسمة. كل ذلك



B القناة الجامعة الكلية الخارجية (OMCD)

الشكل 26-8: الآليات الكلوية لإفراز شاردة الهيدروجين. A: الأنبوب القريب يكون مسئولاً عن عود امتصاص الغالبية من البيكربونات المرتشحة. B: يكون إفراز شاردة الهيدروجين في النفرون البعيد مسئولاً عن استصلاح كميات إضافية من البيكربونات بالإضافة إلى معايرة الشوارد السالبة غير العضوية ( $A^-$ ).

الشوارد المحسوبة والطبيعية إلى تركيز البيكربونات المسيطر. يمكن الحصول على تركيز بيكربونات بدئي starting. يشير ارتفاع تركيز البيكربونات البدئي غير الطبيعي إلى وجود قلاء استقلابي متزامن.

### الحماض الاستقلابي:

يتميز الحماض الاستقلابي metabolic acidosis بانخفاض في تركيز بيكربونات المصل. وتحدث هذه الآفة عبر إطراح السوائل الحاوية على البيكربونات أو استخدام البيكربونات كدوائى من الحموض. وفي الحالة الأخيرة، قد تؤثر طبيعة المادة القلوية على تركيب الشوارد. لذلك، يعتبر تقرير وجود حماض استقلابي باستخدام فجوة الشوارد أمراً ملائماً (الجدول 26-6).

يتميز الحماض الاستقلابي بفجوة شوارد طبيعية مهما كانت خسارة البيكربونات الكلية كبيرة. قد تحدث هذه الحالة بسبب فشل الكليتين في عود امتصاص أو إعادة إنتاج البيكربونات، أو فقدان خارج الكلوي للبيكربونات، أو إعطاء مقادير عالية من مواد تشابه حمض كلور الماء. لذلك، يعتبر فقدان البيكربونات الهضمي والحماض الأنبوبي الكلوي (RTA) أسباباً رئيسية لحماض ذو فجوة شوارد طبيعية. يتم تعريف فجوة الشوارد البولية عبر المعادلة التالية:

فجوة الشوارد البولية

$$= \text{فجوة الشوارد الإيجابية غير المقاسة} - \text{الشوارد السلبية غير المقاسة}$$

$$Cl^- - [Na^+ + K^+] =$$

باستخدام معادلة هاندرسون - هاسلباخ، والتي تربط الـ pH طردياً مع تركيز البيكربونات وعكسياً مع  $PCO_2$ ، وبسبب وجود القليل من ثاني أكسيد الكربون المتحلل في المصل، لذلك يكون ثاني أكسيد الكربون الكلي الذي يتم الحصول عليه مع شوارد المصل قياساً فعالاً لتركيز بيكربونات المصل. وقد تكون هذه القيمة المقاسة مختلفة عن القيمة المحسوبة على قياس لعينة غازات دموية متزامن. لكن هذا الاختلاف لا يتجاوز 2 ميلي مكافئ/ل. ويمكن تقييم صحة قياس غازات الدم أكثر بتطبيق تركيز البيكربونات  $PCO_2$  المقاسة إلى معادلة هاندرسون - هاسلباخ:

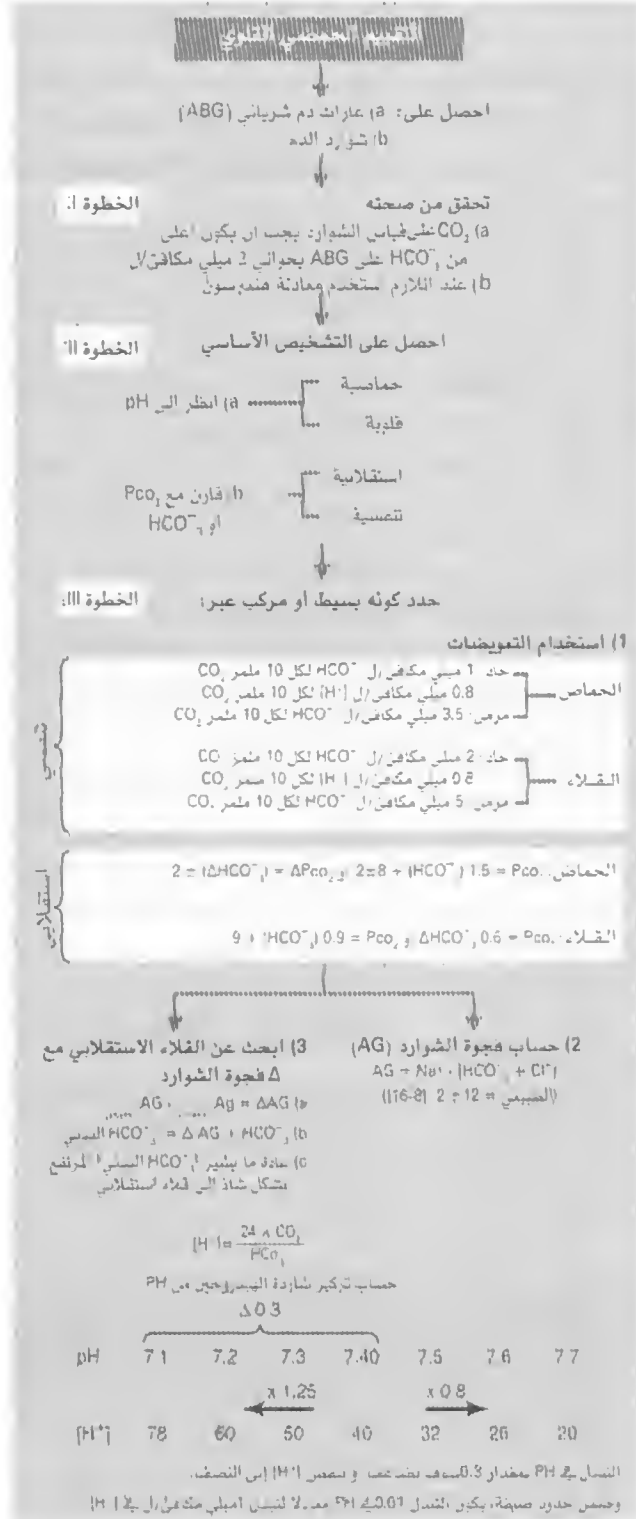
$$[HCO_3^-]/P_{CO_2} \times 24 = [H^+]$$

بالاعتماد على pH و  $PCO_2$  وبيكربونات المصل، يمكن وضع الحد الأدنى من التشخيص التفريقي، كما يظهر في الشكل 26-9. بعد ذلك، يجب إجراء قياس للاستجابة المعاوضة وفجوة الشوارد. وإذا كانت معاوضة ضعف حمضي قلوي بدئي عملية غير مناسبة، عندها يجب الشك بأفة حمضية قلبية مختلطة. ويؤمن وجود قيمة طبيعية للـ pH في المصل بالاشتراك مع قيم غير طبيعية للـ  $PCO_2$  وبيكربونات المصل دليلاً آخر على وجود آفة حمضية قلبية مختلطة. تفيد فجوة الشوارد (راجع الشكل 26-9) في المقارنة التشخيصية للحماض الاستقلابي. عندما يضاف حمض عضوي (مثل حمض اللبن) إلى حجرة السائل خارج الخلوي، ينخفض تركيز البيكربونات حيث تتم عملية درئ للحمض. وتزداد فجوة الشوارد مع تراكم القلوية عضوية المنشأ. وبمقادير كمية، يجب أن تكون الزيادة في فجوة الشوارد مساوية للتناقص في تركيز البيكربونات. وبالتالي، بإضافة الفرق بين فجوة

الجدول 26-6: أسباب الحمض الاستقلابي

- فجوة شوارد طبيعية:
- خسارة البيكربونات
- خارج كلوية
- نزح الأمعاء الدقيقة
- الإسهال
- كلوية
- الحمض الأنوبي الكلوي القريب
- مثبطات الإنهيدراز كربونيك
- فرط نشاط جارات الدرق ائبدئي
- فشل إنتاج البيكربونات
- الحمض الأنوبي الكلوي البعيد
- عوز الألدوسترون
- داء أديسون
- عوز الالدوسترونية ناقص الرينين
- عدم الحساسية للألدوسترون
- الداء الكلوي الخلائي
- معاكسات الألدوسترون
- مفاغرة حالبية دقاقية (مثانة دقاقية)
- أملاح حامضية
- كلور الأمونيوم
- هيدروكلورايد الأرجينين أو الليسين
- الداء السكري (طور الشتاء)
- فجوة شوارد واسعة:
- تناقص إطرأح الحموض
- القصور الكلوي
- فرط إنتاج الحموض
- الحمض الكيتوني
- السكري
- الكحولي
- الصيامي
- الحمض اللبنى
- تناول السموم
- الميتانول
- غليكول الإيتانول
- السالييلات

تظهر في الجدول 26-6 لائحة بأسباب الحمض المتميز بفجوة شوارد واسعة. في القصور الكلوي. تكون المكونات غير العضوية (مثل الفوسفات والسلفات) هي المساهمات الأساسية في زيادة فجوة الشوارد anion gap. كذلك تتراكم المكونات العضوية لدى مرضى الوظيفة الكلوية الناقصة. ينجم الحمض الكيتوني عن تسارع حل الشحوم وإنشاء الكيتون (الناجم عن عوز الأنسولين النسبي). وقد يحدث هذا الاضطراب لدى مرضى الداء السكري الذين لديهم عوز مطلق لإنتاج الأنسولين. كما ينتج الحمض الكيتوني الكحولي والصيامي عن تثبيط إفراز الأنسولين داخلي المنشأ والذي ينجم عن عدم كفاية تناول السكريات. بالإضافة إلى ذلك، في الحمض الكيتوني



الشكل 26-9: مخطط لتقييم الاستقرار الحمضي القلوي.

تفيد هذه المعادلة في تقييم مرضى الحمض الذي يتميز بفجوة شوارد طبيعية. يؤمن الاختبار مشعراً تقريبياً لإطراح الأمونيا بولياً. كما تقاس بفجوة الشوارد البولية السلبية. وبالتالي، سوف تكون استجابة كلية طبيعية هي فجوة شوارد بولية سلبية. وعادة تكون ضمن المجال 30-50 ميلي مكافئ/ل. في مثل هذه الحالة، يكون الحمض ناجماً عادة عن خسارة هضمية أكثر منه آفة كلوية.

## متلازمات RTA الدانية:

تحدث الـ RTA الدانية إما لوحدها أو كجزء من متلازمة فانكوني (مع بيلة غلوكونية وبيلة حموض أمينية وبيلة فوسفاتية). في RTA الدانية، تنخفض عتبة  $\text{HCO}_3^-$  من  $25\text{mM}$  إلى حوالي  $18-20\text{ mM}$   $\text{HCO}_3^-$ . وبالتالي يحدث فقدان وحيد النبض للبكتريونات بمعدل حوالي  $850-900$  ميلي مكافئ. ولا تعتبر معالجة هذه الحالة بالبكتريونات منطقية لأن رفع مستوى  $\text{HCO}_3^-$  المصل سوف يؤدي إلى إضافة بيلة بيكاربونية، والتي بدورها تسرع من فقدان البوتاسيوم. تحدث RTA الدانية في عدد من الآفات الجهازية، وأكثر ما تشاهد في داء ويلسون، داء السيستين  $\text{cystinosis}$ ، داء الغاما غلوبولين  $\text{gammopathies}$ . كما يمكن أن تشاهد كنتيجة لاضطرابات جزيئية، وتتضمن الشذوذات الجزيئية المميزة حتى الآن كلاً من:

- عوز كاربونيك إنهدراز II، وهي متلازمة جسمية صاغرة، تتميز بتعجز عظمي  $\text{osteopetrosis}$  وتكلسات دماغية وتخلف عقلي.
- ضعف امتصاص  $\text{HCO}_3^-$  من قبل ناقل  $\text{Na}_2\text{HCO}_3$  الغشائي القاعدي الجانبي، هذه الآفة هي أيضاً جسمية صاغرة وتتميز بزرق  $\text{glaucoma}$  وساد  $\text{cataract}$  واعتلال قرنية شريطي  $\text{band keratopathy}$  وتخلف نفسي حركي.
- يبدو أن متلازمة فانكوني المعممة تشكل نتيجة لاضطراب في إنتاج ATP في الأنبوب القريب، مما ينقص فعالية  $\text{K}^+-\text{ATPase}$ ، ويشاهد ذلك في استنزاف الفوسفات الشديد بالإضافة إلى عدم تحمل الفركتوز الوراثي.

## RTA المحددة بالممال، القاصية:

تشكل RTA مرضاً يصيب الخلية المقحمة ألفا في النفرون البعيد. وفي أغلب الأحيان يكون هذا المرض نتيجة لضعف موروث في  $\text{H}^+-\text{ATPase}$ . وقد تحدث أذية مكتسبة لهذا الأخير في بعض الأمراض المناعية الذاتية، وأكثرها ملاحظة هي متلازمة جوغرن.

الكحولي.. تساهم المقاومة للأنسولين في إنتاج الكيتون، تجمع متلازمة الحمض اللبني عن ضعف التنفس الخلوي. وتنتج اللاكتات من إرجاع البيروفات في العضلات وكريات الدم الحمراء وأنسجة أخرى كنتيجة لحل الفليكوجين لا هوائياً. وفي حالات تناقص الاستقلاب التأكسدي، تحدث زيادة في حمض اللبن. تساهم هذه الحالة اللاهوائية في تأمين تحويل الحموض الكيتونية إلى الشكل المرجع لها. بيتا - هيدروكسي بوتيرات. يكون تفاعل النيتروبروسايد (الذي يستقلب هدمياً بتأثير الحموض الكيتونية الأسيتواسيتات والأسيتون) غير فعال ضمن سير الحمض اللبني. يحدث الحمض اللبني بشكل أكثر شيوعاً في آفات تتميز بعدم كفاية تأمين الأكسجين للأنسجة. كما في الصدمة وتجرحم الدم ونقص الأكسجة المستمر. كما أن هنالك ذيفانات معينة تبدل بشكل كافٍ من وظيفة المتقدرات وقد تحدث حالة لا هوائية فعالة. وقد تستقلب بعض هذه الذيفانات إلى حموض عضوية يمكن أن تساهم في حدوث الحمض الذي يتميز بفجوة شوارد كبيرة. يستقلب الميتانول بواسطة أنزيم ديهيدروجيناز الكحول ليشكل حمض الفورميك. كما يستقلب غليكول الإيتلين إلى حموض الأوكساليك والفليكولييك. وتعتبر الساليسيلات بعد ذلتها مواد حامضية قد تسبب حماضاً يتميز بفجوة شوارد واسعة.

تعتمد معالجة الحمض الاستقلابي على السبب المستبطن وشدة التظاهرات. ويستطبع عادة إعطاء بيكربونات الصوديوم الوريدية بسرعة عندما يكون pH أقل من 7.1. وتكون هنالك دلائل على عدم الاستقرار الهيموديناميكي. وقد تكون مستحضرات البيكربونات الفموية كافية في حالة كون الحمض ناجماً عن فقدان البيكربونات هضماً أو RTA.

## متلازمات الحمض الأنبوبي الكلوي:

حديثاً، توجد ثلاث متلازمات رئيسية للحمض الأنبوبي الكلوي. وقد تمت مناقشة هذه المتلازمات الآن. كما تم وصف مميزات الأساسية في الجدول 26-7.

الجدول 26-7: متلازمات الحمض الأنبوبي الكلوي

| النمط                             | الخلية المتأثرة         | الضعف   | pH البول | المشاكل المرافقة  | المعالجة   |
|-----------------------------------|-------------------------|---|----------|---|--|
| الداني                            | $\text{S}_1-\text{S}_2$ | تناقص عتبة $\text{HCO}_3^-$   | $<5.5$   | بيلة فوسفاتية<br>بيلة غلوكونية<br>بيلة حموض أمينية        | حصر الـ $\text{Na}^+$<br>تعويض $\text{K}^+$                            |
| المحدد بالممال                    | OMCD                    | ضعف $\text{ATPase}$ II  | $>6$     | عوز البوتاسيوم<br>بيلة مفرطة الكلس<br>بيلة ناقصة المسترات | إعطاء $\text{NaHCO}_3^-$<br>70 ميلي مكافئ يومياً<br>تعويض $\text{K}^+$ |
| عوز الألدوسترونية<br>ناقص الرينين | الخلية الأساسية للـ CCD | ضعف إفراز<br>الألدوسترون = ضعف<br>فعالية $\text{ENaC}$<br>ضعف إفراز $\text{H}^+$ و $\text{K}^+$ | $<5.5$   | ضيق $\text{Na}^+$<br>احتباس $\text{K}^+$                  | تعويض $\text{Na}^+$ الفلوروساميد<br>حصر الـ $\text{K}^+$               |

CCD = القناة الجامعة القشرية،  $\text{ENaC}$  = تقنية الصوديوم الظاهرية، OMCD = القناة الجامعة اللبية الخارجية

الكيتون. وفي الحمض اللبني. يجب أن توجه المعالجة مباشرة نحو تحسين الإرواء النسيجي. في الحمض الكيتوني الكحولي والصيامي. يؤدي إعطاء محاليل وريدية حاوية على الدكستروز إلى تصحيح الحمض.

### القلاء الاستقلابي:

إن إعطاء المادة القلوية أو الإزالة الفعالة للهيدروجين يزيد من تركيز البيكربونات في السائل خارج الخلايا. في الحالة العادية، يتم تصحيح ارتفاع تركيز البيكربونات في المصل عبر إطرار الزائد منها. وبالتالي يشير حدوث القلاء الاستقلابي metabolic alkalosis إلى وجود ضعف في الآلية الكلوية المنظمة لإطرار البيكربونات (على الأخص امتصاص البيكربونات في الأنبوب القريب). يؤدي ارتفاع  $P_{CO_2}$  أو نقص بوتاسيوم الدم أو الاستنزاف الحجمي إلى زيادة امتصاص البيكربونات في الأنبوب القريب ويمكن أن تعزز من حدوث القلاء الاستقلابي.

إن السبب الأكثر شيوعاً للقلاء الاستقلابي هو الخسارة المعدية لحمض كلور الماء عبر الإقياء أو النزح الميكانيكي. كما أن استعمال المدرات (التيازيدية ومدرات العروة) يترافق بشكل شائع مع قلاء استقلابي. يؤدي الاستنزاف الحجمي الناجم عن الإقياء واستخدام المدرات إلى تعزيز عود امتصاص البيكربونات في الأنبوب القريب. كما يؤدي استنزاف الحجم إلى إفراز الألدوسترون. الذي يحرض إفراز الهيدروجين في الأنبوب البعيد. كما يتعرض بطريقة مماثلة إفراز البوتاسيوم. يشكل فرط الستيروئيدات القشرية المعدني داخلي المنشأ أو خارجي المنشأ (الشكل 26-7) سبباً آخر هام للقلاء الاستقلابي. وفي جميع هذه الآفات، يسمح عوز البوتاسيوم المرافق بالمحافظة على بقاء القلاء الاستقلابي.

تؤدي المعاوضة الكلوية لفرط ثاني أكسيد الكربون المستمر في الدم إلى زيادة في تركيز البيكربونات في المصل. وإذا ازداد معدل التهوية بشكل حاد، سوف ينخفض  $P_{CO_2}$  بسرعة لكن تركيز البيكربونات سوف يبقى مرتفعاً بشكل مستمر. مع حدوث قلاء بعد فرط الكربون posthypercapnic. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي  $P_{CO_2}$  المرتفع إلى تحريض امتصاص البيكربونات من الأنبوب القريب. وكما لوحظ سابقاً، يمكن أن يؤدي إعطاء البيكربونات في سياق حمض عضوي إلى قلاء عندما يتم استقلاب الشاردة العضوية. يعتبر تناول المواد القلائية المفرط (مثلاً، متلازمة الحليب القلالي milk-alkali) سبباً نادراً للقلاء الاستقلابي. وهو ينجم عن ضعف إطرار البيكربونات بولياً ناتج عن قصور كلوي في سياق فرط تناول المواد القلائية.

يعتبر تحديد تركيز الكلور في البول مساعداً في صياغة مقارنة منطقية لتشخيص وعلاج القلاء الاستقلابي (الشكل 26-7). يعتبر التمدد الحجمي بكلور الصوديوم حجر الأساس في المعالجة لدى مرضى القلاء الاستقلابي المحدث بالإقياء والمحدث بالمدرات والمحدث بعد فرط الكربون (القلاء/الحساس للكلور). يمكن لإشباع الحاجة للبوتاسيوم والكلور أن يساعد في المعالجة. إلا أن تمدد الحجم قد يكون مؤذناً في القلاء للحث بالمدرات المترافق مع قصور قلب احتقاني. وقد يفيد استخدام مثبطات كاربونيك إنهيدراز في هذا السياق. إن القلاء الاستقلابي المرافق لفرط الستيروئيدات القشرية المعدنية ومتلازمة بارتر والمتلازمة الحليبية القلالية لا يستجيب لتمدد الحجم (القلاء المقاوم للكلور). وتعتبر معالجة السبب المستبطن حجر الأساس في

يحدث نمط آخر من RTA القاصي مع إصابة الشريط III القاعدي الجانبي لمبدل  $Cl^-/HCO_3^-$ . ويترافق هذا النمط من RTA القاصي أحياناً مع كثرة الكريات البيضوية في الدم ovalocytosis المشاهد في جنوب شرق آسيا. حيث يكون هنالك تخالف لواقع مركب مع أحد طفرات الرباط III.

في جميع حالات RTA القاصي المحدد بالمخال. يحدث حمض مفرط الكلور ويترافق (بسبب خسارة الصوديوم) مع فرط الألدوسترونية ثانوي يؤدي إلى استنزاف البوتاسيوم. إن معالجة هذا الداء تتضمن تعويض البيكربونات بالإضافة إلى تعويض البوتاسيوم. وقد نحتاج (خاصة عند الأطفال) إلى مقادير عالية من البيكربونات لتأكيد حدوث النمو الطبيعي. يختلط RTA القاصي أيضاً بنقص إطرار السيترات بولياً، مما يؤدي إلى تحصي كلوي شديد.

### عوز الألدوسترونية ناقص الرينين:

وهو مرض الخلايا الرثسية. ويحدث بشكل أساسي في الداء الكلوي الخلالي. يكون هنالك تدمير للطخة الكثيفة يؤدي إلى تناقص إنتاج الرينين، مما يضعف من إنتاج الأنجيوتانسين. ويؤدي ضعف إنتاج الأنجيوتانسين هذا إلى حدوث نقص الألدوسترونية.

بالإضافة إلى الداء الكلوي الخلالي، هنالك أشكال خلقية من عوز الألدوسترونية ناقص الرينين قد تحدث أيضاً كنتيجة لطفرات في الوحدة الفرعية ألفا أو بيتا للـ  $EnaC$  (قناة الصوديوم القمية في الخلايا الرثسية) (عوز الألدوسترونية الكاذب النمط I)، أو زيادة نفوذية الطرق جانب الخلوية في الخلايا الرثسية للكلور (متلازمة جوردون). في عوز الألدوسترونية الكاذب النمط I وعوز الألدوسترونية ناقص الرينين. يكون هنالك ميل لحدوث فرط بوتاسيوم الدم وحمض استقلابي مفرط الكلور واستنزاف حجمي. وفي متلازمة جوردون، يكون ارتفاع الضغط شائعاً.

تشتمل معالجة عوز الألدوسترونية ناقص الرينين على تأكيد التسليم القاصي للصوديوم، ويتم ذلك عادة بإعطاء الصوديوم بشكل مرافق لمدرات العروة مثل الفوروساميد. لا يشاهد التحصي الكلوي في عوز الألدوسترونية ناقص الرينين.

### المعالجة:

رغم أن إعاضة البيكربونات تفيد في مرضى RTA الداني. لكن من الصعب الوصول إلى تركيز طبيعي للبيكربونات في المصل. وينجم ذلك عن بيلة البيكربونات، التي ترافق ارتفاع بيكربونات المصل. بالمقابل، في حالات النمط I من RTA القاصي يمكن لتعويض البيكربونات الكافي أن يصحح الحمض بسرعة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن لمعالجة الحمض أن تؤثر في تصحيح فرط كلس البول والتحصي الكلوي nephrocalcinosis. الذي يشاهد بشكل شائع لدى مرضى النمط I من RTA القاصي. تتضمن معالجة النمط IV من RTA القاصي تصحيح فرط بوتاسيوم الدم وتعويض البيكربونات.

إن معالجة الحمض العضوي يجب أن توجه مباشرة نحو السبب المستبطن. إذا كان بالإمكان قطع تشكّل الحمض العضوي، يمكن أن يتم استقلاب الزوج العضوي الأساسي، وبالتالي إعادة إنتاج البيكربونات بفعالية. إن حموضة الدم في الحمض الكيتوني السكري مثلاً يمكن معالجته بفعالية عبر إعطاء الأنسولين. وبالتالي يثبط المزيد من تشكّل

معالجة حالات فرط الستيروئيدات القشرية المعدنية البديئية. في متلازمة بارتر. نحتاج لمعضات كلور البوتاسيوم والمدرات الحافظة للبوتاسيوم.

### الحماض التنفسي:

يحدث الحماض التنفسي respiratory acidosis مع أي خلل في معدل التهوية السنخية. ويحدث الحماض التنفسي الحاد مع حدوث ضعف مفاجئ في المركز التنفسي البصلي (فرط جرعة المركبات). ومع شلل العضلات التنفسية، ومع انسداد الطريق الهوائي. أما الحماض التنفسي المزمن فيحدث بشكل عام لدى مرضى أفات الطريق الهوائي المزمنة (النفخ الرئوي emphysema)، ومرضى الحذب الجنبى kyphoscoliosis الشديد. ولدى مرضى البدانة المفرطة (متلازمة pickwickian).

يزداد تركيز بيكربونات المصل، وتكون درجة الزيادة هي الأساس في تحديد حدة وشدة الآفة التنفسية. وتؤدي الزيادات الحادة في  $P_{CO_2}$  إلى حدوث الوسن somnolence والارتباك confusion والخدر narcosis بثاني أكسيد الكربون، وقد يكون asterixis موجوداً. وحيث أن ثاني أكسيد الكربون يعتبر موسعاً وعائياً دماغياً. لذلك غالباً ما تكون الأوعية الدموية في القعر البصري متوسعة ومحتقنة ومتعرجة. وقد نجد وذمة حلبيمة واضحة لدى مرضى حالات فرط كربون الدم الشديدة.

إن العلاج الممارس الوحيد للحماض التنفسي الحاد يتضمن معالجة السبب المستبطن ودعم التهوية. ولدى مرضى فرط كربون الدم المزمن الذي يتطور لديهم زيادة حادة في  $P_{CO_2}$ . يجب الانتباه إلى تمييز العوامل التي قد تفاقم من الآفة المزمنة. يجب تجنب الأملاح المقلونة لدى مرضى الحماض التنفسي المزمن.

### القلاء التنفسي:

يحدث القلاء التنفسي respiratory alkalosis عندما يؤدي فرط التهوية إلى إنقاص  $P_{CO_2}$  الشرياني وبالتالي زيادة pH الدم الشرياني.

في أغلب الحالات يكون القلاء التنفسي الحاد ناجماً عن متلازمة فرط التهوية. وقد يحدث في آذية المراكز التنفسية. وفي التسمم بالساليصيلات الحاد. وفي حالات الحمى والجمع. وبالمشاركة مع أفات تنفسية متعددة (ذات رئة pneumonia. صمة رئوية pulmonary emboli قصور قلب احتقاني). قد يحدث المرض تالياً لسبب علاجي بعد الدعم بالتنفس الآلي الطائش. يحدث فرط التهوية المزمن في الاستجابة التأقلمية مع المرتفعات العالية (توتر أكسجين منخفض) وفي الآفات الكبدية المتقدمة وفي الحمل.

يتميز فرط التهوية الحاد بالصداع الخفيف، التميل. الخدر حول الفم. الإحساس بوخزات في النهايات. يحدث التكرز في الحالات الشديدة. وعندما يؤدي القلق إلى تعزيز فرط التهوية، يؤدي إعادة تنفس الهواء عبر كيس من الورق إلى إنهاء الهجمة الحادة.

### أفاق مساقية

- تمييز الطفرات الموروثة المسببة للإمراضية الجزئية للحماض الأنبوس الكوي.
- المعالجة الموروثة لاضطرابات النقل الأنبوس الكوي.



## الآفات الكبيبة

الكريات البيض البطانية على البطانة، و/أو تفعيل العدلات الموضعي المتواسط بالـ ANCA (الضد الهيلي المعاكس للعدلات).

إن ارتشاح العدلات استجابة لتفاعلات المتممة-المعقدات المناعية، و/أو توضع جزئي التصاق الكريات البيض البطاني، و/أو وجود ANCA، يمكن أن يؤدي إلى أذية كبية عبر تحرير أنزيمات حالة للبروتين و/أو مستقلبات أكسجينية معاد تفعيلها، ويعتقد أن هنالك خلايا جائلة أخرى تلعب دوراً في الأذية الكبية، حيث تعتبر الصفائح هامة في أشكال مختلفة من الأذية الكبية، خاصة في الآفات الارتشاحية الميزانشيمية. كما أن البالعات تلعب (بالانسجام مع اللمفاويات الفعلة) دوراً هاماً في الأذية الكبية المتواسطة خلويًا والمستقلة عن الأضداد. كذلك يمكن للخلايا الكبية نفسها أن تتفعل لإنتاج مؤكسدات و/أو بروتياز تؤدي بالنتيجة إلى أذية إما GBM أو الميزانشيم. وفي النهاية، هنالك العديد من الآليات الأخرى التي تلعب دوراً في الآفات الجهازية الثانوية (مثل الداء السكري أو الداء النشواني)، وشدوذات مورثة معينة تؤدي إلى آفات كبية مورثة.

### التظاهرات السريرية للداء الكبي:

تتضمن التظاهرات البدئية للداء الكبي اضطرابات بولية (بيلة بروتينية وبيلة دمادة) وأعراض جهازية لا نوعية (ارتفاع الضغط، الوذمة، الدعث). إن تبدل الوظيفة الكبية (سواء بيلة بروتينية تالية لتبدلات في نفوذية GBM أو انخفاض معدل الرشح الكبي GFR ناجم عن اضطراب في الرشاحة الفائقة) هو الذي يميز الداء الكبي.

تقوم الشعريات الكبية بتأمين حاجز رشح يقوم بمنع مرور البروتينات إلى البول اعتماداً على حجم البروتين وشكله وشحنه الكهربائي، مما يؤدي إلى إطراح أقل من 50 غ من البروتين في البول يومياً. إن البيلة البروتينية ذات المعدل النفروزي ( $<3.5$  غ/يوم لدى البالغ) تعكس أذية كبية منتشرة مع فقدان الشحنة السلبية الصافية على جدار الشعريات و/أو شدوذات بنوية في حاجز الرشح. كما أن وجود كلاً من أسطوانات الكريات الدموية الحمراء RBC أو الكريات الدموية الحمراء ذات الشكل الشاذ في البول يميز النزف الكلوي الذي يعتبر مشعراً للـ GN التكاثري. أحياناً، تشاهد أسطوانات RBC لدى مرضى التهاب الكلية الخلالي الحاد. إن أفضل طريقة لرؤية الكريات الدموية الحمراء ذات الأشكال الشاذة هي باستخدام المجهر ذي التباين وتبدو بشكل خلايا متغيرة من حيث الحجم والشكل والمحتوى الخضابي.

### الجسيم الكبي:

يُعرف الجسيم الكبي glomerulus من سرير شعري يتلقى الدم من الشريان الوارد ويصدره عبر الشريان الصادر. ويحتوي على أربع أنماط خلوية هي الخلية الظهارية الحشوية (الخلية القدمية)، والخلية البطانية، والخلية الميزانشيمية، والخلية الظهارية الجدارية (الشكل 27-1). تقوم الخلايا القدمية والخلايا البطانية بدعم الغشاء القاعدي الكبي (GBM) عبر شبكة كثيفة من الحويجزات. ويؤمن الميزانشيم بنية رئيسية هيكلية لكامل الشبكة الشعرية و(بسبب قدرته التقلصية) يمكن أن يسيطر على الجريان الدموي عبر الشعريات الكبية استجابة لمجموعة من الوسائط. تبطن الخلايا البطانية لللمعة الشعرية. وتغطي الخلايا الظهارية الجدارية داخل محفظة بومان.

### آليات الأذية الكبية:

إن أنسجة موعاة مثل الكيب الكلوية تستجيب للأذية بشكل بدئي بالتهاب حاد، يتضمن كلاً من الآليات الهرمونية والمناعية المتواسطة بالخلايا (الشكل 27-2). وتكون الأذية المتواسطة بالأضداد ناجمة عن توضع منتشر للتوضعات الحبيبية للغلوبولينات المناعية والمتممة في GBM. يمكن أن يتم احتجاز معقدات الضد - المستضد الجائلة في الدوران ضمن GBM، أو أن توضع المستضدات على GBM مع تشكل تالي للمعقدات ضد - مستضد، يؤدي وجود هذه المعقدات ضمن GBM إلى بدء شلال من الأذية الكبية. ومن النادر جداً تطور أضداد موجهة ضد الغشاء القاعدي مؤدية إلى حدوث التهاب كيب وكلية GN يتميز بتوضعات خطية للغلوبولينات المناعية G (IgG) على طول جدران الشعريات. تختلف أماكن التوضعات حسب نمط GN ويمكن أن تشاهد في المسافة الميزانشيمية و/أو في المسافة تحت البطانية أو تحت الظهارية لـ GBM.

تحدث آفات كبية أخرى تلعب فيها الآليات المناعية دوراً كما يبدو لكنها لا ترتبط بتفاعل فرط الحساسية من النمط III. وقد تكون المتلازمة الكلوية ذات التبدلات الدنيا minimal change nephritic sy (MCNS)، التي يعتقد حالياً أنها آفة تصيب الخلية الظهارية الكبية، ناجمة عن أضداد موجهة ضد الخلية الظهارية الكبية غير مثبتة للمتممة. وربما أن GN المتنامي المناعي لـ Pauci ينجم عن تفاعلات مناعية متواسطة بالخلايا أحادية النواة، و/أو تدخل جزئيات التصاق

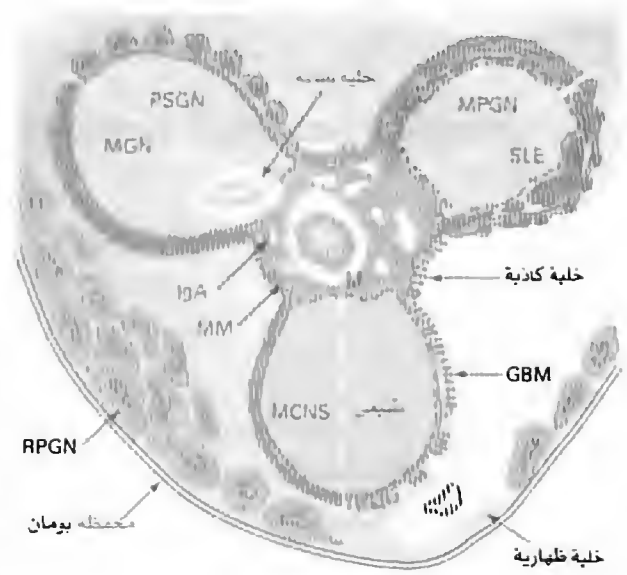
تزال غير مفهومة جيداً، إلا أن اكتساب الصوديوم يكون أعلى بشكل واضح مما يتوقع من مجرد تناقص GFR. تكون الوظيفة الكلوية عند مراجعة المريض متغيرة حسب الأنماط المختلفة للداء الكبي وتتراوح من وظيفة كلوية طبيعية (كما في الداء قليل التبدلات) إلى تناقص متزايد بدون هوادة (كما في التهاب الكبد والكلية سريع التطور RPGN).

### مقاربة مريض مصاب بأفة كبية:

لقد تم تصنيف الآفات الكبية بالعديد من الطرق المختلفة. ويتم تصنيفها هنا حسب علاقتها مع أربع متلازمات كبية رئيسية هي: المتلازمة الكلوية الحادة acute nephritic sy، والتهاب الكبد والكلية سريع التطور rapidly progressive glomerulonephritis، والمتلازمة النفروزيّة nephrotic sy، والشذوذات البولية غير العرضية (الجدول 1-27). يعتمد تشخيص الآفات الكبية على مميزات مرضية تتعلق بالتبدلات الكبية. ويظهر في الجدول 2-27 تعاريف لبعض التعابير الشائعة الاستخدام في هذا المجال.

### المتلازمة الكلوية الحادة:

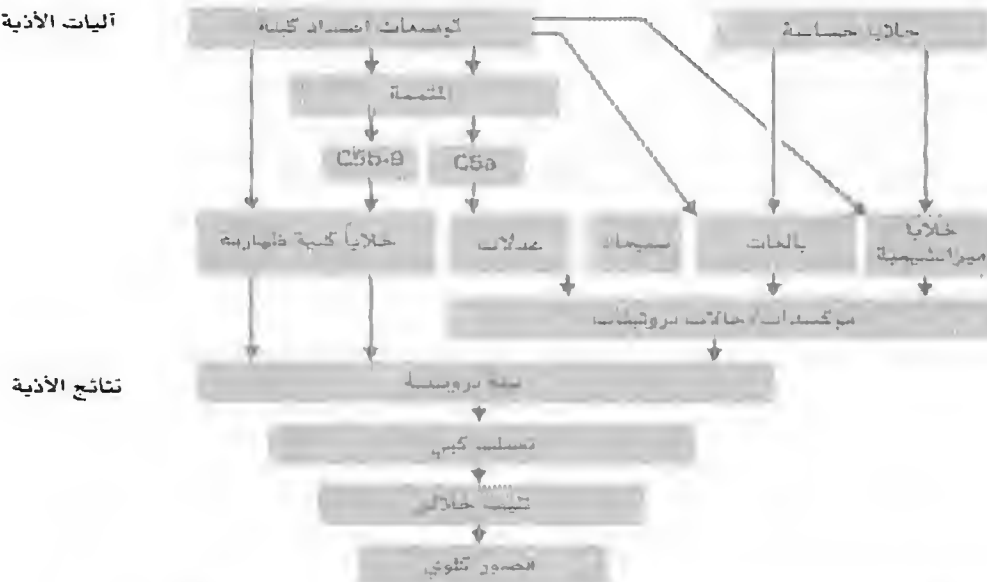
تتميز المتلازمة الكلوية الحادة ببدء مفاجئ (خلال أيام) لبيلة دمّة مع أسطوانات RBC و/أو كريات حمر ذات أشكال شاذة وبيلة بروتينية (عادة ضمن المجال غير النفروزي)، والذي يترافق أحياناً مع ضعف في الوظيفة الكلوية. تتظاهر الوظيفة الكلوية المتغيرة بشح بولي oliguria و/أو ارتفاع في مستويات البولة والكرياتينين في الدم و/أو احتباس الماء والملح الذي يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. غالباً ما تكون المتلازمة الكلوية الحادة ناجمة عن GN تكاثري، والذي يكون نمطه الشكلي هو التهاب الكبد والكلية التالي للعقديات poststreptococcal glomerulonephritis (PSGN). ويظهر في الجدول 2-27 قائمة بالآفات المشاهدة بشكل شائع مرافقة لهذه الحالة حسب ارتباطاتها بمستويات المتمة في المصل.



الشكل 1-27: منظر ترسيمي يظهر كبد ذات ميزات طبيعية بالإضافة إلى كبد في العديد من الأمراض. GBM = الغشاء القاعدي الكبي. IgA = توضع الغلوبولين المناعي A في اعتلال الكلية بالـ IgA. M = الخلية الميزانشيمية. MCNS = المتلازمة الكلوية ذات التغيرات الدنيا. MGN = اعتلال الكبد الغشائي. MM = المزيج الميزانشيمي. MPGN = اعتلال الكبد الغشائي التكاثري. PSGN = التهاب الكبد والكلية بعد العقديات، التهاب الكبد والكلية سريع التطور. SLE = الذئبة الحمامية الجهازية.

يعتبر احتباس الملح الكلوي مظهراً شائعاً للداء الكبي وقد يؤدي إلى حدوث الوذمة، فرط الحمل البعدي، قصور القلب الاحتقاني، ارتفاع الضغط. ورغم أن الآليات المستولة عن تناقص إطراح الملح ما

آليات الأذية



الشكل 2-27: مخطط يظهر الآليات التي تتوسط الأذية الكبية (أعلى) ونتائج هذه العمليات (أسفل) التي تؤدي إلى قصور كلوي.

| المتلازمة                        | الميزات   |
|----------------------------------|---|
| المتلازمة الكلوية الحادة         | بيلة دمادة كلوية (أسطوانات RBC و/أو كريات حمراء ذات أشكال شاذة) تترافق أحياناً مع قصور كلوي حاد.                                    |
| التهاب الكبد والكلية سريع التطور | بيلة دمادة كلوية (أسطوانات RBC و/أو كريات حمراء ذات أشكال شاذة) مع قصور كلوي يتطور خلال أسابيع - أشهر وتشكل أهلة كبية منتشرة.       |
| المتلازمة النفروزيّة             | بيلة بروتينية كثيفة (<3.5 غ/يوم/1.73 م <sup>2</sup> ) مع درجات متغيرة من الوذمة وفقرط ألبومين الدم وفقرط شعوم الدم وفقرط شعوم البول |
| مع تشلّ «لطيف»                   | متلازمة نفروزيّة «نقية»   |
| مع تشلّ «فعال»                   | متلازمة نفروزيّة/كلوية «مختلطة»   |
| الشدوذات البولية غير العرضية     | بيلة بروتينية معزولة (عادة >2 غ/يوم/1.73 م <sup>2</sup> ) أو بيلة دمادة (مع أو بدون بيلة بروتينية)                                  |

RBC - كريات الدم الحمراء

الجدول 27-2: المظاهر الإراضية للداء الكبي

| نمط المرض     | المظهر   |
|---------------|--|
| بؤري          | بعض الكبد (وليس كلها) تحتوي على الآفة  |
| منتشر (شامل)  | معظم الكبد (>75%) تحتوي على الآفة  |
| شدي           | فقط قسم من الكبة يتأثر بالآفة (إن معظم الآفات البؤرية تكون شديفة أيضاً، مثلاً التصلب الكبي الشدي في البؤري)    |
| تكاثري        | زيادة في عدد الخلايا الناجم عن فرط تصنع واحد أو أكثر من الخلايا الكبية المتبقية مع أو بدون ارتشاح خلوي التهابي |
| تبدلات غشائية | تسبك الجدار الشعري الناجم عن توضع توضعات مناعية أو تبدلات في الغشاء القاعدي                                    |
| تشكل أهلة     | تكاثر خلوي ظاهري وارتشاح الخلايا وحيدة النواة في مسافة بومان   |

يشاهد PSGN بشكل نموذجي لدى الأطفال بعمر بين 3-12 سنة، لكن يمكن أن يحدث لدى البالغين. يكون توزيع الإصابة متساوياً بين الجنسين. وفي شمال أمريكا، يحدث PSGN بشكل أكثر تكراراً في فصلي الصيف والخريف.

تتضمن الموجودات المخبرية كلاً من الكريات الدموية الحمراء وأسطوانات الكريات الحمراء والكريات الدموية البيضاء والبيلة البروتينية في تحليل البول، وأضداد مستضدات المكورات العقدية، وانخفاض مستوى المتممة في المصل (عادة يعود إلى طبيعته بعد 6-12 أسبوع)، وأزوتيمية الدم. نسيجياً، يتميز PSGN بـ GN تحي (عدلات ووحيدات النوى) وتكاثري منتشر (خلايا ميزانشيمية وبطانية) (الشكل 27-3) مع توضعات خشنة عنقودية من IgG والمتممة C3 على عروة الشعيرات (الشكل 27-4) بالإضافة إلى توضعات شبيهة بالسنام كثيفة الإلكترون تحت ظهارية تكشف بالمجهر الإلكتروني.

يتضمن التشخيص التفريقي جميع الأسباب الأخرى المنقصة للمتممة التي تسبب متلازمة كلوية حادة (الجدول 27-3)، وتشمل كلاً من GNs بعد الإنتانية الأخرى (مثل التهاب الشغاف الجرثومي bacterial endocarditis و التهاب الكلية التالي للتحويلة nephritis shunt)، والذئبة الحمامية الجهازية SLE و التهاب الكبد والكلى التكاثري الغشائي membranoproliferative GN (MPGN). وحيث أن تشخيص PSGN غالباً ما يكون سهلاً، لا تستطع خزعة الكلية إلا عند وجود آفة تتبع سيراً غير نموذجي لدى الأطفال. في حين أن معظم البالغين المصابين بالمتلازمة الكلوية الحادة يحتاجون إلى خزعة كلية لوضع التشخيص.

لا توجد معالجة نوعية للـ PSGN. رغم أن إعطاء الصادات يعتبر واجباً إذا كان هنالك إنتان عقدي. ويمكن لحصر الوارد من الملح (وفي

يحدث PSGN كاختلاط بعد الإنتان تالياً للإصابة بنسائل كلوية التوجه للزمرة الحالة للدم بيتا من المكورات العقدية، يحدث PSGN تالياً لالتهاب البلعوم pharyngitis (التهاب الحلق بالعقديات) في أقل من 5% من المرضى المصابين. وعادة ما يتطور خلال 7-28 يوم من الإصابة. ويكون تقيع الجلد pyoderma بالعقديات أقل شيوعاً من التهاب البلعوم، لكنه يؤدي إلى PSGN لدى حوالي 50% من المصابين.

الجدول 27-3: التشخيص التفريقي للمتلازمة الكلوية الحادة

| انخفاض مستوى المتممة في المصل             | مستوى طبيعي للمتممة في المصل                 |
|---|--|
| التهاب الكبد والكلية الحاد التالي للإنتان | اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A          |
| التهاب الكبد والكلية الغشائي التكاثري     | التهاب الكبد والكلية سريع التطور مجهول السبب |
| النمط I                                   | آفة الغشاء القاعدي المضاد للكبد              |
| النمط II                                  | التهاب الشريان العقيدي العديد                |
| الذئبة الحمامية الجهازية                  | التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد             |
| التهاب الشغاف الجرثومي تحت الحاد          | التهاب الكبد الحبيبيومي لؤاغفر               |
| التهاب كلية تالي لتسريب من خراج حشوي      | فرغرية هينوخ شونلاين                         |
| داء الغلوبولين القوي في الدم              | متلازمة غودباسشتر                            |

بجمة كوكساي وداء وحيدات النوى الخمجي) وإنتانات بالأوالي (الملاريا، التوكسوبلاسماز) وطيف من الإصابات الأخرى (مثل داء المنشقات schistosomiasis والإفنجي). يمكن للتظاهرات السريرية والنسجية أن تختلف بشكل واسع حسب العامل المسبب للإنتان. لكن مع ذلك تتظاهر معظمها بمظاهر مشابهة للـ PSGN وتمتلك نفس الدرجة من الإنذار الجيد إذا تمت السيطرة على الإنتان المستبطن.

تتظاهر GN المرافقة لالتهاب الشغاف الإنتاني infective

endocarditis بشكل معتدل من المتلازمة الكلوية الحادة (بيلة دمدا وبيلة بروتينية مع تناقص خفيف في الوظيفة الكلوية). ويعتبر التهاب الشغاف حالياً أكثر حدوثاً لدى مرضى الدسامات الصناعية وأولئك الذين ينغمسون في إدمان المخدرات الوريدية أكثر من مرضى الداء القلبي الرثوي. وتعتبر العقنوديات المذهبة العضوية الممرضة الأكثر شيوعاً. رغم أنه قد يتدخل في الإصابة طيف واسع من العضويات الممرضة سلبية وإيجابية الفرام. وتكون العقنوديات البشراية هي العضوية الممرضة الأكثر شيوعاً لدى مرضى التحويلة البطينية الأذينية المصابة بالإنتان (التهاب الكلية التالي للتحويلة). وتتظاهر هذه الإصابة عادة ببيلة دمدا وبيلة بروتينية، مع بيلة بروتينية ضمن المجال النفروزي في أكثر من ربع المرضى. يظهر المجهر الضوئي GN تكاثري بؤري، وفي جميع الحالات تقريباً تؤدي السيطرة على الإنتان بالصادات المناسبة إلى عودة الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها.

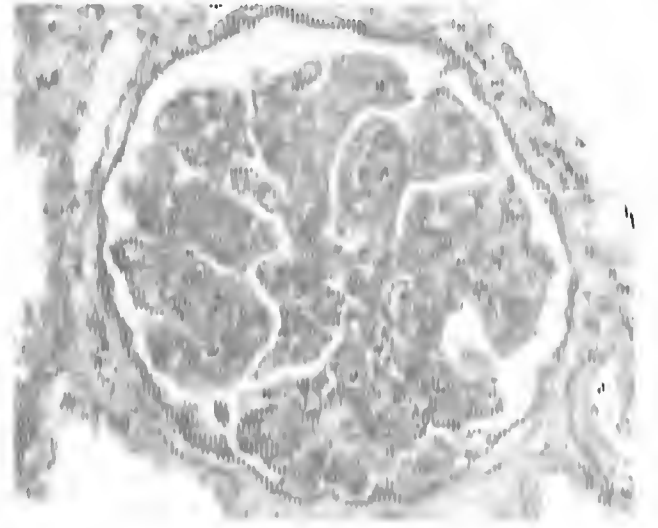
لقد ذكرت حالات GN المترافقة مع خراجات لدى مرضى الخراجات الدماغية والرئوية والكبدية وخلف البريتوانية وخراجات أخرى. يكون المظهر السريري مشابهاً لالتهاب الكلية التالي للتحويلة، وتؤدي المعالجة الناجحة بالصادات إلى عودة الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها.

إن كلاً من الذئبة الحمامية الجهازية وفرقرية هينوخ - شونلاين وداء الغلوبولين القوي المختلط الأساسي essential mixed cryoglobulinemia (EMC) يمكن أن تتظاهر بمتلازمة كلوية حادة، لكنها نوقشت فيما بعد.

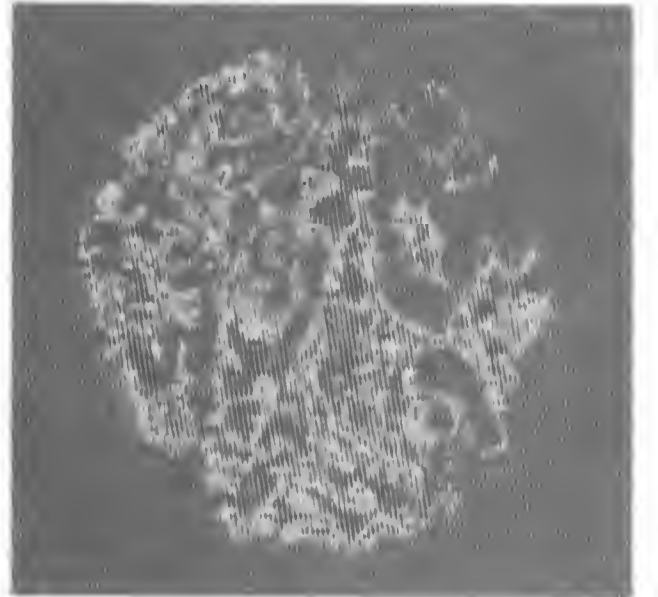
## التهاب الكبد والكلية السريع التطور:

يشكل RPGN متلازمة تتميز ببيلة دمدا كلوية (أسطوانات RBC و/أو كريات RBC ذات أشكال شاذة) مع قصور كلوي يتطور خلال أسابيع-أشهر يترافق مع تشكل أهلة كبية منتشرة تكون واضحة على خزعة الكلية (الشكل 27-5). يختلط التصنيف بحقيقة أن RPGN يمكن أن يحدث مع توضعات مناعية (إما نمط مضاد للـ GBM أو نمط معقد مناعي) أو بدونها. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكون آفة كبية بدئية مجهولة السبب أو تترافق على آفات كبية أخرى سواء بدئية أو ثانوية. ويعتمد نظام التصنيف المستخدم هنا على المعلومات الومضانية المناعية المأخوذة من خزعة الكلية (الجدول 27-4).

يتميز التهاب الكبد والكلية ذو النمط المضاد للـ GBM بتوضعات خطية على العروة الشعرية لكل من IgG والمتممة C3 (الشكل 27-6) مع تشكل أهلة كثيف، وبشكل حوالي 10-20% من جميع أسباب الـ RPGN. ويصاب حوالي ثلثي هؤلاء المرضى بمتلازمة غودباستشر (RPGN مترافق مع نزف رئوي). ويبدو أن أمراضية الداء المضاد للـ GBM ترتبط بتطور مناعة ذاتية للقسم غير الكولاجيني من السلسلة



الشكل 27-3: كبة تظهر تكاثراً منتشراً مع ارتشاح خلوي التهابي.



الشكل 27-4: التصوير الومضاني المناعي يظهر توضعات خثنة عقنودية من IgA على عروة الشعرية.

بعض الحالات) إعطاء المدرات وخافضات الضغط أن يكون ضرورياً لتدبير ارتفاع الضغط والوذمة وقصور القلب الاحتقاني والعلامات الأخرى لاحتباس الصوديوم. يحدث الشفاء التام لدى 90-95% على الأقل من جميع المرضى. وأقل من 5% من المرضى يحدث لديهم شح بولي لأكثر من 7-9 أيام، ويكون الإنذار لدى هؤلاء المرضى أقل من غيرهم. قد تستمر البيلة البروتينية و/أو البيلة الدمدا لأكثر من 1-2 سنة لدى بعض المرضى. ويكون التطور نحو القصور الكلوي المزمّن (رغم أنه غير شائع بشكل عام) أكثر حدوثاً لدى البالغين منه لدى الأطفال.

يمكن للـ GN بعد الإنتان بغير العقديات nonstreptococcal postinfectious أن يحدث بعد إنتانات جرثومية أخرى (مثل العقنوديات الرثويات) وإنتانات حموية (مثل النكاف والتهاب الكبد البائي والإنتان

الجدول 27-4: أنماط التهاب الكبيب والكلية السريع التطور (RPGN)

RPGN متواسط بأضداد الغشاء القاعدي المضادة للكبيب (نمط الومضان المناعي الخطي)

RPGN متواسط بأضداد الغشاء القاعدي المضادة للكبيب محبوس السبب متلازمة غودباستشر

مترافق مع إصابات كبدية بدئية أخرى

اعتلال الكبيب الغشائي

RPGN متواسط بالمعقد المناعي (نمط الومضان المناعي المعقودي)

RPGN متواسط بالمعقد المناعي محبوس السبب

مترافق مع إصابات كبدية بدئية أخرى

اعتلال الكبيب المناعي التكاثري (نمط II - نمط I)

اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A

مترافق مع آفات كبدية ثانوية

التهاب الكبيب والكلية بعد الإلتان

الذئبة الحمامية الجهازية

داء الغلوبولين القوي المختلط محبوس السبب

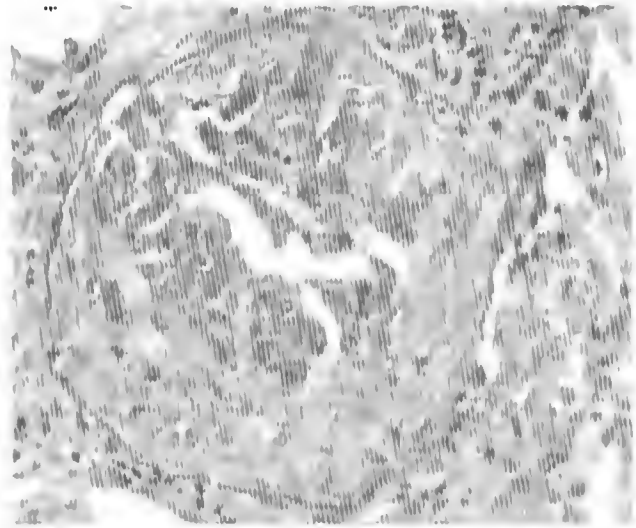
فرضية هينوخ شونلاين

RPGN غير المتواسط مناعياً (نمط الومضان المناعي السليبي)

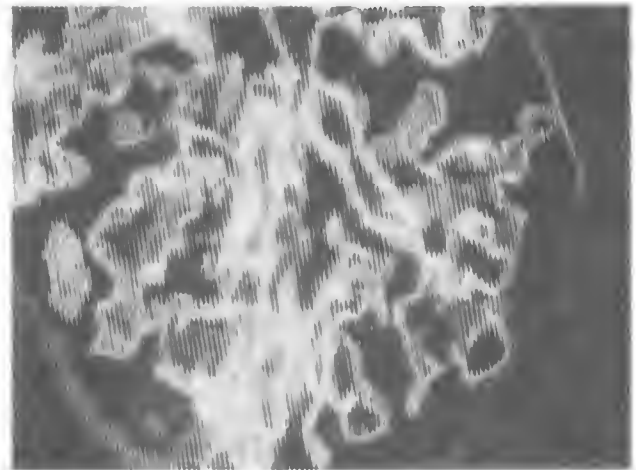
RPGN سلبى المناعة محبوس السبب (مترافق لـ ANCA)

التهاب الأوعية، بما فيها داء النسر والتهاب الشرايين العديد المجهرى

ANCA - مضاد الجيوبى المضادة للعدلات



الشكل 27-5: كبيب تظهر تشكل الأهلة.



الشكل 27-6: ومضان مناعي يظهر نمطاً خطياً للغلوبيولين المناعي G.

المميزات السريرية والمخبرية الأخرى لهذه الحالات (راجع الجدول 27-4). إن حوالي 30% من جميع أسباب RPGN تكون من هذا النمط (توضعات عنقودية للغلوبيولينات المناعية والمتممة).

يشاهد RPGN سلبى المناعة لدى حوالي 50% من مرضى التهاب الكبيب والكلية ذو الأهلة ويشاهد بالترافق مع حالات التهاب أوعية جهازية مثل التهاب الشرايين العديد العقيدى أو داء التحبب لوانغر. وهناك أيضاً شكل مجهول السبب يعتقد أنه يعكس التهاب أوعية محدود ضمن الكبيب يشاهد الشكل مجهول السبب غالباً لدى المرضى بالمعقد الخامس أو السادس من العمر. وتشاهد ANCA لدى حوالي 80-85% من مرضى GIN سلبى المناعة. ويكون ANCA في نمطه قبيل النواة (p-ANCA) أكثر شيوعاً في GN ذو الأهلة والمنخر سلبى المناعة ولدى مرضى التهاب الشرايين العديد العقيدى المجهرى. غالباً ما يكون لدى مرضى الإصابة التنفسية (الداء التحببى لوانغر) النمط الهبولى من الـ ANCA (c-ANCA). رغم وجود أهمية كبيرة للترافق. وبسبب النجاح في معالجة الداء التحببى لوانغر بالعوامل السامة للخلايا و الستيروئيدات القشرية، يتلقى مرضى RPGN سلبى المناعة إيجابى ANCA نمطاً مشابهاً من العلاج. إلا أن مدة العلاج بالسيكلوفوسفاميد لم تحل حتى الآن.

### المتلازمة النفروزية:

تتميز المتلازمة النفروزية بوجود بيلة بروتينية مع نقص ألبومين الدم والوذمة وفرط شحوم البول وشحوم الدم. إلا أن وجود بيلة بروتينية

أنفا-3 للكولاجين من النمط V. يحدث التهاب الكبيب والكلية ذو النمط المضاد للـ GBM بقمطين من العمر. الأولى في العقدين الثالث والرابع. والثانية في العقدين السادس والسابع. تكون متلازمة غودباستشر أكثر شيوعاً عند الصفار وتصيب الرجال بتواتر أعلى نسبياً من النساء. وتنتشر عادة بـ RPGN مع نفث دموي وزلة تنفسية. وهناك علاقة وثيقة بين تدخين السجائر وحدوث النزف الرئوي عند مرضى التهاب الكبيب والكلية ذو النمط المضاد للـ GBM. وتتضمن الموجودات المخبرية بالإضافة إلى أزوتيمية الدم وجود أضداد مضادة للـ GBM مع مستويات طبيعية للمتممة في المصل. وتشتمل المعالجة على إعطاء البريدنيزولون الفموي بجرعات عالية، مع عوامل سامة للخلايا مثل السيكلوفوسفاميد، وتبديل البلازما. ويؤدي المستوى العالي من الشك إلى تشخيص أبكر ومعالجة هجومية تؤدي إلى زيادة معدل البقاء إلى أكثر من 50%. مقارنة مع 10-15% قبل 20 سنة.

يترافق RPGN ذو النمط المعقد المناعي دوماً تقريباً مع داء مستبطن آخر. ويمكن وضع التشخيص الصحيح عادة عبر البحث عن



الشكل 7-27: كبة تظهر عدم وجود تبدلات بالمجهر الضوئي.

(و من هنا أتى اسم داء Nil) ولا تشاهد أية توضعات للمتممة أو الغلوبولينات المناعية (الشكل 7-27). ويظهر المجهر الإلكتروني طمس الزوائد القدمية. وهي ميزة للبيلة البروتينية (راجع الشكل 1-27).

يستجيب الـ MCNS بشكل فعال (90-95%) إلى الستيروئيدات القشرية. وينصح عند الأطفال بإعطاء البريدنيزولون بجرعة 60 ملغ/م<sup>2</sup>/يوم (على ألا تتجاوز 80 ملغ/يوم) لفترة 4-6 أسابيع. ومن ثم 40 ملغ/م<sup>2</sup>/يوم كل يومين لفترة 4-6 أسابيع أخرى. إن أمد حدوث الاستجابة السريرية يمكن أن يكون أبداً لدى البالغين ولا يجب اعتبار الحالة مقاومة للستيروئيدات حتى تفشل في الاستجابة لها بعد 16 أسبوع من المعالجة. وبمتابعة النكس، يصاب حوالي 75% من المرضى بنوبة واحدة من النكس أو أكثر. يتم علاج نوبة النكس الأولى بشكل مشابه للإصابة البدئية. أما المرضى الذين يصابون بثلاث نوبات من الإصابة أو أكثر، بالإضافة إلى أولئك الذين يصبحون معتلدين على الستيروئيدات القشرية، فيمكن علاجهم بشكل عام بتطبيق جلسة علاج بعامل مقلون لفترة 8 أسابيع. ويستخدم عادة الكلورامبوسيل (0.1-0.2 ملغ/كغ/يوم) أو السيكلوفوسفاميد (2 ملغ/كغ/يوم). وتشير الدراسات الحديثة إلى فائدة المعالجة بالسيكلوسبورين لدى مرضى انتقائيين، وإمكانية تحريض الشفاء أكثر لدى المرضى المعتادين على الستيروئيدات القشرية وأقل لدى المرضى المقاومين للستيروئيدات القشرية. ويبقى حوالي ثلاث أرباع المرضى بدون إصابة خلال 10 سنوات، مع معدل بقيا لعشر سنوات يبلغ حوالي 95%.

#### التصلب الكبي الشدفي البؤري:

يعتبر التصلب الكبي الشدفي البؤري (focal segmental glomerulosclerosis - FSGS) مسئولاً عن 10-15% من الأطفال و15-20% من البالغين المصابين بالمتلازمة النفروزية مجهولة السبب (الجدول 6-27). ورغم وجود بيلة بروتينية كثيفة ووذمة عند بدء الإصابة، إلا أن بعض المرضى يصابون ببيلة دمادة وبيلة بروتينية لا عرضية. وكثيراً ما يكون ارتفاع الضغط وآزوتيمية الدم والبيلة المدماة المجهريّة موجودة عند وضع التشخيص.

#### الجدول 5-27- الاعتلالات الكبية المترافقة مع المتلازمة النفروزية

|   |
|---|
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «لطيف» (النفروزية «النفية»)                    |
| قبة ندية  |
| المتلازمة النفروزية ذات لسندل الأحمر (لا يوجد هذه التغيرات الدفني)                        |
| عتلال الكبد العشاني   |
| التصلب الكبي البؤري   |
| أفة كبية ثانوية   |
| اعتلال الكبية السكري (التصلب الكبي لـ Kimmel-Hilbert-Wilson)                              |
| الداء الشبائي   |
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «فعال» (المتلازمة النفروزية/الكلوية المختلطة): |
| أفة كبية سلبية  |
| اعتلال الكبد العشاني التكاثري من النمط I وII وIII   |
| أفة كبية ثانوية   |
| اعتلال الكبد العشاني التكاثري   |
| الداء الحماضية الجهازية   |
| فرغرية هينج - شونلاين   |
| أفة الغوبولين القوي البدئية المختلطة  |

تتجاوز 3.5 غ/24 ساعة/1.73 م<sup>2</sup> (ما يسمى بالبيلة البروتينية ذات المجال النفروزي nephrotic-range) يعتبر كافياً لتشخيص المتلازمة النفروزية. ويظهر الجدول 5-27 قائمة بالآفات الكلوية التي تترافق بشكل شائع مع المتلازمة النفروزية. وقد تم تقسيمها إلى آفات ذات تشغل بولي «فعال» مقابل تشغل «لطيف» (أي مع أو بدون أسطوانوات الكريات الحمر). وأي من هذه السبببات يمكن أن يحدث كأفة كلوية بدئية أو تالياً لداء جهاززي.

#### المتلازمة النفروزية مع ترسب بولي «لطيف»:

##### المتلازمة النفروزية ذات التبدل الأصغري

(لا يوجد آفة Nil Disease):

تعرف المتلازمة النفروزية ذات التبدل الأصغري minimal change nephrotic sy (MCNS) أيضاً باسم داء Nil أو النفروز الدهني. ويصاب بها حوالي 85-90% من الأطفال المصابين بالمتلازمة النفروزية. تحدث عادة بشكل بدء مفاجئ للمتلازمة النفروزية بأعمار الطفولة 2-8 سنوات، مع نسبة الذكور/الإناث حوالي 1/2. عند البالغين، تكون MCNS مسئولة عن حوالي 15-20% من مرضى المتلازمة النفروزية مجهولة السبب. مع ميل نسبة الذكور/الإناث لأن تصبح أكثر مساواة. عندما يقارب الأطفال سن المراهقة وأوائل البلوغ، يتناقص حدوث الـ MCNS كسبب للمتلازمة النفروزية. وعند البالغين، يجب الانتباه دوماً إلى علاقة الـ MCNS مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وداء هودجكين.

تتضمن الموجودات المخبرية للـ MCNS عادة مظاهر المتلازمة النفروزية، مع ترسب بولي لطيف، ووظيفة كلوية طبيعية، ومستويات طبيعية للمتممة في المصل. نسيجياً، يكون المنظر بالمجهر الضوئي طبيعياً

يستجيب حوالي ثلث المرضى للمعالجة بالستيروئيدات القشرية مع هجوع مستمر ووظيفة كلوية جيدة على المدى الطويل. لكن الغالبية (إصابة أولئك المصابين بمتلازمة نفروزيية مستمرة) يتطور نحو القصور الكلوي المزمّن (50-55٪ خلال 10 سنوات). ويتبع حوالي 10-15٪ من المرضى سير طويل الأمد مع نكس وهجوع متكرر وبدء متأخر للقصور الكلوي. يحدث النكس لك FSGS لدى الكلبة المزروعة في حوالي 40-50٪ من المرضى.

قد تتطور المتلازمة النفروزيية والآفة النسيجية لك FSGS لدى مدمني الهيروئين ومرضى متلازمة عوز المناعة المكتسب. ويتبع هؤلاء المرضى عادة سيراً سريع الانحدار، مع الانتهاء بالقصور الكلوي بمرحلته الإنتهائية خلال أقل من سنة. هنالك نمط متغير من الـ FSGS يعرف باسم اعتلال الكبد الانخماصي collapsing وهو حديثة مستقلة تتميز بسيطرتها عند العرق الأسود ويحدث بيلة بروتينية كتلية. وتتطور بسرعة نسبياً نحو القصور الكلوي. وتكون ذات موجودات إمراضية مميزة. وبالرغم من أن اعتلال الكبد الانخماصي يشابه الآفة الكبية لدى مرضى الاعتلال الكلوي المرافق لمتلازمة نقص المناعة المكتسب، إلا أن المرضى لا يكونون ناقصي المناعة تجاه الإبتان ولا تشاهد تبدلات كيسية أنبوبية أو اشتعالات أنبوبية شبكية على الخزعة.

### اعتلال الكبد الغشائي:

يعتبر اعتلال الكبد الغشائي membranous Glomerulopathy (MGN) مسئولاً عن حوالي 25-30٪ من المتلازمة النفروزيية لدى البالغين. مع قمة حدوث عمرية في العقد الرابع والخامس. يكون الـ MGN بدئياً في 80-85٪ من المرضى. ولدى أولئك الذين يتجاوزون الستين من العمر. يكون الـ MGN مشعراً لوجود خبائة مستبطنة في حوالي 10-15٪. وتتضمن الأسباب الثانوية الأخرى كلاً من الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب الكبد. مع كون التهاب الكبد B أكثر شيوعاً في مرافقة الـ MGN من التهاب الكبد C (الجدول 27-7). تكون البيلة المدماة المجهرية دون أسطوانات كريات حمر موجودة لدى حوالي 50٪ من المرضى. ويظهر المجهر الضوئي تسماك العرى الشعرية مع تشكل «مسامير» spike على الغشاء القاعدي عند التلوين بالفضة (الشكل 27-9). يكون التكاثر الخلوي غائباً. وكثيراً ما تكون الدراسات الموضانية المناعية إيجابية لك IgG و C3 بنمط عنقودي ضمن العرى.

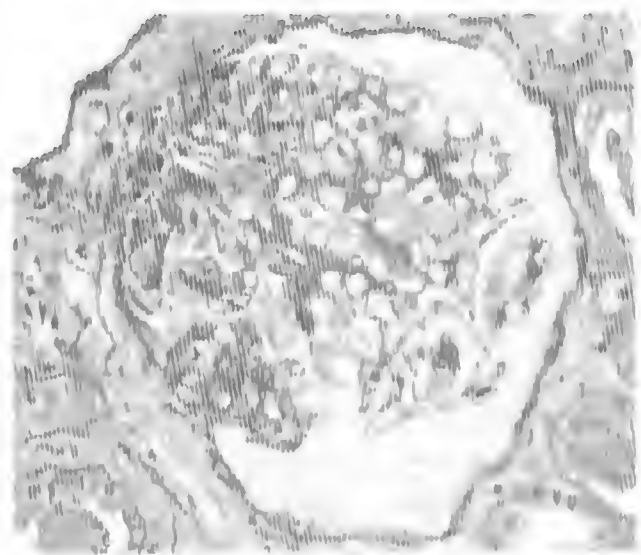
### الجدول 27-7. ميزات اعتلال الكبد الغشائي

|   |
|---|
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «لطيف»   |
| تسماك الغشاء القاعدي الكبي مع تشكل «مسامير»، وتوصعات عنقودية لك IgA والشممة، وتوصعات كثيفة إلكترونياً تحت ظهارة السببية |
| مجهول السبب   |
| ثانوي   |
| إبتانية التهاب الكبد الـ الإفرتجي   |
| تشوئية: سرطانة الرئة، المعدة، الثدي   |
| أورمية: الذهب، بينسيلامين، د. الكابتوبريل   |
| أفات وعائية كولاجينية. الذئبة الحمامية الجهازية، داء التسلع   |
| الاضطام المحتط  |

### الجدول 27-6: ميزات التصلب الكبي الشدي البؤري

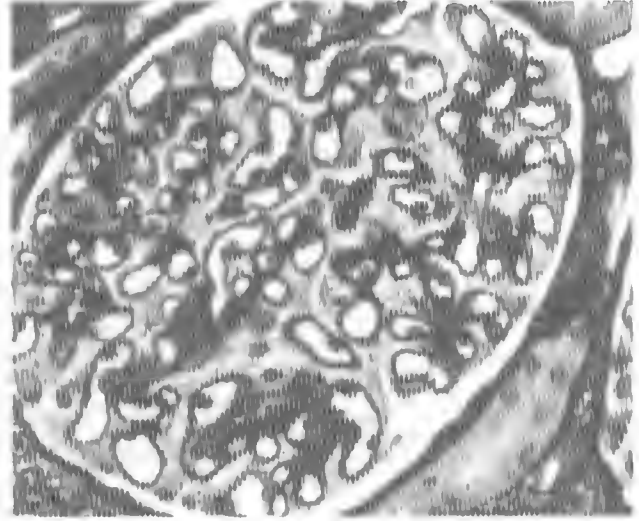
|  |
|--|
| بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «لطيف»                |
| انخماص بؤري شديد للعرى الشعرية وتصلب ميرانشيمي مع قطر لك هيالينة |
| السببية  |
| مجهول السبب  |
| التهاب الكبد والكلية «الانخماصي»                                 |
| ثانوي  |
| الهيروئين  |
| متلازمة عوز المناعة المكتسب AIDS                                 |
| اعتلال الكلبة القلبي   |

تكون مستويات المتممة في المصل طبيعية. وحالياً. تم إقحام عامل نفوذية كبية موجود في الدم في البيلة البروتينية لدى مرضى الـ FSGS. يظهر المجهر الضوئي انخماص بؤري وشدي في للعرى الشعرية وتصلب ميرانشيمي يترافق أحياناً مع ترشح الهياكل على حافة البؤرة التصلبية (الشكل 27-8). يكون التكاثر أو الارتشاح غائباً. وغالباً ما يكون هنالك تقيط أنبوبي خفيف بؤري مع تليف خلالي. وقد نجد أحياناً توضع بقعي لا نوعي للغلوبولين المناعي M و/أو المتممة C3 في مناطق التصلب الشدي. تكون التوضعات الكثيفة الكترونياً غائباً بشكل نموذجي في المجهر الإلكتروني. ويظهر مرضى FSGS المرتبط بمتلازمة عوز المناعة المكتسب توسعات كيسية أنبوبية مرافقة. بالمجهر الإلكتروني. تكون هيولى البطانة حاوية على كمية وافرة من الاشتعالات الأنبوبية الشبكية التي يبدو أن تشكل استجابة لارتفاع مستويات الإنترفيرون في المصل. وتشاهد مثل هذه البنى أيضاً لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية وحالات أخرى.



الشكل 27-8: كبة تظهر بؤرة تصلب وتوضع هياليني





الشكل 27-9: اعتلال كبي غشائي يظهر «سامير» على العرى الشعرية.

ويظهر المجهر الإلكتروني توضع كثيفة الكترونيًا تحت ظهارية مع وجود امتدادات للقشاء القاعدي مجاورة للتوضع مع غياب تام للزوائد القدية.

إن قاعدة الأثلث تستخدم في الـ MGN. حيث أن ثلث المرضى يظهر هجومًا عفويًا، والثلث الآخر يستمر بإنتاج بيلة بروتينية مع وظيفة كلوية ثابتة، ويتطور الثلث الثالث نحو القصور الكلوي بمراحله النهائية خلال 5-10 سنوات. وقد بقيت هذه القاعدة دون تغيير خلال العقود الثلاث الأخيرة بالرغم من التمييز الأبعد للإصابة والسيطرة الأفضل على ارتفاع الضغط واستخدام العوامل المنقصة من البيلة البروتينية. وما يزال علاج الاعتلال الكبي الغشائي مثيرًا للجدل. وتشير التحليلات المتعددة للدراسات التنبؤية الكبيرة المتعددة إلى أنه لا توجد ميزة لاستخدام الستيرويدات القشرية لوحدها كعلاج بدئية. كما أن التطور العفوي نحو الهجوع التام أو الجزئي لدى حوالي 40% من المرضى لا يبرر الاستخدام البروتيني للمعالجة السامة للخلايا لدى جميع مرضى الاعتلال الكبي الغشائي. لذلك يجب تقديم المعالجة السامة للخلايا إلى أولئك المرضى الذين يعتقد بكونهم ذوي خطورة عالية للتطور اعتماداً على عوامل سريرية مثل العمر والجنس الذكري والوظيفة الكلوية ووجود المتلازمة النفروزيّة والوجود النسيجي للأذية الأنبوبية الخلالية. ولدى هؤلاء المرضى، ينصح حديثاً بإعطاء الكلورامبوسيل أو السيكلوفوسفاميد مع الستيرويدات القشرية. وهناك بعض الدلائل الناجمة عن التحليلات المتعددة على التأثيرات المفيدة من استخدام العوامل السامة للخلايا في اعتلال الكلية الغشائي مجهول السبب.

### اعتلال الكلية السكري:

يعتبر اعتلال الكلية السكري هو السبب الوحيد الأكثر أهمية في الداء الكلوي نهائي المرحلة (ESRD) end-stage في الولايات المتحدة، ويكون مسئولاً عن حوالي 40% من جميع مرضى ESRD. وتبلغ نسبة حدوث الكمية للاعتلال الكلوي حوالي 30-50% في الداء السكري من النمط 1 وحوالي 20% في النمط 2، رغم أن بعض التوزيعات السكانية لمرضى الداء السكري من النمط 2 (مثلاً Pima Indians) تملك نسبة حدوث

أعلى للاعتلال الكلوي. إن أكثر من نصف مرضى الـ ESRD التالي للداء السكري يكونون مصابين بالداء السكري من النمط 2. وهناك معلومات متوفرة حديثاً تدعم وبقوة مفهوم أن اعتلال الكلية السكري هو نتيجة مباشرة لعمليات إعادة الترتيب الاستقلابي المشاهدة لدى المرضى السكريين وأن إعادة استقلاب السكريات لطبيعته يمكن أن يحمي من تطور الداء الكلوي. في مرضى الداء السكري الباكر، يمكن لبعض التبدلات الكيماوية الحيوية أن تؤدي إلى زيادة الرشح. مع ارتفاع GFR فوق المستوى الطبيعي بحوالي 20-30%.

يشكل اعتلال الكلية السكري متلازمة سريرية تتميز ببيلة البومينية مستمرة (<300 ملغ/24 ساعة)، مع انخفاض شديد في GFR، وارتفاع ضغط. يكون الاعتلال الكلوي نادراً خلال السنوات الخمس الأولى من الإصابة بالسكري، وتزداد نسبة حدوثه لتصل إلى القمة عند 15-20 سنة من بدء المرض. وتعتبر بيلة الألبومين المجهرية (>30 و<300 ملغ/يوم) منبئاً قوياً لتطور الاعتلال الكلوي السكري وبترافق مع زيادة نسبة الوفيات القلبية الوعائية. وبعد بدء بيلة الألبومين المجهرية، تتطور دوماً تقريباً البيلة البروتينية (<350 ملغ/دل) خلال السنوات الخمس التالية وتترافق مع زيادة نسبة خطورة حدوث أو زيادة سوء ارتفاع الضغط الشرياني وتناقص واضح ومتزايد في الوظيفة الكلوية. يصاب 50% من المرضى بالـ ESRD بعد 7-10 سنوات من بدء البيلة البروتينية. وتكون سرعة تطور الإصابة لدى مرضى البيلة البروتينية متغيرة بشكل واضح، لكن إذا لم يتم علاج الاعتلال الكلوي، يتناقص الـ GFR بمعدل 1 مل/د كل شهر. وتكون هنالك نسبة عالية من مرضى الداء السكري بالنمط 2 (مقارنة مع النمط 1) تكون مصابة بارتفاع ضغط مع بيلة بروتينية متواضعة عند مراجعتهم لأول مرة، مما يشير إلى وجود آفات أخرى قد تكون مسئولة عن الأذية الكلوية. يشاهد اعتلال الشبكية السكري عند أكثر من 90% من مرضى الداء السكري بالنمط 1، بالمقابل هنالك حوالي ثلث مرضى النمط 2 المصابين باعتلال كلوي لا توجد لديهم دلائل على الإصابة الشبكية. وبغض النظر، إن غياب الإصابة الشبكية و/أو القصور الكلوي دون بيلة بروتينية، و/أو وجود أسطوانات كريات حمر، و/أو مستويات منخفضة من المتممة يجب أن يدفع إلى البحث عن أسباب أخرى للداء الكلوي.

رغم أن التصلب الكبي العقيدي لـ Kimmelstiel-Wilson يشكل الآفة الكبية السكرية الكلاسيكية، إلا أنه يشاهد فقط لدى 15-20% من مرضى اعتلال الكلية السكري. ويتألف من تزايد عقيدي في المادة الهياينية والذي يؤدي إلى تمدد كتلي في المناطق الميزانشيمية المحيطة عبر توسع وتسمك العرى الشعرية. وتملك البؤر العقيدية توزيعاً بؤرياً وشديفاً. ويعتبر التصلب الكبي المنتشر هو الآفة الأكثر شيوعاً، وهي زيادة فريدة في المزيج الميزانشيمي (الشكل 27-10). ويكون التصلب الشرياني الهيايني الذي يصيب كلاً من الشريان الصادر والوارد، بالإضافة إلى الضمور والتليف الأنبوبي الخلالي، مصاحباً لكل من الشكل العقيدي والمنتشر للتصلب الكبي السكري. تتضمن الآفات الرشحية insudative (قطيرات محفظة وأغشية ليفية) قطيرات صغيرة محبة للحمض على الجوانب الجداري من محفظة بومان أو السطح الداخلي للعرى الشعرية. بالترتيب). ويعتبر وجود التوضع الخطية للـ IgG على جدران الشعرية، بالإضافة إلى التوضع البؤرية الشدية للـ IgM وC3 غير نوعية.

تتضمن التدخلات العلاجية الرئيسية في اعتلال الكلية السكري كلاً من السيطرة الفعالة على سكر الدم، والمعالجة الخافضة لضغط الدم، وحصر الوارد من البروتينات الغذائية. تؤدي السيطرة المحكمة

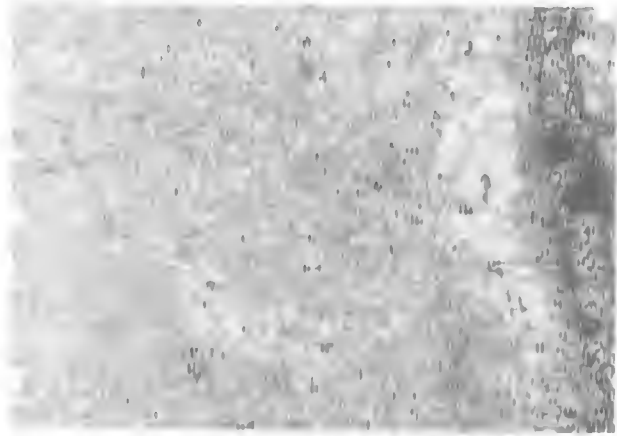


50-60% من الحالات، مع كون الـ 40-50% المتبقية تملك إما نقي طبيعي أو زيادة خفيفة في الكريات المصورية والحد الأدنى من زيادة نظائر البروتينات في الدم أو كونها طبيعية.

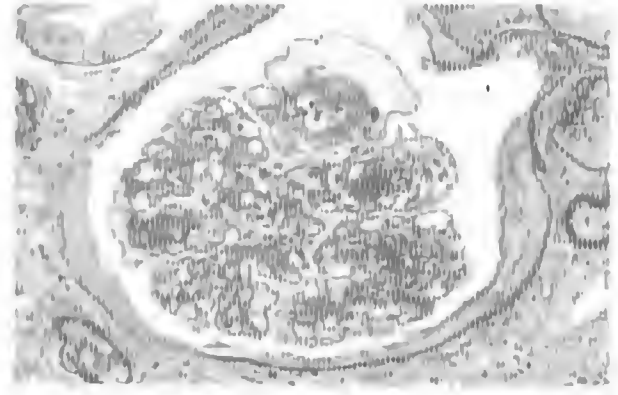
إن الموجودات المميزة بالمجهر الضوئي هي التصلب الكبي العقيدي المشابه للتصلب العقيدي السكري و يتأكد تشخيص الـ LCDD بالتوضعات الخطية للسلاسل الخفيفة أحادية النسيلة ( $\epsilon/\epsilon$  بنسبة 1/4) على طول الأغشية القاعدية الأنبوبية والكبية.

يمكن تصنيف الداء النشواني الجهازى إلى أربع أنماط حسب التركيب الكيماوي للتوضعات الليفية، والذي يتوافق مع أنماط سريرية تسمى بدئية وثانوية ووراثية ومرتبطة بالتحال. يعتبر النمط البدئي أو AL (الذي يشق من السلسلة الخفيفة) هو النمط الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة. في حين يتطور النمط الثانوي بعد آفة إنتانية أو التهابية مزمنة. ويكون مؤلفاً من البروتينات ٨٨. هنالك العديد من الأشكال الموروثة بصفة جسمية قاهرة. والتي يكون أكثرها شيوعاً هو ما يسمى اعتلال الكلية العديد العائلي بالداء النشواني مع اشتقاق الداء النشواني من transthyretin. يحدث الشكل الرابع في مرضى التحال الدموي المزمن، ويكون الليف النشواني هو الغلوبولين المجهرى بيتا-2. إن حوالي 80% من مرضى النمط AL أو AA للداء النشواني تحدث لديهم إصابة كلوية. وتكون المتلازمة النفروزيية هي العرض البدئي في 80-85% من مرضى الداء النشواني الثانوي وفي حوالي 15-20% من مرضى الداء البدئي ونادرة في الداء النشواني العائلي. ويكون القصور الكلوي موجوداً لدى 40-50% عند التشخيص. يكون معدل البقاء الوسطي هو حوالي السنتين. مع كون القصور القلبي هو أشيع سبب للوفاة.

لا توجد اختبارات كيماوية حيوية يمكن الاعتماد عليها في التشخيص، ويجب الحصول على التشخيص النهائي من الخزعة النسيجية. وتكون الرشافة بالإبرة الرفيعة لشحم البطن إيجابية للداء النشواني لدى مرضى النمط البدئي أو الثانوي لكنها تكون نادرة لدى مرضى الداء النشواني المرتبط بالتحال. وغالباً ما تكون هنالك ضرورة لخزعة كلية من أجل وضع التشخيص النهائي واستبعاد جميع الآفات الأخرى، يبدو النشواني (نظير النشاء) بالمجهر الضوئي إيجابى للتلوين بأحمر الكونفو وكاسر مضاعف لضوء أخضر التفاح. ويكون ليفياً بالمجهر الإلكتروني (الشكل 27-11). لا توجد معالجة نوعية للداء النشواني. ولدى مرضى الداء النشواني البدئي وورم النقي العديد. يمكن



الشكل 27-11: صورة بالمجهر الإلكتروني تظهر الألياف غير المتفرعة المميزة لداء النشواني.



الشكل 27-10: كبة مع زيادة منتشرة بالمزيج الميزانشيمي وتوسعات بشكل أم دم في العرى الشعرية نموذجية لاعتلال الكلية السكري

على غلوكوز الدم إلى منع حدوث آفات الأوعية الصغيرة السكرية في حيوانات التجربة، وتتراكم الأدلة على أن سكر الدم السوي عند الناس المصابين بالداء السكري باكراً يملك نفس التأثيرات. وتؤدي السيطرة الجيدة على ارتفاع ضغط الدم إلى إبطاء معدل التناقص في GFR. تملك مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ACE تأثيراً معاكساً لليلة البروتينية واضحاً وتستخدم لدى المرضى المصابين باعتلال كلية سكري مخفي أو صريح أو مرضى بيلة الألبومين المجهرية، حتى لو كانوا ذوي ضغط سوي.

#### اضطرابات بروتينات الدم والداء النشواني:

يعتبر الورم النقوي العديد multiple myeloma (راجع الفصل 50)، أكثر حالات اضطرابات بروتينات الدم شيوعاً، ويترافق مع اعتلال كلية أسطواناني بالسلسلة الخفيفة light chain cast nephropathy (LCCN)، والذي كان يسمى سابقاً «الكلية النقية». وداء توضعات الغلوبولينات المناعية أحادي النسيلة monoclonal immunoglobulin deposition disease (MIDD)، والداء النشواني amyloidosis. إن LCCN وداء التوضعات ذو السلسلة الخفيفة light chain deposition disease (LCDD) يحدثان معاً في 10-15% من الوقت، في حين أن الداء النشواني يحدث لوحده. ويكون حوالي 50% من مرضى الورم النقوي العديد مصابين بالقصور الكلوي عند مراجعتهم الأولى.

يتظاهر مرضى LCCN عادة ببيلة بروتينية مع قصور كلوي وقد يحدث تطور سريع نحو ESRD بالرغم من الإنتاج الثابت للبروتينات وإطراحها. يتميز الـ LCCN بأسطوانات أنبوبية قاصية كبيرة وغالباً ما تكون مكسورة وتحاط بخلايا عملاقة متعددة النويات. وتتألف الأسطوانات بشكل رئيسي من السلاسل الخفيفة وبروتين Tamm-Horsfall.

إن الـ MIDD يتضمن LCDD، وداء السلاسل الخفيفة والثقيلة المختلط، وداء السلاسل الثقيلة. ويشكل الـ MIDD اعتلالاً أحادي النسيلة لغاماً ويتميز بتوضعات الغلوبولينات المناعية في الكليتين وأعضاء حيوية أخرى في الجسم (الكبد، القلب، الأعصاب المحيطة). وتكون السلاسل الخفيفة أحادية النسيلة مسيطرة، مع كون LCDD مستوياً عن 85-90% من جميع حالات MIDD. تكون البيلة البروتينية موجودة في 85-90% من الحالات عند المراجعة الأولى. كما يتظاهر معظم المرضى أيضاً بعدم الكفاية الكلوية. ويكون التطور السريع نحو القصور الكلوي هو السير الطبيعي. يكون الـ MIDD ثانوياً للورم النقوي في

لمعالجة الورم النقوي أن تبطل من تطور الداء النشواني. كما تركز معالجة الداء النشواني AA على تصحيح الداء الالتهابي المستبطن. يستخدم الكولشيسين لدى مرضى الداء النشواني التالي لحمى البحر الأبيض المتوسط العائلية.

### المتلازمة النفروزية مع ترسب بولي «فعال»:

يتظاهر المرضى عادة بتظاهرات المتلازمة النفروزية وتظهر لديهم بيلة مدماء مجهرية مع كريات حمراء ذات أشكال شاذة مع أو بدون أسطوانات كريات حمراء. أحياناً، تكون الشكوى المسيطرة عند القدم مرتبطة بالمتلازمة الكلوية الحادة ويظهر فيما بعد لدى المريض بيلة بروتينية ذات مجال نفروزي. هنالك العديد من الآفات الكبية التي يمكن أخذها بعين الاعتبار، بما فيها MPGN، والتهاب الكلية الذأبي، وفرغرية هينوخ شونلاين، وEMC.

### اعتلال الكبد الغشائي التكاثري:

قد يكون اعتلال الكبد الغشائي التكاثري membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) مجهول السبب أو مرتبط بعدد من الآفات الأخرى (الجدول 8-27). ويعتبر MPGN مجهول السبب مرض الأشخاص اليافعين، مع تشخيص معظم الحالات لدى أولئك الذين يكونون بين أعمار 5-30 سنة. وبشكل عام، يكون الـ MPGN مسئولاً عن 10-15% من جميع حالات المتلازمة النفروزية مجهولة السبب. تكون التظاهرات السريرية متغيرة، حيث يراجع حوالي 50% بمتلازمة نفروزية، و25-30% ببيلة بروتينية لا عرضية، و15-20% بمتلازمة كلوية حادة. تكون البيلة المدماء والبيلة البروتينية المتزامنة موجودة لدى جميع المرضى تقريباً. وتتناقص مستويات المتممة C3 في المصل لدى أكثر من 70% من المرضى عند بدء الإصابة ولدى جميع المرضى تقريباً في مرحلة ما من سير المرض (راجع الجدول 27-3). ويكون وجود العامل الكلوي C3 حدثاً مرافقاً أكثر منه سبباً للـ MPGN. ولا يبدو أن وجوده يغير من الإنذار.

#### الجدول 8-27. ميزات اعتلال الكبد الغشائي التكاثري

| بيلة مبروتينية ذات مجال نفروزي مع ترسب بولي «فعال»<br>مجهول السبب |
|---|
| استعداداً هزلاً خلوي ميزانثيمية ذات مناطق حمراء شعيرية            |
| النمط II هزلاً خلوي ميزانثيمية مع توضعات شبيكة على أعضاء          |
| القاعدي النقي   |
| النمط III - توضعات شبيكة  |
| تدللات النمط I مع توضعات تحت ظهيرة                                |
| تدللات ومعلبة نقي النمط I أو النمط II                             |
| مقارنات مع أمراض أخرى   |
| التهاب الكبد B و C  |
| التهاب الكبد الحاد المزمن   |
| داء الغلوبولين القوي المحتفظ الأساسي                              |
| داء الكلى المزمن  |
| الحثل البروتيني الخرمي (النمط II)                                 |

يتميز MPGN بتسكك العرى الشعرية مع تضاعف الغشاء القاعدي وقرط الخلوية الميزانثيمية. وغالباً ما يكون هنالك اشتداد قصيصي هنالك العديد من الأنماط الفرعية. يتظاهر النمط I من الـ MPGN بتوضعات تحت ظهيرة مع أغشية قاعدية ذات بنية مضاعفة (راجع الشكل 27-1). وتشاهد مكونات المتممة مع أو بدون الغلوبولينات المناعية بنمط حبيبي على طول العرى الشعرية لوحدها أو مع إصابة ميزانثيمية. ويظهر النمط II (داء التوضعات الكثيفة) تبديلاً كاملاً لكامل شدقات الـ GBM بمادة كثيفة الكترونيًا بشكل شديد، مما يؤدي إلى توسع واضح في الـ GBM. ويظهر الومضان المناعي توضعات خطية للـ C3 في العرى الشعرية تترافق أحياناً مع توضعات حلقية ميزانثيمية. هنالك العديد من المتغيرات الشكلية المختلفة للنمط I من الـ MPGN تسمى النمط III من الـ MPGN.

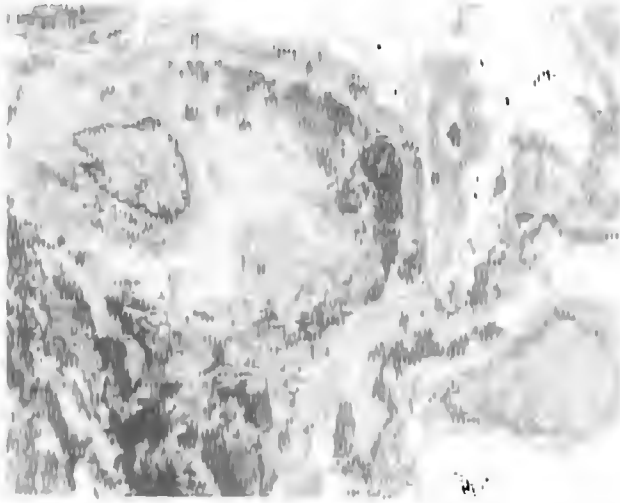
يعتبر الـ MPGN مرضاً بطيئاً لكنه متدرج، مع انتهاء حوالي 50-60% من المرضى بقصور كلوي مزمن في نهاية 10 سنوات. وتتضمن مشعرات الإنذار السيئ كلاً من وجود المتلازمة النفروزية و/أو ارتفاع الضغط و/أو آزوتيمية الدم و/أو الداء الأنوبي الخلالي و/أو تشكل الأهلة عند التشخيص. نادراً ما يحدث هجوع عضوي للبيلة البروتينية لكنه لا يؤثر عادة على النتائج على المدى الطويل. ولا توجد خطة علاجية تعتبر فعالة في تدبير الـ MPGN حتى الآن.

ينكس النمط II من الـ MPGN لدى 100% من مرضى زراعة الكلية عملياً، لكن النكس يكون أقل شيوعاً في النمط I من الـ MPGN (حوالي 25%). ونادراً ما يكون للنكس تأثير على النتائج على المدى الطويل، رغم أن ذلك قد يتغير مع زيادة بقيا الطعم.

### آفة الغلوبولين القوي المختلطة البديئة:

تتألف الغلوبولينات القوية المختلطة من العامل الرثواني IgM أحادي النسيلة وIgG متعددة النسيلة وينتج داء الغلوبولينات القوية المختلطة البديئي essential mixed cryoglobulinemia (EMC). يحدث الـ EMC عادة في أواسط العمر، ويصيب النساء بتواتر أعلى قليلاً من الرجال. ويتظاهر بالفرغرية والحمى وظاهرة رينو والألم المفصلي والضعف. تشاهد التظاهرات الكلوية في 40-50% من المرضى وتتراوح من بيلة بروتينية و/أو بيلة مدماء إلى المتلازمة الكلوية الحادة. ويكون معظم المرضى مصابين بنقص المتممة في الدم. مع انخفاض في مكونات المتممة الباكراة مثل C4 وبقاء مستويات C3 طبيعية (راجع الجدول 27-3). لذلك، يكون وجود فرغرية واضحة لدى مريض مصاب ببيلة بروتينية وبيلة مدماء مع مشعرات عالية للعامل الرثواني مع أو بدون ارتفاع مستويات C4 مشعرات قوية لتشخيص EMC. ويكون MPGN مع خثرات هيالينية داخل اللمعة مميزاً للـ EMC. وتكون IgG وIgA وC3 عادة موجودة في المناطق تحت البطانية. وفي الميزانثيم والخثرات.

إن حوالي 50% من مرضى EMC يكونون مصابين بالتهاب الكبد C. ويمكن أن نجد كلاً من أضرار التهاب الكبد بالحمة C ومستضدات نواة التهاب الكبد بالحمة C وRNA لالتهاب الكبد C ضمن الغلوبولينات القوية والتوضعات الكلوية ويمكن لمعالجة التهاب الكبد C بالإنترفيرون ألفا أن تؤثر بشكل إيجابي على الآفات الكبية. وتكون نسبة البقايا الكلية للمرضى المصابين بتظاهرات كلوية حوالي 75%. إلا أن مرضى القصور الكلوي أو المتلازمة الكلوية الحادة يتطورون عادة نحو القصور الكلوي نهائي المرحلة. ويمكن أن يؤدي فصد البلازما بغرض تقليل المساهمات



الشكل 27-12: مظهر بالمجهر الإلكتروني من مريض ذئبة حمامية جهازية مع توضعات تحت بطانية كتلية. وتوضعات تحت ظهارية خفيفة وتوضعات ميزانثيمية

أكثر انتشاراً للآفة الكلوية و قد أشارت عدة دراسات طويلة الأمد لمرضى GN التكاثري المنتشر (النمط IV) ومرض GN التكاثري اليؤري الشديد إلى أن إضافة الأدوية السامة للخلايا إلى خطة البريدنيزون يمكن أن تقدم حفاظاً طويلاً الأمد أفضل للوظيفة الكلوية. وقد تحسن نتاج المرضى المصابين بالتهاب الكلية الذأبي حتى من النمط IV بشكل كبير خلال الـ 25 سنة الأخيرة. بحيث أصبح معدل البقاء الكلوية حالياً حوالي 85-90٪ لفترة 10 سنوات.

يمكن لمرضى الذئبة أن يتحملوا التحال الدموي مثل مرضى القصور الكلوي غير الذأبي. وفي الواقع، ولأسباب غير واضحة حتى الآن، يمكن لمرضى الذئبة الذين يوضعون على تحال دموي بشكل مزمن أن يلاحظوا تحسناً ملحوظاً في التظاهرات الأخرى للذئبة. يمكن أيضاً تحمل عملية زرع الكلية، مع كون نسبة نكس GN الذأبي نادرة نسبياً.

### فرقري هينوخ - شونلاين:

تشاهد فرقري هينوخ - شونلاين غالباً لدى الأطفال (الصبيان أكثر من البنات) وتتميز بأفات فرقري على الإليتين والساقين. مع ألم بطني

القرية الجائلة في الدوران إلى تحسين إنذار مرضى الآفة الكلوية الشديدة. إلا أن النكس يبقى شائعاً بعد إيقاف المعالجة.

## التهاب الكبد والكلية في الذئبة

### الحمامية الجهازية:

تشكل الذئبة الحمامية الجهازية في الأصل مرضاً يصيب النسوة بأعمار صغيرة. لكنه يمكن أن يصيب كلا الجنسين في أي عمر (الفصل 80). ويعتبر هذا الداء مستولاً عن 5-10٪ من مرضى المتلازمة النفروزية. ويمكن لهذه المتلازمة أن تشكل التظاهرات السريرية الأولى في مريض مصاب بالذئبة دون أية تظاهرات جهازية أخرى. ويدخل التهاب الكلية الذأبي ضمن التشخيص التفريقي لالتهاب الكبد والكلية ناقص المتعمة مثل أي من متلازمات الداء الكبي الأخرى (الجدول 27-3). ويقوم التشخيص على دلائل مصلية لإنتاج أضداد النوى بوجود التهاب متعدد الأعضاء. وتكون الدلائل السريرية للداء الكلوي موجودة في حوالي 85-90٪ من مرضى الذئبة الحمامية الجهازية. وتتراوح من تبدلات صغرى إلى التهاب كبد وكلية مشكل للأهلة. وفي الواقع يظهر جميع المرضى مصابين بأذية كلوية إذا تم إجراء خزعة كلية. وتكون المتلازمة النفروزية مع تثفل فعال هي الأكثر شيوعاً. كما أن 10-15٪ من المرضى يكون لديهم آزوتيمية الدم. تكون مستويات المتعمة في المصل منخفضة عادة خلال فترات الداء الكلوي الفعال. ويتظاهر عدد قليل من المرضى بالـ RPGN.

تتعلق التظاهرات السريرية وشدة الآفة الكلوية عادة مع الأمراض النسيجية المستبطنة. ويتم تصنيفها أفضل ما يمكن باستخدام مخطط منظمة الصحة العالمية (الجدول 27-9). وفي الأصل يمكن تقسيم هذه الأصناف إلى التهاب كبد وكلية تكاثري (الأنماط II وIII وIV) أو غشائي (V)، مع كون زيادة التكاثر مرافقة لسوء الإنذار. ويكون هنالك العديد من الغلوبولينات المناعية والمكونات المختلفة للمتعمة موجودة دوماً (على الأغلب) ضمن الكبد ويمكن أن تصيب جميع مستويات GBM بالإضافة إلى الميزانثيم (الشكل 27-12). ويقترح أن وجود وكمية التوضعات تحت البطانية المشاهدة بالمجهر الإلكتروني يمكن أن تكون مشعرات جيدة لتطور الآفة.

لا يحتاج مرضى النمط I وII لمعالجة موجهة نحو الآفات الكلوية. ويتم تدبير مرضى النمط III من الآفات الكبية عادة بأقل جرعة ممكنة من الستيروئيدات القشرية ويراقبون بشكل جيد لكشف التطور إلى شكل

الجدول 27-9: التصنيف النسيجي والتظاهرات السريرية والإنذار في التهاب الكلية بالذئبة الحمامية الجهازية

| النمط النسيجي | تصنيف WHO | التكرار (%) <sup>(1)</sup> | البيلة البروتينية (%) | المتلازمة النفروزية (%) <sup>(2)</sup> | آزوتيمية الدم (%) <sup>(3)</sup> |
|---------------|-----------|----------------------------|-----------------------|--|----------------------------------|
| طبيعي         | I         | >5                         |                       |  |                                  |
| ميزانثيمي     | II        | 15                         | 70                    | 0                                      | حوالي 10                         |
| تكاثري موضعي  | III       | 20                         | 100                   | 15                                     | 20                               |
| تكاثري منتشر  | IV        | 50                         | 100                   | حوالي 90                               | 75                               |
| غشائي         | V         | 15                         | 100                   | حوالي 90                               | 20                               |

(1) نسبة مرضى الذئبة الحمامية الجهازية الذين يظهرون هذه الآفة بالخزعة الكلوية

(2) بيلة بروتينية تتجاوز 3 غ/24 ساعة

(3) كرياتينين المصل يتجاوز 1.2 ملغ/دل، أو بولة آزوتيمية دموية تتجاوز 25 ملغ/دل

السكري، أو الداء النشواني. وفي النهاية، يجب ملاحظة أن البيلة البروتينية الخفيفة يمكن أن ترافق مرضاً حموياً، أو قصور قلب احتقاني، أو آفات إنتانية.

تشكل البيلة المدماة اللاعرضية تظاهرة بدئية لعدد من الآفات الكبية النوعية مثل IgAN، التهاب الكلية الوراثي، متلازمة الفشاء القاعدي الرقيق. البيلة المدماة الناكسة السليمة، كما يمكن للبيلة المدماة أن تشكل مظهراً باكراً مكتشف صدفة لآفة كلية أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية أو GN بعد الإنتان.

### اعتلال الكلية بالـ IgA (داء برغر):

يتميز اعتلال الكلية بالـ IgA (IgA nephropathy) بتوضعات ميزاناشيمية للـ IgA (الشكل 27-13). ويكون مسئولاً عن 40-50% من مرضى البيلة المدماة غير العرضية وهو السبب الأكثر شيوعاً للداء الكبي البدئي في جميع أنحاء العالم. عادة لا يكون الـ IgAN مختفياً خلال فحص روتيني للبول، مما يشير إلى بيلة مدماة لا عرضية. ويتظاهر المريض العرضي عادة ببيلة مدماة واضحة بعد مرضى حموي، مع كون الرجال يصابون بـ 2-3 أضعاف أكثر من النساء. وتكون إصابة البيض أكثر شيوعاً بكثير من السود، ومعظم المرضى يكونون بين عمري 15 و35 سنة. وعادة تبقى هنالك بيلة مدماة مجهرية مستمرة بعد زوال البيلة المدماة العيانية. ويكثر وجود بيلة بروتينية خفيفة أقل من 1 غ/يوم. في حين تشاهد البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي لدى 10-45% من المرضى. وتكون مستويات المتممة في المصل طبيعية.

تتراوح التبدلات بالمجهر الضوئي من كبة طبيعية (الدرجة I) إلى فرط خلوية ميزاناشيمي (الدرجة II)، إلى مجموعة مختلطة من الشذوذات تتضمن التصلب الشدي وتتشكل الأهلة والضمور الأنبوبي والتليف الخلالي (الدرجة III). يعتبر وجود توضعات ميزاناشيمية من

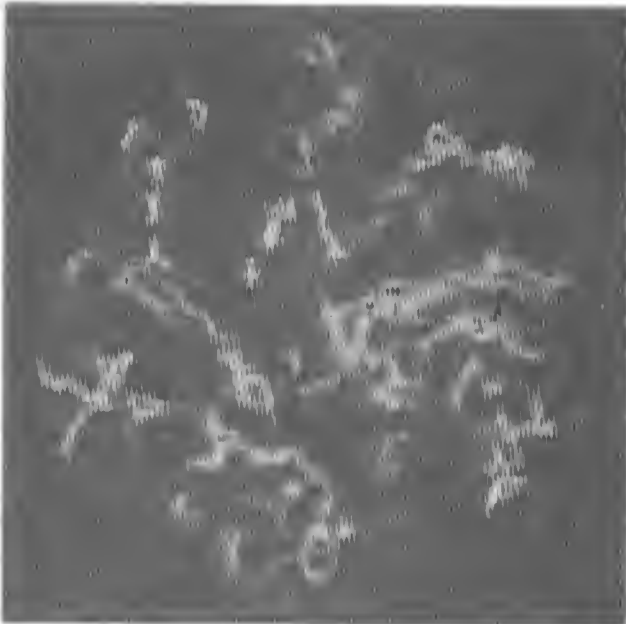
نوبي، وألم مفصلي، وحمى، ودعث، وبيلة بروتينية (غالباً ضمن المجال النفروزي) مع بيلة مدماة وأسطوانات كريات حمراء. ولا تنخفض مستويات C3 في المصل.

تظهر الكسب درجات مختلفة من فرط الخلوية الميزاناشيمية، ويتناقص الإنذار مع زيادة التكاثر. وفي حالات نادرة، يحدث تشكّل الأهلة الغزير مترافقاً مع تطور سريع نحو القصور الكلوي. ويكون وجود الغلوبولين المناعي IgA والمتممة C3 في الميزاناشيم مسيطراً. مع وجود العديد من التوضعات الميزاناشيمية الكثيفة الكترونياً التي تظهر بالمجهر الإلكتروني. يظهر الجلد في منطقة الآفات والمنطقة الخالية من الآفات توضعات IgA وC3 في الشعيرات الجلدية. مع IgA خطي عند الاتصال البشري الأدي في 15-20% من الحالات.

تعمل فرغرية هينوخ شونلاين نحو السير السليم البطيء المحدد ذاتياً للهجوم والنكس، وتخفي عادة بعد أشهر قليلة أو سنوات. ويشفى أكثر من نصف المرضى بشكل كامل من إصابتهم الكلوية، لكن يتطور حوالي 10% نحو ESRD. ويشير وجود المتلازمة النفروزية المستمرة أو المتلازمة الكلوية الحادة عند البدء أو العمر المتقدم إلى إنذار سيء. وتبقى المعالجة غير مثبتة للتظاهرات الكلوية في فرغرية هينوخ شونلاين. رغم أن المرضى الذين يتميزون بتشكّل أهلة مضطرب يجب أن يتم علاجهم بشكل هجومي. ويبقى النكس غير شائع لدى مرضى زرع الكلية.

### الشذوذات البولية اللاعرضية:

هنالك العديد من الآفات الكلوية يمكن أن تتظاهر بشكل بيلة بروتينية معزولة أو بيلة مدماة مع أو بدون بيلة بروتينية (الجدول 27-10). وتشكّل البيلة البروتينية المعزولة دون بيلة مدماة عادة حدثاً عرضياً لدى مرضى لا عرضيين. ويظهر هؤلاء المرضى عادة أقل من 2 غ من البروتين يومياً مع تنفّل بولي لطيف وتكون الوظيفة البولية طبيعية لديهم. وتكون البيلة البروتينية عند 60% من هؤلاء المرضى انتصابية، حيث تغيب عند الاستلقاء وتعود لتظهر عند الوقوف. وتكون النتيجة طويلة الأمد للبيلة البروتينية المعزولة (انتصابية أو لا علاقة لها بالوضع) معنّاة، حيث تظهر الغالبية العظمى من المرضى تراجعاً ثابتاً في إطراح البروتين. لكن، عند بعض المرضى، تشكّل هذه الحالة تظاهرة باكراً لآفة كلية أكثر جدية مثل الاعتلال الكبي الفشائي. اعتلال الكية بالـ IgA (IgAN)، التصلب الكبي البؤري، اعتلال الكلية



الشكل 27-13: ومضان مناعي يظهر توزعاً ميزاناشيمياً للغلوبولين المناعي A.

#### الجدول 27-10: الشذوذات البولية اللاعرضية

|  |
|--|
| بيلة بروتينية معزولة                           |
| بيلة بروتينية دون بيلة مدماة                   |
| بيلة بروتينية انتصابية                         |
| بيلة مدماة معزولة (مع أو بدون بيلة بروتينية)   |
| اعتلال الكلية بالغلوبولين المناعي A (داء برغر) |
| التهاب الكلية الوراثي                          |
| متلازمة ألبورت                                 |
| داء الفشاء القاعدي الرقيق                      |
| البيلة المدماة الناكسة السليمة                 |

الحول 27-11: الاسباب الشائعة لليلة المدامة حسب العمر والجنس

|                                  |
|----------------------------------|
| عمر 18-20 سنة                    |
| التهاب الكبي والكبي              |
| انتان السبل البولي               |
| شذوذات ولاءية في السبل البولي    |
| عمر 20-30 سنة                    |
| انتان السبل البولي (اناث > ذكور) |
| حصيات                            |
| سرطان مثانة                      |
| عمر 40-60 سنة                    |
| انتان السبل البولي (اناث > ذكور) |
| سرطان مثانة                      |
| حصيات                            |
| عمر > 60 سنة (ذكور)              |
| الضخامة المونية السلية           |
| سرطان المثانة                    |
| انتان السبل البولي               |
| عمر < 60 سنة (اناث)              |
| انتان السبل البولي               |
| سرطان المثانة                    |

27-11 لائحة بالاسباب الشائعة لليلة المدامة. ويعتبر فرط كالسيوم البول سبباً شائعاً لليلة المدامة المجهريه والعيانية لدى الأطفال. وتشير بعض الدراسات الحديثة إلى أن البالغين يملكون نفس النتائج من فرط كالسيوم البول وفرط بولات البول. تشخص اليلة المدامة الناكسة السلية لدى مرضى مصابين بيلة مدامة لا عرضية عند استبعاد الاحتمالات الأخرى. وتكون الخزعة الكلوية طبيعية أساساً. ويعتبر الإنذار بشكل عام ممتاز. مع حدوث الهجوع التام بعد خمس سنوات لدى 50% من المرضى. وتطور القليل فقط نحو تفاقم الوظيفة الكلوية.

## أفاق مس تقبيلية

يشكل اعتلال الكلية السكري السبب الأكثر شيوعاً لأفة الكبية والمرضى الكلوي المتقدم وهناك الكثير من الجهد يبذل من أجل كشف المرضى ذو الخطورة العالية للإصابة باعتلال الكلية السكري باستخدام مشعرات وراثية إضافة إلى المشعرات الأخرى. بالإضافة إلى ذلك. هناك العديد من الوسائط تستخدم حالياً لمعالجة المرضى المصابين باعتلال الكلية السكري. في النهاية. تملك الجهود لتحقيق سيطرة أفضل على سكر الدم تأثيراً واضحاً في مع تطور اعتلال الكلية السكري. إن مشاركة ما سبق تملك تأثيراً كبيراً في العقد القادم أو ما شابه. لقد حدثت تطورات رئيسية نحو فهم الآليات الكيميائية الحيوية والخلوية والجزيئية لأفات المختلفة التي تسبب الأذية للكب واليلة البروتينية. وبسبب هذه التطورات. يمكن للوسائط العلاجية أن توجه نحو التعامل مع هذه المعطيات الإراضية.

الـ IgA مشخصاً لهذا المرض (راجع الشكل 27-13). كما نجد لدى بعض المرضى أيضاً توضعات ميزاناشيمية لـ IgG و C3. يتطور القصور الكلوي التدريجي لدى 40-50% من المرضى بعد 20 سنة. ويظهر لدى البعض تطور أكثر سرعة. مع حدوث القصور الكلوي خلال أقل من 4 سنوات. تتضمن مشعرات الإنذار السيئ كلاً من البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي. ارتفاع الضغط. التبدلات عالية الدرجة على الخزعة الكلوية. لا توجد حتى الآن معالجة فعالة. ويحدث نكس توضعات IgA الميزاناشيمية بشكل متكرر في الكلية المزروعة لكن مع حد أدنى من التأثيرات طويلة الأمد على الوظيفة.

## التهاب الكلية الوراثي (متلازمة ألبرت):

يتظاهر التهاب الكلية الوراثي hereditary nephritis عادة في الطفولة ببيلة مدامة مجهريه. مع أو بدون بيلة مدامة عيانية متقطعة. وأحياناً تحدث بيلة بروتينية خفيفة. لكن المتلازمة النفروزية تكون نادرة. يبدأ الصمم الحسي العصبي sensorineural deafness بالظهور بعد عمر الـ 15 سنة لدى حوالي 50% من المرضى. وقد تظهر القصة العائلية أي من العديد من الأنماط الأخرى. رغم أن 80% من الأسلاف يظهرون بعض الوراثة المرتبطة بالجنس. وأكثر من نصف هؤلاء تنتج الإصابة لديهم عن طفرة في COL4A4. وهي مورثة تتوضع على Xq22 وتعطي شيفرة السلسلة ألفا 5 من الكولاجين بالنمط IV. يصاب الصبيان عادة بشكل أكثر تكراراً من البنات وغالباً ما يتطور القصور الكلوي في عمر 30. يظهر المجر الضوئي خلايا رغوية خلالية غير نوعية. ويكون الومضان المناعي سلبياً للغلوبولينات المناعية والمنعمة. وتتضمن الشذوذات المشخصة بالفحص بالبنية الفائقة ultrastructural كلاً من مناطق متبدلة من العرى الشعرية المسمكة والمترفقة مع تسطح وانسحاق الـ GBM. لا توجد معالجة فعالة حتى الآن. وقد تبين أن الـ GBM لدى مرضى متلازمة ألبرت لا يتفاعل مع الأضداد الموجهة ضده. مما يشير إلى نص مستضدات معينة ضمنه. لذلك. بالرغم من أن متلازمة ألبرت لا تنكس لدى مرضى زرع الكلية. إلا أن الطعوم الفيرية يمكن أن تطور GN بأضداد موجهة نحو GBM بسبب وجود مستضدات GBM لذلك يصاب المستقبل بنقص تحمل مناعي.

## داء الغشاء القاعدي الرقيق:

يشكل داء الغشاء القاعدي الرقيق thin basement membranc disease اعتلال كبي وراثي مسيطر بالغشاء القاعدي. وتتجم بعض الحالات عن طفرة في مورثة COL4A4 عند الموضع 2q35q37. يتظاهر المرض عادة ببيلة مدامة مجهريه دون بيلة بروتينية لدى بالغ شاب لا عرضي. يكون الفحص بالمجهر الضوئي والومضان المناعي طبيعياً. في حين أن الفحص بالبنية الفائقة يظهر الـ GBM المترقق بشكل واضح. الإنذار ممتاز. رغم أن القليل من الأقارب يمكن أن تتطور الإصابة لديه نحو القصور الكلوي.

## البيلة المدامة الناكسة السليمة:

تكون الغالبية العظمى من هؤلاء المرضى بالغين صفار تظهر لديهم بيلة مدامة مجهريه أثناء إجراء فحص بول روتيني أو تظهر لديهم بيلة مدامة عيانية مراهقة لأفة حموية أو جهد أو تمنيع. وتظهر في الجدول

## الآفات خارج الكلية الرئيسية

### المظاهر السريرية:

تتضمن التظاهرات السريرية الرئيسية لـ AIN تطور القصور الكلوي الحاد. ويظهر لدى العديد من المرضى تظاهرات سريرية لتفاعل فرط الحساسية مع بعض المشاركة مع الحمى والاندفاعات الجلدية وكثرة الحمضات eosinophilia المحيطي والألم المفصلي. ويكون غياب أحد أو جميع هذه المظاهر أمراً شائعاً لذلك لا يستبعد تشخيص الـ AIN. ويكون ارتفاع الضغط والوذمة، التي تعتبر موجودات هامة في التهاب الكبد والكلى الحاد، غير شائعة في الـ AIN.

غالباً ما تكون علامات التهاب الكلى مرافقة لـ AIN، وتشكل الشذوذات البولية المفتاح الأول في تشخيص الـ AIN لدى مريض ARF. وتعتبر البيلة المدماة (أحياناً عيانية) والبيلة القيقية العقيمة وأسطوانات الكريات البيض من الموجودات الشائعة في الـ AIN، خاصة التالي للأدوية. وتعتبر بيلة الحمضات (التي تشاهد بتلون هانسل) مشعراً قوياً لـ AIN لكنها لا تراقب في أغلب الأحيان. كما تكون البيلة البروتينية الخفيفة إلى المعتدلة (عادة < 1 غ/يوم) موجودة في الغالبية العظمى من المرضى. وتشمل اضطرابات الشوارد التي ترافق الـ AIN كلاً من فرط بوتاسيوم الدم والحمض الأنبوبي الكلوي renal tubular acidosis (RTA) وضيق الصوديوم بولياً. ويتم وضع تشخيص أكيد لـ AIN فقط عن طريق خزعة الكلية، والتي قد تستلزم إذا كان تشخيص ARF غير مؤكد. وقد يكون التصوير بالغالب يوم مفيداً في تفريقه عن التخر الأنبوبي الحاد acute tubular necrosis (ATN). وفي التهاب الكلية الخلالي الحاد الناجم عن رشاحة التهابية كثيفة، يمكن أن تتوهج الكلية، في حين أنها لا تتوهج في ATN، لكن النتائج السلبية الكاذبة يمكن أن تشاهد ولا تعتبر سلبية الفحص مبرراً لاستبعاد AIN.

يعتبر إيقاف الدواء المسبب الخطوة العلاجية الأولى لدى مرضى الـ AIN المحدث دوائياً. وفي الحالات التي يتم فيها استخدام صادات لمعالجة إنتان مستوطن. يمكن استخدام صاد مناسب آخر. وفي معظم الحالات يؤدي ذلك إلى استعادة الوظيفة الكلوية خلال عدة أسابيع. ويمكن أن يؤدي تطبيق جلسة علاج بالستيرويدات القشرية عالية الجرعة (البريدنيزون 1 ملغ/كغ/يوم لفترة 1-2 أسابيع) إلى تسريع الشفاء. لكن الخطورة المضافة لدى مرضى الإنتانات المستبطنة يجب أخذها بعين الاعتبار مقابل الفوائد المحتملة.

### اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن:

يشكل اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن chronic tubulointerstitial nephropathy حدثية سريرية إمراضية تتميز سريرياً بقصور كلوي بطيء التطور، وبيلة بروتينية خارج المجال النفروزي، وشذوذات أنبوبية

### اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي:

يشكل اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي tubulointerstitial nephropathy على مجموعة من الآفات السريرية التي تؤثر بشكل أساسي على أنابيب وإحلال الكلوي، مع الحفاظ نسبياً على الكبد والجهاز الوعائي الكلوي. ويمكن تصنيف معظم حالات اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي ضمن نمطين رئيسيين حسب التبدلات الشكلية، بالإضافة إلى معدل تدهور الوظيفة الكلوية. يسبب التهاب الكلية الخلالي الحاد acute interstitial nephritis تدهوراً سريعاً (أيام - أسابيع) في الوظيفة الكلوية ويتميز نسيجياً برشاحة التهابية حادة. أما اعتلال الكلية الخلالي المزمن chronic interstitial nephropathy فيحدث تدهوراً أبطأ سرعة (سنوات) في الوظيفة الكلوية ويتميز نسيجياً بتليف وتندب خلالي مسيطر. مع مقدار متغير لكنه مؤثر من الارتشاح بأحادييات النواة.

### التهاب الكلية الخلالي الحاد:

يشكل التهاب الكلية الخلالي الحاد AIN متلازمة سريرية مرضية تتميز ببداية مفاجئة للعلامات السريرية على سوء الوظيفة الكلوية مترافقة مع رشاحة خلوية التهابية مسيطرة من خلال الكلوي. وتعتبر سبباً هاماً في القصور الكلوي الحاد acute renal failure (ARF) حيث تشكل ما يقارب 10-20% من جميع أسبابه.

### السببية:

تظهر أكثر أسباب AIN شيوعاً واضحة في الجدول 1-28. وتتجم الأسباب جيدة التوثيق عن اختلاطات المعالجة بطيف واسع من الأدوية. خاصة الصادات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. كما يبدو أن هنالك عوامل إثنائية معينة مثل داء البريميات الرقيقة leptospirosis وداء المؤتمرين legionnaires وداء وحيدات النوى mononucleosis تحدث ميلاً خاصة لحدوث الـ AIN.

يمكن أن يتم تصنيف التهاب الحويضة والكلية الحاد acute pyelonephritis نسيجياً كأحد أشكال الـ AIN. بالمقارنة مع الشكل التحسسي لـ AIN، يترافق التهاب الحويضة والكلية الحاد مع غزو جرثومي مباشر للكلية. وتكون التظاهرات السريرية المسيطرة هي تظاهرات الإنتان والحمى والقشعريرة وآلم الخاصرة، ونادراً ما يؤدي التهاب الحويضة والكلية الحاد إلى حدوث ARF.

يتم عادة استبعاد التهاب الكبد والكلى الحاد من تصنيف الـ AIN (رغم أنها تتوافق أحياناً برشاحة التهابية خلالية). ولدى بعض المرضى، كما هو الأمر في الذئبة الحمامية الجهازية، يمكن للالتهاب الخلالي أن يكون غير متناسب مع درجة الأذية الكلية، ويكون التهاب الكلية الخلالي هو الوضع المسيطر.



الجدول 28-1: أسباب التهاب الكلية الخلالي الحاد

|                                     |
|-------------------------------------|
| ادوية                               |
| الأدوية مضادات الجراثيم             |
| البسلفينات (خاصة المينيسلين)        |
| التريامين                           |
| السولفوناميدات                      |
| السيبروفلوكساسين                    |
| السيفالورين                         |
| مضادات الالتهاب غير الستيرويدية     |
| الأوبيريتول                         |
| المدرات السلفوناميدية               |
| إنتانات جهازية                      |
| داء المتوترين                       |
| داء البريميات الرقيقة               |
| الإنتانات بالعقديات                 |
| الإنتان بالحمة المضخمة للخلايا      |
| داء وحيدات النوى الخمجي             |
| إنتانات كلوية بدئية                 |
| التهاب الحويضة والكلية الحثوي الحاد |
| شدودات مناعية                       |
| رفقش الطعم الفيري الحاد             |
| الذئبة الحمامية الجهازية            |
| متلازمة جوجرون                      |

الجدول 28-2: الموجدات السريرية التي تشير إلى الداء الأنبوبي الخلالي المزمن

|   |
|---|
| حمض استقلابي مفرط الكلور (غير متناسب مع درجة القصور الكلوي)                 |
| قرط بوتاسيوم الدم (غير متناسب مع درجة القصور الكلوي)                        |
| تأخر القدرة على تكثيف البول الاعظمية (تمدد بيلات، بوال ليلي)                |
| متلازمة فانكوني حركية أو كاملة  |
| بيلة هوسفاتية   |
| بيلة بيكاربونات   |
| بيلة حموض أمينية  |
| بيلة حمض البول  |
| بيلة غلوكوزية   |
| تحليل البول   |
| قد يكون طبيعياً لكنه يحتوي على عناصر خلوية، غياب أسطوانات RBC               |
| بيلة بروتينية خفيفة (< 2 غ/يوم)، غياب البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي |

RBC- كريات دم حمراء

يمكن لمرضى اعتلال الكلية بالمسكنات أو داء الخلايا المنجلي أو داء الكلية عديدة الكيسات polycystic kidney disease (PKD) أن يتظاهروا بمتعدد بيلاتينجم عن ضعف مكثف للبول تالي لإصابة لبية.

### أسباب خاصة لاعتلال الكلية

#### الأنبوبي الخلالي المزمن

(الجدول 28 3)

انسداد الطريق البولي: يعتبر انسداد الطريق البولي هو السبب الأكثر أهمية لاعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن. وقد نوقشت في مكان آخر من هذا الفصل.

التهاب الحويضة والكلية المزمن مع اعتلال الكلية القلبي: يشير مصطلح التهاب الحويضة والكلية المزمن chronic pyelonephritis بشكل خاص إلى موجودات شعاعية تظهر شدوذاً في الحويضة والكؤيسات تكون مسيطرة بشكل نموذجي أكثر في القطبين العلوي والسفلي. ومن المقبول بشكل عام حالياً أن البيلة الجرثومية لوحدها غير كافية لإنتاج أذية كلوية مزمنة. تتجم أفة التهاب الحويضة والكلية المزمنة عن قلس مثاني حالي أو إنتان في المسيل البولي مترافق مع الانسداد. ويكون تطور البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي ناجم غالباً عن تصلب شدي في بؤري يشاهد بالمشاركة مع القلس ويسبب إنذاراً سيئاً.

الأدوية: وتشمل:

اعتلال الكلية بالمسكنات: إن الاستهلاك المفرط لمسكنات خاصة مثل الفيناستين أو الأسيتامينوفين (الفيناسيتين غالباً ما ينقلب إلى أسيتامينوفين). الذي يشارك عادة مع الأسبرين، يمكن أن يؤدي إلى التهاب كلية خلالي مزمن. يحدث اعتلال الكلية بالمسكنات بشكل أكثر تكراراً عند النساء اللواتي يستخدمن مقادير عالية (تناول مجمل لأكثر من 3 كغ) من مزيج المسكنات مع خافضات الحرارة. وغالباً لا يذكر المرضى تناول المسكنات. لذلك عند الشك بالتشخيص، يجب التحقق

وظيفية. من الناحية الإراضية. يتميز بتليف خلالي مع ضمور وفقدان الأنابيب الكلوية. ويعتبر اعتلال الكلية الخلالي المزمن سبباً هاماً للقصور الكلوي المزمن chronic renal failure ويبدو أنه يكون مسئولاً عن 15-30% من جميع حالات الداء الكلوي نهائي المرحلة ESRD.

### التشخيص والميزات السريرية:

يتميز اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن برشاحة خلوية أحادية النواة خلالية مع تليف وضمور أنبوبي. وتكون هذه الشدودات الأنبوبية (مثل الحمض) شديدة بشكل غير متناسب مع درجة القصور الكلوي (الجدول 28-2). حيث يبدي معظم مرضى اعتلال الكلية الخلالي المزمن دلائل سريرية قليلة أو معدومة على التهاب الكلوي الفعال. وقد يظهر تحليل البول بيلة قيحية معتدلة مع الحد الأدنى من البيلة المدماة، وتظهر في بعض الحالات كريات بيض وأسطوانات محببة. وتكون مستويات البيلة البروتينية عادة أقل من 1 غ/يوم.

توجد أسباب خاصة لالتهاب الكلية الخلالي المزمن تميل لأن تؤدي شدة معينة من النفرون وبالتالي تبدل فقط من الوظيفة التي تكون محصورة ضمن هذا القسم المصاب. إن آفات مثل الورم النقوي العديد أو الانسمام بالمعادن الثقيلة (التي تؤثر بشكل رئيسي على البنى الأنبوبية القريبة) يمكن أن تتظاهر ب RTA قريب. بيلة غلوكوزية، بيلة حموض أمينية، بيلة حمض البول. كما يشاهد الـ ART القاصي وضياح الملح وفراط بوتاسيوم الدم لدى مرضى الأذية الأنبوبية القاصية، كما يحدث في الانسداد المزمن أو الداء النشواني. بالمقابل.

## الفصل 28- الأفات خارج الكلية الرئيسية 275

السبيل البولي قد يترافق مع حدوث بيلة دمادة عيانية، مع ألم خاصة (قولنج حالي) ومرور التسيج ضمن البول وتفاقم مفاجئ في الوظيفة الكلية.

هناك العديد من الموجودات التي تشاهد في تصوير الطريق البولي عبر الوريد أو تصوير الحويضة بالطريق الراجع، ومنها ضعف امتلاء الكؤيسات الناجم عن وجود حليلة منسلخة (علامة الحلقة)، والتي يمكن أن تقترح التشخيص. ويشير إظهار تنخر الحليلة مع غياب الأسباب الشائعة الأخرى (مثل الداء السكري، انسداد الطريق البولي، الإنتان، داء الخلية المنجلية) إلى اعتلال الكلية بالمسكنات. ويعتبر تصوير الكلتيين بالطبقي المحوري الطريقة التشخيصية المفضلة. حيث يمكن أن تظهر وجود التكلسات الحللمية والمنظر غير الطبيعي للقشر الكلوي. ويكون مرضى اعتلال الكلية بالمسكنات ذوي خطورة عالية لتطور سرطانة الخلية الانتقالية في السبيل البولي لديهم. خاصة في الحويضة الكلية. ومع إيقاف المسكنات، تستقر الوظيفة الكلية بشكل عام.

العوامل السامة للخلايا ومثبطات المناعة: هناك العديد من العناصر مثل السيكلوسبورين والتاكروليموس والسيستبلاتين والنيتروروزوريبا التي تترافق بشكل أكثر مع ARF يمكن أن تسبب اعتلال كلية أنبوبي خلالي مزمن. وتعتبر السيكلوسبورين والتاكروليموس عوامل مثبطة للكالسينيورين تستخدم كأدوية مضادة للرفض. ونؤدي إلى تلف خلالي في الكلية على المدى الطويل غالباً وتعتبر سبباً هاماً لفقدان الكلية المزروعة المتأخر.

الأفات الوعائية: وتشمل:

التصلب الكلوي مفرط الضغط: تعتبر العلامة الإراضية المميزة للتصلب الكلوي السليم هي اعتلال الشريينات التي تكون أكثر وضوحاً في الشريينات الواردة وداخل الفصيصات. ويبدو أن التبدلات الخلالية والكبية تكون ناجمة عن نقص التروية التالي. ويمكن للضمور الأنبوبي والتندب الخلالي أن تعتبر علامات سابقة للأذية الكبية في التصلب الكلوي الشرياني.

التهاب الكلية الإشعاعي: تكون الأذية الكلية الواضحة سريرياً نادرة في جرعات أقل من 1000-2000 سنتي غراد، لكنها تتطور لدى حوالي 50% من المرضى الذين يتلقون جرعات أكبر. وفي المرحلة الباكرة من التهاب الكلية الإشعاعي يكون كلاً من التنخر الأنبوبي وتسمك الطبقة المتوسطة والبطانية في الشرايين الكلية الصغيرة وأذية البطانة الكبية موجودة، فيما بعد، يسيطر التصلب الكبسي والتسمك الكولاجيني في الشرايين الكلية الصغيرة والتليف الخلالي على الصورة السريرية. وتظهر دلائل الأذية الكلية عادة بعد عدة شهور أو سنوات من تشعيع الكلية.

المعادن الثقيلة: وتشمل:

الرصاص: رغم أن التعرض المهني للرصاص قد تراجع منذ عقد الستينات، إلا أن التعرض البيئي لأبخرة الرصاص ما يزال مرتفعاً نسبياً. يحدث التعرض للرصاص أحياناً كنتيجة لتلوث مياه الشرب (من الفحم الرصاصي، مفاصل اللحام المعدني) أو من استهلاك ويسكي «شروق القمر» moonshine Whiskey. يتراكم الرصاص في الخلايا الأنبوبية ويحدث أذية أنبوبية قريبة مسيطرة، والتي قد تؤدي إلى بيلة غلوكوزية وبيلة حموض أمينية وآفة خلالية مزمنة. إن الثلاثية السريرية لارتفاع الضغط وداء النقرس (النقرس «المرير» saturemine gout) والقصور الكلوي لدى مريض إلى احتمالية اعتلال الكلية بالرصاص. ويمكن لحمض الإيتلين ثنائي الصوديوم ثنائي أمين تتراسيتات (وهو أحد مستحضرات الرصاص) أن يتم استخدامه في اختبار

الجدول 28-3. الحالات المترافقة مع اعتلال الكلية الأنبوبي الخلالي المزمن

أدوية انسداد السبيل البولي

المسكنات / NSAIDs

النيتروروزوريبا

السيستلاتين

التاكروليموس

البيتيوم

أفات وعائية

التصلب الكلوي

الداء العصيدي الصمى

المعادن الثقيلة

الرصاص

الكاديوم

أفات استقلابية

فرط حمض البول في الدم / فرط حمض البول في البول

فرط كلس الدم / فرط كلس البول

فرط أوكسالات البول

استنزاف البوتاسيوم

داء الميسيس

أفات وراثية

الداء الكيمى الثبي

التهاب الكلية الوراثي

داء الكلية عديدة الكيسات

اعتلالات الخضاب المنجلية

خبائث وأفات حبيومية

الورم النقوي المتعدد

الحما كويثيد

القدون

الالتهاب الحبيومي تواغر

أفات مناعية

الدثية الحماسية الجهازية

متلازمة جوغون

داء الغلوبولينات القوية في الدم

متلازمة غريفاستمر

التهاب الأوعية

الداء الشوائى

وهض الطعم الغيري الكلوي

أفات أخرى

اعتلال الكلية لـ Balkan

التهاب الكلية الإشعاعي

اعتلال الكلية العنسي الصمى

NSAIDs - مضادات الالتهاب غير الستيرويدية.

من اعتلال الكلية بالمسكنات بدقة. ويمكن أن يترافق كل من الشدة العاطفية والاضطرابات النفسية العصبية والاضطرابات الهضمية بشكل شائع مع اعتلال الكلية بالمسكنات. يكون فقر الدم موجوداً في أغلب المرضى ويكون شديداً أكثر مما يمكن عزوه إلى درجة القصور الكلوي. وينجم ذلك عن فقدان الدم الهضمي المرافق الذي يكثر حدوثه في هذه الحالة. إن التخلص من الحليمات الصغيرة المتخثرة إلى داخل



بأسطوانات أنبوبية ذات انكسار صفحي (محاطة بخلايا التهابية وخلايا ضخمة متعددة النوى) وضمور أنبوبي مع تليف خلالي. وتؤدي إلى بدء سريع للقصور الكلوي. وأكثر من ذلك، لدى 5-15% من حالات الورم النقوي، تتطور المتلازمة النفروزيكية كنتيجة لآفات كلية (الداء النشواني وداء التوضع ذي السلسلة الخفيفة).

الآفات المناعية: هنالك العديد من الآفات المناعية يمكن أن تترافق مع التهاب الكلية الخلالي الحاد والمزمن. وتشمل أنماطاً عديدة من التهاب الكبد والكلية والرفض المزمن للكلية المزروعة والذئبة الحمامية الجهازية. وتكون الإصابة الكلوية في متلازمة جوغرن عادة من شكل التهاب الكلية الخلالي المزمن. وأكثر الشذوذات الوظيفية شيوعاً هنا هي RTA ناقص البوتاسيوم وشذوذات تكثيف البول. ويمكن أن يترافق داء الساركويد مع إصابة كلوية تؤدي إلى أورام حبيبية غير متجينة في خلال أو تبدلات تقترح فرط كالسيوم الدم.

### الآفات الكيسية في الكلية:

تتميز الآفات الكيسية في الكلية بكهوف مبطنة بالظهافات تمتلئ بالسائل أو فضلات شبه صلبة ضمن الكليتين. وهنالك حديثات سريرية معينة تقترح آفات كيسية معينة (الجدول 28-4). إن وجود كتلة بطنية لدى طفل وليد أو رضيع يشير إلى احتمالية داء الكلية

لحمولة الرصاص بالإضافة إلى معالجة بعض حالات اعتلال الكلية بالرصاص.

الشذوذات الاستقلابية: رغم أن فرط حمض البول في الدم طويل الأمد يترافق مع سوء وظيفة كلوية، إلا أن دور فرط حمض البول المزمن في الدم في إنتاج قصور كلوي ليس واضحاً بشكل تام حتى الآن. وتترافق حالات اعتلال الكلية بـحمض البول الكلاسيكية مع نقص حسيبي tophaceous وهو نادر في هذه الأيام. ويتميز بحصيات من حمض البول تتوضع ضمن البرانشيم الكلوي. وقد يكون تصاحبها مع ارتفاع مستويات حمض البول في الدم والقصور الكلوي ناجماً عن تناقص إفراز حمض البول من قبل خلايا الأنابيب القريب.

تعتبر كلاً من فرط أوكسالات البول البدئي وفرط أوكسالات البول المعوي وداء السيستين آفات وراثية. ويمكن أن تؤدي إلى التهاب كلية خلالي مزمن وما ينتج عنه من قصور كلوي نهائي المرحلة ESRF. كذلك يمكن أن يؤدي نقص بوتاسيوم الدم وفرط كلس الدم إلى حدوث أذية أنبوبية مزمنة. تؤدي بالنهاية إلى بيلة تفهة كلوية. وقد يؤدي فرط كلس الدم المزمن إلى داء تكلس كلوي والتهاب كلية خلالي مزمن والذي يمكن أن يكون بطيئاً فقط وقابل للتراجع بشكل جزئي.

الخبثات: تعتبر الإصابة الكلوية شائعة في مرضى الورم النقوي العديدي. ويشاهد القصور الكلوي المتطور لدى أكثر من ثلثي هؤلاء المرضى. إن ما يسمى بالكلية النقوية (اعتلال الكلية بالأسطوانات) تتميز عادة

الجدول 28-4: مميزات الآفات الكلوية الكيسية

| الميزة                  | ADPKD                             | ARPKD                          | ACLD                        | MKD                                 | MSK                                     |
|-------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---|
| نمط الوراثة             | جسمي قاهر                         | جسمي صاغر                      | لا يوجد                     | كثير الحدوث، نمط متغير              | لا يوجد                                 |
| نسبة الحدوث أو الانتشار | شائع، يزداد مع العمر              | نادر                           | 40% مرضى التحال             | نادر                                | شائع                                    |
| عمر البدء               | عادة البلوغ                       | حديث الولادة، طفل              | بلوغ متأخر                  | مراهقة، بلوغ باكراً                 | بلوغ                                    |
| المعرض المسيطر          | ألم، بيلة مدماء، إنتان، مسح عائلي | كتلة بطنية، قصور كلوي، فشل نمو | بيلة مدماء                  | بوال، سهاق، سلس، قصور كلوي، فشل نمو | صدفة، إنتان بولي، بيلة مدماء، تحصي كلوي |
| البيلة المدماء          | شائعة                             | تحدث                           | تحدث                        | نادرة                               | شائعة                                   |
| الإنتان الناكس          | نادر                              | يحدث                           | لا يوجد                     | نادر                                | شائع                                    |
| الحصيات الكلوية         | لا يوجد                           | لا يوجد                        | لا يوجد                     | لا يوجد                             | شائعة                                   |
| ارتفاع الضغط            | نادر                              | شائع                           | من مرض مستبطن               | نادر                                | لا يوجد                                 |
| طريقة التشخيص           | الإيكو، تحليل المورثة الرابطة     | الإيكو                         | التصوير الطبقي المحوري      | غير موثوق                           | تصوير الإطراح الكلوي                    |
| حجم الكلية              | طبيعي أو كبير جداً                | كبير منذ البدء                 | صغير أو طبيعي، أحياناً كبير | صغير                                | طبيعي                                   |

ACKD - الداء الكلوي الكيسي المكتسب، ADPKD - داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي القاهر، ARPKD - داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي الصاغر، MKD = الداء الكيسي الليفي، MSK - الكلية الإسفنجية البنية

يشكل ارتفاع الضغط التظاهر القلبية الوعائية الأكثر شيوعاً لـ ADPKD. وتحدث لدى حوالي 60% من المرضى قبل بدء القصور الكلوي. ينجم البوال الليلي عن ضعف تكثيف البول وغالباً ما يكون موجوداً عند التشخيص. ويظهر معظم المرضى ضعف في الحفاظ على الملح عند تقييد الوارد من الملح عبر الطعام. وتعتبر إنتانات السبيل البولي والتهاب الحويضة والكلية وإنتانات الكيسات اختلاطات شائعة للمرض. ويملك حوالي ثلث مرضى الـ PKD كيسات كبدية متعددة لا عرضية. كما يظهر لدى 10% منهم أمهات دم دماغية. وعند 25% تظهر علامات تدلي الدسام التاجي. كما يحدث داء الرتوج أيضاً بشكل شائع مع الـ ADPKD.

إن التطور الطبيعي للإصابة الوظيفية الكلوية المرافقة لـ ADPKD يتغير بشكل كبير. ويتطور المرض إلى ESRF عند حوالي 50% من المرضى فوق عمر الستين. وتتضمن بعض الحالات التي تترافق بإنذار سيئ في الـ ADPKD وجود مورثة *ADPKD1* والجنس الذكري والعرق الأسود وارتفاع الضغط والتظاهر السريري في عمر أبكر ونوب البيلة الدماعية.

يتم وضع تشخيص PKD اعتماداً على أسس دلائل شعاعية على وجود كيسات متعددة تتوزع ضمن البرانشيم الكلوي. مترافقة مع ضخامة كلوية وزيادة في سماكة القشر وتطاول مع انبساط الكؤيسات الكلوية. ويمكن إظهار الإصابة الكلوية الكيسية ثنائية الجانب المميزة أفضل ما يمكن باستخدام التصوير بالأشعة فوق الصوتية للكليتين. ولدى البالغين. يعطي التصوير الطبقي المحوري مع حقن مادة ظليلة أحياناً منظرًا لإصابة كيسية أكبر مما يبدو على صورة الأشعة فوق الصوتية. إن الدراسات التصويرية التي تظهر فقط بعض الكيسات تحتاج إلى تمييز الـ ADPKD الباكر عن الكيسات البسيطة المتعددة. وهناك توصيات تعتمد على العمر وعدد الكيسات الموجودة في كلية أو كليتين لتشخيص ADPKD لدى أشخاص ذوي قصة عائلية. ويؤدي وجود إصابة خارج كلوية (خاصة الكيسات الكبدية) إلى دعم تشخيص الـ ADPKD. وتؤدي المعلومات حول موضع المورثة حالياً إلى السماح بتمييز الحملة غير العرضيين لـ *ADPKD1* عبر دراسات ربط المورثة إلى تعاون بقية أفراد العائلة ولا يعطي أية معلومات تشريحية، لذلك من الأفضل تركه للمرضى ذوي الدراسات التصويرية غير المشخصة.

يهدف العلاج في مرضى الـ ADPKD إلى منع حدوث اختلاطات المرض والحفاظ على الوظيفة الكلوية. ويجب تثقيف المرضى وأعضاء العائلة حول توارث وتظاهرات المرض. ولا يعتبر اللجوء إلى مسح جميع مرضى الـ ADPKD بحثاً عن أمهات الدم الدماغية مجدياً اقتصادياً. لكن ينصح بالمسح لدى المرضى ذوي القصة العائلية القوية لنزوف أمهات دم وللأشخاص ذوي مهن خاصة (مثل الملاحين). توجه المعالجة لـ PKD نحو السيطرة على ارتفاع الضغط ونحو منع الإنتانات البولية وعلاجها بشكل باكر. يمكن علاج إنسان الكيسات بالترميميوتيريم - سلفاميتوكسازول، أو الكلورامفينيكول، أو السيبروفلوكساسين. التي تخترق جدران الكيسة وتحقق مستويات علاجية. يمكن تدبير ESRF بالتحال أو زرع الكلية. وقد نضطر لإجراء استئصال كلية ثاني الجانب قبل الزرع في مرضى الكليتين الكبيرتين أو عند مرضى الإنتانات البولية المتكررة أو المستمرة.

عديدة الكيسات الجسمي القاهر autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) أو داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي الصاغر autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). ويشير القصور الكلوي في مرحلة المراهقة إلى ARPKD أو الداء الكيسي اللبي medullary cystic disease. في حين يشير وجود كيسة مفردة لدى شخص يبلغ من العمر 50 سنة وسليم إلى تشخيص الكيسة البسيطة. ويؤدي وجود قصة آفة كلوية لدى العائلة إلى زيادة احتمال ADPKD أو ARPKD أو الداء الكيسي اللبي. ويمكن أن تحدث حصيات كلوية ناكسة في مرضى الـ ADPKD أو الكلية الإسفنجية اللبية medullary sponge kidney. ويمكن أن يؤدي بدء حدوث بيلة دمما لدى مريض يخضع لتحال دموي مزمن إلى التفكير باحتمال الداء الكيسي المكتسب.

### الكيسات البسيطة:

يزداد احتمال حدوث وتكرار الكيسات الكلوية البسيطة مع تقدم العمر. حيث تصبح موجودة في أكثر من 50% من التعداد السكاني فوق الـ 50 سنة من العمر. غالباً ما تكون هذه الكيسات البسيطة لا عرضية وتكشف عادة صدفة خلال الدراسات التصويرية. ويفيد التصوير بالأمواج فوق الصوتية. مع الطبقي المحوري. في التمييز الدقيق بين الآفات السليمة والآفات الخبيثة في أغلب الأحيان.

### داء الكلية عديدة الكيسات:

يتضمن داء الكلية عديدة الكيسات PKDs كلاً من ADPKD (الذي يسمى عادة PKD عند البالغ). والـ ARPKD (الذي يسمى عادة الـ PKD عند الرضع أو الأطفال). يحدث ARPKD بشكل مرافق للتليف الكبد الخلقي ويسبب الموت بسبب القصور الكلوي في السنة الأولى من العمر.

### داء الكلية عديدة الكيسات الجسمي القاهر:

يعتبر الـ ADPKD هو الداء الكلوي الوراثي الأكثر شيوعاً في الولايات المتحدة ويصيب أكثر من 500000 شخص. يمكن أن ينجم المرض السريري عن ثلاث مورثات مختلفة على الأقل. تعتبر المورثة *ADPKD1* هي المورثة الأكثر شيوعاً وتكون موجودة على الذراع القصير للصبغي 16. في حين تكون المورثة *ADPKD2* موجودة على الصبغي 4. ولم يتم حتى الآن تحديد موضع المورثة *ADPKD3*. وقد تم تمييز أن البروتين الناجم عن المورثة *ADPKD1* هو بوليبيبتين. ويكون مسئولاً عن التفاعل الخلوي - الخلوي والتفاعل الخلوي - المزيغ. كما يمكن أن يقوم بدور أقينية للشوارد. ويمكن أن يؤدي الضعف في هذا البروتين إلى نمو الخلية بشكل غير طبيعي وتشكيل كيسات.

نادراً ما تحدث التظاهرات السريرية لـ ADPKD قبل عمر الـ 20-25 سنة. لذلك. يقوم العديد من المصابين الذين هم في عمر الإنجاب بنقل الصفة المورثة إلى ذريتهم قبل أن تصبح الإصابة عندهم عرضية. ويراجع المرضى عادة إما لغرض المسح بسبب وجود قصة عائلية للمرض أو من أجل تقييم الأعراض. ويكون ألم الخاصرة الحاد مع ألم الظهر بالإضافة إلى بيلة دمما هي الصورة السريرية الأكثر شيوعاً. وقد يكون الألم القطني الأصم غير النوعي عرضاً متكرراً ويحدث عادة عندما تتضخم الكليتين بشكل كافٍ لتصبح مجسوسة بالفحص السريري. وقد ينتج ألم حاد موضع بسبب تمزق الكيسة أو إصابتها بالإنتان أو بسبب مرور حصاة كلوية. وتعتبر البيلة الدماعية المجهرية هي العلامة البدئية المتكررة لـ PKD. وقد تحدث البيلة الدماعية العيانية.

## داء الكلية الكيسي المكتسب:

يشير داء الكلية الكيسي المكتسب acquired cystic kidney disease إلى تطور كيسات لدى مرضى القصور الكلوي المزمن أو ESRD الذين يخضعون للتحال. أحياناً، يمكن أن تختلط الكارسيئومات مع هذا المرض. وينصح عادة بإجراء مسح سنوي لدى المرضى الذين يخضعون للتحال لفترة 3-4 سنوات من أجل استبعاد حدوث السرطان. ورغم أن التشخيص يمكن إجراؤه بالأشعة فوق الصوتية، إلا أن التصوير الطبقي المحوري يعتبر الطريقة المفضلة في تشخيص الداء الكلوي الكيسي المكتسب.

## الآفات الكيسية اللبية:

يشكل الداء الكيسي اللبي medullary cystic disease زمرة من اعتلالات الكلية الأنبوبية الخلالية الولادية تعرف باسم المعقد المرضي الكيسي اللبي - الكلوي الممرض الشبابي. وهو يحدث بشكل داء نادر جسمي قاهر. يتوافق أحياناً مع تشوهات عينية. ويكون فقر الدم والسلس البول الليلي طويل الأمد عند الأطفال الناجم عن شذوذ في تكثيف البول من الإشارات المبكرة للأفة الكلوية. وتتضمن المظاهر السريرية الأخرى كلاً من قصور القامة وفشل النمو. ولا يملك كلاً من التصوير الشعاعي أو خزعة الكلية درجة كبيرة من النجاح في إظهار الكيسات اللبية البسيطة لأنها تكون ذات قطر 1-2 سم فقط. يؤدي الداء الكيسي اللبي عادة إلى ESRF خلال المراهقة أو آوائل البلوغ.

تشكل الكلية الإسفنجية اللبية آفة سليمة أكثر شيوعاً غالباً ما تكشف صدفة على صور البطن. تعتبر الكلية الإسفنجية اللبية شائعة نسبياً وغالباً ما تظهر نتيجة مرور حصاة كلوية. ويقدر أن 10٪ من المرضى الذين راجعوا بقصة حصيات كلوية تكون لديهم كلية إسفنجية لبية. يحدث التحصي الكلوي عند حوالي نصف المرضى ويكون مسئولاً عن تمييز المرضى للاعرضيين على صورة البطن البسيطة. يظهر التشخيص على صورة الحويضة عبر الوريد IVP بالشكل الشعاعي المميز (باقة الزهور، أو مجموعة من العنب) للكيسات اللبية المليئة بالمادة الظليلة. يستطب هنا علاج إثنان الطريق البولوي والحصيات الكلوية. ولا يعتبر القصور الكلوي معيلاً في هذه الحالة.

## انسداد السبيل البولوي:

يمكن أن يحدث الانسداد في مجرى البول عند أية نقطة من الحويضة الكلوية وحتى صماخ البول. وتظهر في الجدول 28-5 لائحة بالأسباب العديدة لانسداد السبيل البولوي. ويؤثر عمر وجنس المريض على سببية وموضع حدوث الانسداد. إن انسداد الحالب أحادي الجانب لا يسبب عادة تبدلاً قابلاً للكشف في جريان البول أو الوظيفة الكلوية الكلية. وتحدث الأزوتيمية أو القصور الكلوي فقط إذا تضرر نزح البول من كلتا الكليتين بشكل واضح. ويعتبر انسداد السبيل البولوي التام سبباً هاماً لل-ESRF.

يعتبر التغير في عادات التبول علامة هامة منبهة في انسداد السبيل البولوي. ويعتبر الانسداد التام هو السبب الأكثر شيوعاً لعدم التبول الحقيقي، إلا أن تعدد البيلات (خاصة الليلي) لا يعتبر مظهراً

## الجدول 28-5: أسباب انسداد السبيل البولوي

تشوه خلقي في السبيل البولوي:

تمسّق صماخ

قيلة حالبية

تماسكات احليل خلفي

انسداد داخل القمعة،

حصيات

خثرات دموية

سحب حليمي مبالغ

ضغط خارجي:

أورام حوضية

فرط تسبج مؤلفي

ليف خلف الزيتوان

شدودات مكتسبة:

تصبغات احليلية

مثانة عسبية

ترسبات داخل الانابيب

نادرًا في الانسداد الجزئي. ويمكن أن يحدث كنتيجة لضعف تكثيف البول.

يجب التفكير بانسداد السبيل البولوي كسبب للقصور الكلوي لدى أي مريض يراجع بقصور كلوي من سبب غير معروف، خاصة بغياب بيلة بروتينية. كما أن انقطاع البول التام في سياق قصور كلوي حاد أو نتاج بولي متغير بشكل واسع يعتبر من المشعرات العالية لانسداد السبيل البولوي. يعتبر تصوير الكلية بالأشعة فوق الصوتية الوسيلة المفضلة لتشخيص انسداد السبيل البولوي وتعتمد على كشف الاستسقاء الكلوي hydronephrosis. وقد لا يكون توسع السبيل البولوي واضحاً خلال الأربع وعشرين ساعة الأولى من الانسداد أو في المرضى مصابين بالتجفاف الشديد. وفي هذه الحالات، يظهر الـ IVP تصوير كلوي طويل الأمد مع تأخر امتلاء ويمكن أن يؤمن معلومات تشخيصية مهمة. ويمكن للصورة بعد 24-48 ساعة أن تظهر مادة ظليلة كثيفة ضمن الكؤيسات المتوسعة أو في الحويضة الكلوية. ونادرًا ما يكون هنالك حاجة لإجراء تصوير الحالب بالطريق الراجع من أجل وضع التشخيص. لكنه قد يكون ضرورياً من أجل تمييز تشريح الانسداد قبل التداخل الجراحي.

يوجه تدبير انسداد السبيل البولوي نحو تمييز موضع وسبب الانسداد وإزالة هذا الانسداد. ويتم ذلك عادة عبر التداخل الجراحي. تترافق إزالة الانسداد أحياناً مع بوال تالي للانسداد. والذي ينجم جزئياً عن بوال منحللات بسبب احتباس الملح والبولية خلال الانسداد وجزئياً عن ضعف تكثيف البول. وفي بعض الحالات، قد تكون عملية إزالة الانسداد النوعية مستحيلة. وقد نحتاج لإجراء تحويل بولي. وفي جميع الحالات تكون السيطرة على إثنان السبيل البولوي أمراً بالغ الأهمية. يشكل إثنان السبيل البولوي ضمن كلية مسدودة حالة إسعافية طارئة ويحتاج إلى تحرير فوري للانسداد.

بسهولة على الأشعة. وتعتبر دراسة التبلور أكثر الطرائق موثوقية لتمييز الحصيات عندما يتم تمييز الحصيات عبر فحص وتلوين البول. إن حوالي 40% من المرضى المصابين بنوبة أولى من التحصي الكلوي تظهر لديهم نوبة ثانية خلال 2-3 سنوات. و75% من المرضى تحدث لديهم الإصابة الثانية خلال 7-10 سنوات. وبعد 20 سنة من المتابعة، يبقى أقل من 10% من المرضى دون حصيات. وحسب ميزاتهم، ينصح المرضى الذين أصيبوا بنوبة أولى من التحصي الكلوي بأن يستهلكوا حوالي 3 لتر من الماء يومياً للحفاظ على حجم بولي حوالي 2 لتر في اليوم. ويجب تناول 8-10 أونصة خلال الليل، لأنها تشكل فترة تكثيف البول الأعظمي. كما أن تقليل الوارد من البروتينات الحيوانية والوارد الملحي اليومي تعتبر التعديلين الرئيسيين في الحماية الواجب اتباعها والتي تبين أنها تنقص من خطورة نكس التحصي الكلوي. وحسب ذلك، يجب أن يقلل المرضى من استهلاكهم للبروتين إلى 1 غ/كغ ويستعملون الملح باعتدال. يمكن البدء بعمل استقلابي شامل بعد 6-8 أسابيع من مرور الحصة الأولى، ويجب أن يتضمن ذلك جمع بول 24 ساعة لمرة من أجل تحديد الحجم و pH والكرياتينين والبولية والصوديوم والكالسيوم والفوسفات والأورات والأوكسالات والسترات ضمنه. بالإضافة إلى قياس هرمون جارات الدرق في الدم (الشكل 28-1).

إن الغالبية العظمى من الحصيات الكلوية (حوالي 90%) تمر بشكل عفوي. ويعتمد احتمال مرور الحصة على الحجم (عادة العرض). بالإضافة إلى موضعها التشريحي. إن الحصيات الحالبية التي تكون أقل من 4 مم عرضاً تمر عادة خلال سنة. في حين أن الحصيات التي يكون عرضها أكبر من 8 مم لا تمر على الأغلب. ويعتبر حدوث أعراض الانسداد والألم والحمى استجابات للتدخل الجراحي. وتعتبر المعالجة المفتحة للحصاة بالأمواج الصادمة من خارج الجسم extracorporeal shock lithotripsy أكثر فائدة لدى مرضى حصيات الحويضة والقسم العلوي من الحالب. في حين أن تنظير الحالب وسحب الحصاة بالسلة أو تفتيت الحصاة بالأمواج فوق الصوتية تعتبر أكثر نجاحاً في حصيات أسفل الحالب.

## التحصي الكلوي:

يعتبر التحصي الكلوي nephrolithiasis سبباً شائعاً للإمراضية في الولايات المتحدة. وتبلغ قمة حدوثه في الزمرة العمرية 20-45 سنة. مع سيطرة عند الرجال (نسبة الحدوث عند الرجال أعلى بخمس مرات من النساء). وتكون نسبة حدوث التحصي الكلوي أعلى في البلدان المتقدمة. والسبب الرئيسي هنا هم زيادة الواردة من البروتين الحيواني بالمشاركة مع حمية ناقصة الألياف.

يمكن تمييز خمس أنماط من الحصيات الكلوية حسب تركيب الحصة (الجدول 28-6). تعتبر حصيات الكالسيوم هي الأكثر شيوعاً. وتشكل حوالي 75% من جميع الحصيات. وتكون الغالبية العظمى منها هي حصيات أوكسالات الكالسيوم، والتي تشكل حوالي 50% من جميع الحصيات الكلوية المشخصة. تحتاج حصيات فوسفات الكالسيوم درجة pH قلوية من أجل تشكيلها. لذلك تعتبر أقل شيوعاً ما عدا لدى مرضى RTA وفقرط نشاط جارات الدرق البدئي ومتلازمة الحليب - القلاء.

يتظاهر مرضى التحصي الكلوي عادة بالبييلة المدماة (عينية ومجهرية) مع البدء المفاجئ لألم قولنجي متسارع يتوضع في الخصرة وينتشر على المنطقة الإربية في نفس الجانب. وقد يترافق التحصي الصفراوي أحياناً مع تعدد بيلات وعسرة تبويل وإقياء وخزل معوي. ويجب عند إجراء التقييم البدني لمرضى التحصي الصفراوي أن يشتمل على تحري قصة سابقة لبييلة مدماة أو مرور حصاة. إنثانات بولية، قصة عائلية، تحليل دقيق للحمية الغذائية. ويجب أن يتضمن المسح الأولي قياس كل من الشوارد والكرياتينين والكالسيوم المصل والفوسفات وحمض البول. يحتاج تدبير مريض التحصي الكلوي إلى تمييز النمط النوعي للحصاة. ويعتبر فحص البول مفيداً في قياس pH البول وتمييز البييلة المدماة واستبعاد الإنتان (وهو الأهم) تمييز نمط البيلورات. ويعتبر تمييز حصيات حمض البول أمراً سهلاً بسبب أنها الوحيدة التي تكون شفافة على الأشعة. وتكون حصيات السيستين أقل قدرة على أن تكون ظلييلة على الأشعة وقد تكتسب شكلاً كاسياً. كذلك تملك الحصيات ثلاثية الفوسفات مظهر ذات القرون ويمكن تمييزها

الجدول 28-6: التوزع التكراري وعوامل الخطورة والمظهر الشعاعي للحصيات الكلوية

| نمط الحصاة                             | نسبتها إلى الكل | عوامل الخطورة  | المظهر الشعاعي                    |
|--|-----------------|--|-----------------------------------|
| أوكسالات/فوسفات الكالسيوم              | 75              | فقرط كلس البول (40-50%)<br>نقص سترات البول (20-40%)<br>فقرط حمض البول في البول (15-25%)<br>فقرط أوكسالات البول (>3%)<br>تناقص حجم البول (<10%) | كامدة مدورة متعددة                |
| فوسفات أمونيوم المفسفر (amvite/ثلاثية) | 10-15           | شذوذ بولي تشريحي<br>إنتان بيمتوية منتجة للبيراز<br>فقرط كالسيوم البول  | كامدة ذات قرون                    |
| حمض البول                              | 10-15           | فقرط حمض البول في البول<br>pH البول >5<br>تناقص حجم البول  | شفافة على الأشعة                  |
| السيستين                               | 1               | فقرط سيستين البول<br>تناقص حجم البول   | قليلة غش الأشعة. قد تكون ذات قرون |



### حصيات الكالسيوم:

إطراح الكالسيوم في البول. كذلك يؤدي زيادة الوارد البروتيني أيضاً إلى زيادة إطراح الكالسيوم البولي عبر زيادة معدل الرشح الكبي.

يعتبر فرط حمض البول في البول عامل خطورة بسبب أن بلورات الأورات تزيد قابلية ترسيب أوكسالات الكالسيوم وفوسفات الكالسيوم. ويعتبر نقص سسترات البول عامل خطورة معروف بشكل جيد للحصيات الكلوية. حيث أن السترات في البول تربط الكالسيوم وتمنع ترسبه. في الحالة الطبيعية. يتم إعادة امتصاص السترات في الأنابيب القريبة. ويتميز عود الامتصاص هذا بوجود الحمض. وتبعاً لذلك. يمكن لحالات مثل RTA القاصي والقصور الكلوي ونقص بوتاسيوم الدم الشديد وحالات الإسهال المزمن والمعالجة بالأستيازولاميد أن تؤدي إلى نقص في سسترات البول وتزيد خطورة تشكل الحصيات الكلوية. وهناك نسبة من مرضى عوز سترات البول لا يملكون أي من عوامل الخطورة المذكورة ويصطلح على تسميتهم مرضى عوز سترات البول مجهول السبب.

تعتبر الأوكسالات ناتجاً فرعياً للاستقلاب الطبيعي. وتحدث زيادة إبطاح الأوكسالات في فرط أوكسالات البول البدني كنتيجة لعموز أنزيمي. وقد ينتج فرط أوكسالات البول في حالات أكثر شيوعاً عن زيادة الامتصاص الهضمي لدى مرضى سوء وظيفة الأمعاء الدقيقة كما في الداء المعوي الالتهابي. قد تشاهد حالة فرط امتصاص الأوكسالات الهضمي أيضاً في متلازمات أسوء الامتصاص المعوية بالإضافة إلى الحميات عالية الأوكسالات (تشاهد في الشاي، الكولا، عصير السترات، السبانخ، الفول السوداني).

يعتمد التدبير الطبي لمرضى حصيات الكالسيوم على تمييز آفة استقلابية تساهم في تشكيل الحصاة. إن إنقاص الوارد الغذائي من الصوديوم والبروتين، واستهلاك حمية عالية الألياف، وزيادة الوارد من

كما ذكرنا سابقاً، يمكن أن تتشكل حصيات الكالسيوم من أوكسالات الكالسيوم أو فوسفات الكالسيوم. وهناك القليل فقط من مرضى حصيات الكالسيوم يظهرون مرضاً جهازياً قابلاً للتمييز مثل فرط نشاط جارات الدرق أو الساركويد أو فرط الفيتامين د أو RTA أو آفة هضمية تكون مسؤولة عن فرط أوكسالات البول. وحوالي 50% من هؤلاء المرضى يكون لديهم فرط في كلس البول مع غياب أي من الأمراض المذكورة هنا مع مستوى طبيعي للكالسيوم في المصل ولهمون جارات الدرق.

لقد تم تمييز العديد من عوامل الخطورة لدى مرضى حصيات الكالسيوم. قد ينجم فرط كالسيوم البول عن فرط كالسيوم الدم التالي لفرط نشاط جارات الدرق البدئي والسااركويثيد والخبثاثة وعدم التحريك. ويمكن أن ينجم أحياناً عن متلازمات فرط كالسيوم البول العائلية. كذلك يمكن لل RTA وفرط الحمل الحجمي ومدرات العروة أن تزيد أيضاً من تركيز الكالسيوم في البول. ولدى حوالي 90% من مرضى فرط كالسيوم البول، تكون الحالة مجهولة السبب، ولدى هؤلاء المرضى، يكون من المعتاد وجود مستويات لفرط كالسيوم البول أعلى من 4 ملغ/كغ/ بول 24 ساعة مع غياب الأسباب المذكورة. يميل فرط كلس البول لأن يكون عائلياً، مع فرط امتصاص في الأنبوب الهضمي ومستويات طبيعية أو منخفضة لهرمون جارات الدرق وزيادة مستويات الفيتامين د 1-25 وتقص معتدل في فوسفات المصل.

تتضمن عوامل الخطورة الأخرى لحصيات الكالسيوم كلاً من تناقص الحجم البولي وزيادة الوارد من البروتين الحيواني. وتظهر الدراسات البيئية أن حجوماً بولية أقل من 1100 مل/يوم ترافق بشكل واضح مع زيادة خطورة حدوث حصيات الكالسيوم. وتؤدي زيادة الوارد من البروتين الحيواني إلى زيادة الحمل الحمضي الذي يؤدي إلى زيادة

يتميز حوالي 40% من مرضى حصيات الـ struvite بأنهم يكونون مصابين بفرط كالسيوم البول. وحوالي 15% منهم يكونون مصابين بفرط حمض البول في البول. إن المرضى الذين يتميزون بشذوذات استقلابية تؤدي إلى فرط كالسيوم البول أو فرط حمض البول في البول يمكن أن يتم تدبيرهم بنفس الطريقة التي يتم فيها تدبير مرضى حصيات الكالسيوم أو حمض البول. ويجب أن يقوم تدبير مرضى حصيات الفوسفات الثلاثية بالتركيز على معالجة عوامل الخطورة وعلى تقييم الشذوذات الاستقلابية. إن هدف المعالجة هو إزالة الإنتان. والذي هو هدف صعب المتال. ويعتبر تفتيت الحصى عبر الجلد التداخل الجراحي المفضل حالياً.

### حصيات السيستين:

إن بلورات السيستين هي بلورات ذات شكل سداسي وتشير (عندما تكون موجودة في البول) إلى وجود فرط في إخراج السيستين والذي يؤدي إلى تشكل حصيات السيستين. تبلغ نسبة انحلال السيستين في البول في الحالة الطبيعية حوالي 240-400 ملغ/دل. ويكون لدى مرضى حصيات السيستين معدل إخراج يبلغ حوالي 3600-480 ملغ/يوم. يمكن المحافظة على انحلال السيستين في البول عبر الحفاظ على إنتاج بولي عالي يبلغ حوالي 3-4 لتر/يوم وتحقيق درجة حموضة حوالي 7 في البول. يمكن إضافة أدوية مثل البينيسيلامين أو التيوبرونين إلى المجموعة العلاجية لدى المرضى الذين يفشل لديهم تدبير السوائل وقلونة البول. تستجيب حصيات السيستين إلى التفتيت بالموجات الصلابة عبر الجلد، لذلك يمكن أن يستطبت تفتيت الحصى بالأمواج فوق الصوتية في تدبير المرضى الذين تفشل لديهم المعالجة الدوائية.

### التنشؤ الكلوي:

#### سرطانة الخلية الكلوية

تعتبر سرطانة الخلية الكلوية التنشؤ الكلوي الخبيث الأكثر شيوعاً وتكون مسئولة عن حوالي 2% من وفيت السرطان لدى الجنسين. وهناك تزايد في الإصابة عند الرجال، مع نسبة ذكور/إناث تبلغ حوالي 1/2. تحدث قمة الإصابة بهذه الخباثة بين عمر 50-70 سنة. وقد نشأ تعبير الورم الكلوي المفرط hyponcphroma من المظهر العياني لهذه الأورام، والتي تشابه النسيج الكظري بسبب محتواها العالي من الدم. تترافق بعض حالات سرطانة الخلية الكلوية مع شذوذ في الصبغي 3، يترافق داء فون هيل - لندو مع سرطانة الخلية الكلوية ويتميز أيضاً بشذوذ في الصبغي 3، تتضمن الميزات الأخرى لمتلازمة فون - هيل - لندو كلاً من الهيمانجيوبيلاستوما الشوكي والمخيخي، والكيسات الكلوية والمعنكسية، والأورام الوعائية الشبكية، وورم القواتم.

تنشأ سرطانة الخلية الكلوية من عناصر الأنبوب القريب. وتملك هذه الأورام عادة ثلاث أنماط خلوية هي الخلايا الرائقة والخلايا العنبية والخلايا المغزلية. يتميز النمط ذو الخلايا المغزلية بعدم تصنيع نووي شديد ويقدم إنذاراً سيئاً. هذه الأورام أورام شديدة التوعية وتترى من أوعية ذات جدران رقيقة لا عضلية. ولا يعتبر انتشار هذا الورم إلى الأوردة الكلوية الطبيعية، أو حتى الأجوف السفلي الطبيعي أمراً نادراً. يتم الانتقال لهذا الورم بشكل رئيسي عبر الطرق الوعائية.

السوائل، كل ذلك يمكن أن ينقص فرط كالسيوم البول. كذلك يمكن للمدرات التيازيدية أن تساعد في تدبير فرط كلس البول عبر زيادة عود امتصاص الكالسيوم في الأنبوب الكلوي القاصي. يمكن تدبير فرط أوكسالات البول عبر إنقاص الوارد الغذائي من الأوكسالات. وتعتبر المعينات الحاوية على المغنيزيوم مفيدة أيضاً عن طريق إنقاص الحمل الهضمي من الأوكسالات عبر ربط الأوكسالات المعوية. كذلك يمكن تدبير فرط أوكسالات البول المعوي عبر معينات الكالسيوم الغذائية. يمكن علاج نقص سترات البول بشكل فعال عبر السيطرة بشكل جيد على الحالة المستبطنة بالإضافة إلى المعالجة بسترات البوتاسيوم.

إن حصيات الكالسيوم ذات القطر 4-7 سم تملك فرصة 50% للمرور عفواً. ويستطبت التداخل الجراحي عندما تكون هنالك حصى لا يمكن أن تمر عفواً على الأغلب أو عندما تظهر سلسلة من الدراسات فقداناً للوظيفة الكلوية أو زيادة استسقاء الكلية. وعندما يكون هنالك إنتان، وعندما يكون هنالك ألم غير محتمل.

### حصيات حمض البول:

تتجم حصيات حمض البول عن ترسب حمض البول في البول. وتتضمن عامل الخطورة الرئيسية كلاً من التجفاف والبول الحامضي المستمر وفرط حمض البول في البول الناجم عن فرط إنتاجه وزيادة إفرازه المتعلق بالـ RTA. يكون حوالي 10-15% من المرضى لديهم مستويات مرتفعة لحمض البول في الدم، في حين أن 80% من أولئك الذين يشكلون حصيات حمض البول لا يكون لديهم شذوذ قابل للكشف في مستوى حمض البول في الدم أو إخراج حمض البول في البول. وأكثر من 75% من مرضى حصيات حمض البول المتكررة يكون لديهم بول مفرط الحامضية، والذي يسرع ترسب حمض البول.

إن حجر الأساس في معالجة حصيات حمض البول هو زيادة حجم البول وقلونته من أجل إنقاص ترسب حمض البول. يمكن تفعيل قلونة حمض البول (مع كون هدف درجة حموضة البول هو 6.5-7) خلال اليوم عبر إعطاء بيكاربونات الصوديوم الفموية. ومن أجل تحقيق ذلك أثناء الليل، عندما يكون البول أكثر حامضية. يمكن استخدام الأسيتازولاميد بجرعة مسائية. ويستطبت الألوبيرينول عند عدد محدود جداً من مرضى فرط حمض البول في البول. تزول الغالبية العظمى من حصيات حمض البول عبر قلونة البول الفعالة خلال أسابيع قليلة. ويمكن لدى المرضى الذين تفشل لديهم المعالجة الدوائية اللجوء إلى المعالجة المفتة للحصى بالأمواج الصادمة من خارج الجسم.

### حصيات فوسفات المغنيزيوم/

#### الألومينيوم (struvite):

يتميز مرضى حصيات الـ struvite عادة بقصة سابقة لإنتانات بولية شديدة عولجت بأشواط متعددة من الصادات. يؤدي الإنتان بعضويات ممرضة منتجة لليوراز (أصناف البروتياز والبروفيدنسيا) إلى تشكيل الألومينيوم. يؤدي الألومينيوم إلى رفع درجة حموضة البول، ويجعله قلوياً والذي بدوره يؤدي إلى ترسب struvite والآباتيت. يقوم فوسفات الألومينيوم بقطع الكالسيوم والمغنيزيوم، مما يؤدي إلى حصيات فوسفات المغنيزيوم/الألومينيوم. شعاعياً، تظهر حصيات الفوسفات الثلاثية بشكل حصيات ظليلة على الأشعة تملأ عادة الجهاز الجامع في الكلية المصابة. ورغم أن الإنتان يشكل عاملاً هاماً في إنتاج حصيات الفوسفات الثلاثية، إلا أن هنالك دوماً منبث مسئول عن بدء الإنتان.

الجدول 28-7: تظاهرات سرطانات الخلايا الكلوية ونسبة حدوث هذه التظاهرات

| التظاهرات                             | النسبة المئوية للكل |
|---------------------------------------|---------------------|
| موضعية                                | 100                 |
| بيلة دموية                            | 25                  |
| كتلة بطنية                            | 40                  |
| آلم                                   | 10                  |
| ثلاثي كلاسيكي (بيلة دموية، كتلة، آلم) | 10                  |
| جهازية                                |                     |
| شائعة                                 |                     |
| فقدان الوزن                           | 30                  |
| فقر الدم                              | 20                  |
| الحمى                                 | 10                  |
| نادرة                                 |                     |
| فرط الكريات الحمر                     | 5                   |
| تفاعل أيضي                            | 5                   |
| قيلة دهنية                            | 3                   |
| اعتلال كبدي                           | 5                   |
| فرط كالسيوم الدم                      | 5                   |
| متلازمة كوشينغ                        | 5                   |
| شر الحلب                              | 5                   |

للتأكد وجود خثار ورمي وريدي. تتعلق البقيا بالنمط الشكلي الخلوي والانتشار الموضعي والانتقالات البعيدة. ويتراوح معدل البقيا لعشر سنوات بين 10-50٪ حسب هذه العوامل.

### الورم الخلوي الكلوي:

يشكل الورم الخلوي الكلوي renal oncocyoma حوالي 5٪ من جميع التشخيصات الكلوية. وهي أورام سليمة وتنشأ أصلاً من عناصر الأنبوب الجامع القاصي. ويعتبر تمييز هذا الورم عن السرطانة الخلوية الكلوية أمراً صعباً جداً. بالإضافة إلى ذلك. يمكن لهذا الورم أن يحدث بنفس الوقت مع سرطانة خلية كلوية في بعض الأحيان. لذلك، يعتبر استئصال الكلية الجذري هو العلاج المفضل للورم الخلوي الكلوي.

### الأورام الكلوية الأخرى:

تعتبر الأورام الشحمية العضلية الوعائية الكلوية angiomyolipoma أوراماً عجائبية. ويشاهد أكثر من نصف هذه الأورام عند مرضى تصلب الدرنى. وتكون عادة عبارة عن أورام متعددة غالباً ما تصيب الكليتين معاً. تعتبر هذه الأورام أوراماً شحمية غزيرة التوعية ويمكن أن تشابه سرطانات الخلايا الكلوية في التظاهرات والمنظر على تصوير الأوعية. يعتبر التصوير بالطبقي المحوري مشخفاً في معظم الحالات بسبب المحتوى الشحمي ضمن الورم. لكن قد يكون الاستقصاء الجراحي ضرورياً للتمييز بين هذا الورم وسرطانة الخلايا الكظرية لدى المرضى غير المصابين بالتصلب الدرنى. خاصة إذا كانت نتائج الطبقي المحوري متماثلة. تشكل الساركومات الكلوية أقل من 5٪ من جميع التشخيصات الكلوية الخبيثة. وأكثرها شيوعاً هو الساركوما العضلية المساء. ويكون العلاج عادة باستئصال الكلية الجذري. تعتبر الأورام الانتقالية شائعة في الكلية بسبب غزارة التوعية. وهذه الأورام غالباً ما تكون لا عرضية وتكشف صدفة خلال دراسات تصويرية أو بفتح الجثة.

### متابعة كتلة كلوية:

يجب أن يتم تقييم مريض مصاب بكتلة كلوية عبر المخطط الموجود في الشكل 28-2 وتحاول هذه الخطة أن تميز بين الآفات الكيسية السليمة والكتل الصلبة وتميز الميزات الخبيثة في الكتل الكلوية الصلبة. وهناك العديد من الوسائل من أجل وضع التشخيص الدقيق للكتل الكلوية. وبسبب حساسيتهم. أصبح هنالك تزايد في عدد الكتل الكلوية المكتشفة صدفة لدى مرضى لا عرضيين. ويجب أن تؤدي المقاربة الجهازية المنظمة إلى تحديد أنماط أكثر من 90٪ من الكتل الكلوية قبل التدبير.

عندما يتم إظهار كتلة كلوية عبر ال IVP مع أو بدون تصوير طبقي محوري للكلية. يكون من الضروري إجراء تصوير للكلية بالأشعة فوق الصوتية من أجل تحديد أدق حول كون الكتلة كيسية أو صلبة. إن حوالي ثلثي الكتل الكلوية تلائم معايير الأمواج فوق الصوتية لكيسة بسيطة ولا نحتاج لديها آلية متابعة تالية. أما عندما تكون الكتلة مشتبهة على IVP لكنها غير مؤكدة على التصوير بالأشعة فوق الصوتية (15٪ من الحالات). عندها يكون المسح بالطبقي المحوري ضرورياً، خاصة لدى المرضى العرضيين.

إذا كانت الكتلة صلبة أو معقدة على الأمواج فوق الصوتية (20٪ من الحالات)، يمكن إجراء مسح كلوي بالطبقي المحوري (سواء مع أو

وتشكل الرتتين والعظام والكبد المواضع الأكثر شيوعاً لحدوث الانتقالات. غالباً ما تخضع الأورام إلى تكس داخلي كيسي. وبالتالي تحاكي الكيسات الكلوية السليمة. ويعتبر التكس ضمن كتلة كلوية (نتيجة للتخر الداخلي) مشعراً شعاعياً مميزاً للخباثة.

يتشكل التظاهر السريري الكلاسيكي لسرطان الخلايا الكلوية من ثلاثي البيلة الدموية وآلم الخاصرة وكتلة مجسوسة في الخاصرة. ويكون موجوداً لدى حوالي 40٪ فقط من المرضى المصابين. إلا أن أي من هذه المظاهر يمكن أن يكون موجوداً لدى أكثر من نصف المرضى كمظهر بدئي للورم. غالباً ما يتم تشخيص هذه الأورام صدفة خلال ممارسات شعاعية تشخيصية. تتميز سرطانة الخلايا الكلوية بعدد كبير من التظاهرات الجهازية خارج الكلوية للورم (الشكل 28-7). تكون الحمى موجودة لدى حوالي 80٪ من الحالات، ويكون ارتفاع سرعة تغل الدم واضحاً في حوالي 50٪ منهم. يشاهد فقر الدم عند ثلث المرضى فقط، ويشاهد فرط الكريات الحمر التالي لزيادة الإريثروبويتين في بعض الحالات. وقد شوهدت حالات من سوء الوظيفة الكبدية العكوسة. كما شوهدت حالات اعتلال عصبي محيطي. تتضمن المتلازمات الهرمونية المنتبذة المترافقة مع سرطانة خلية كلوية كلاً من فرط كلس الدم الناجم عن عوامل محرضة لكاسرات العظم ومتلازمة كوشينغ الناجمة عن إفراز الورم لعامل شبيه بهرمون موجهات قشر الكظر. وكثيراً ما يترافق فرط كلس الدم في سرطانة الخلايا الكلوية مع انتقالات عظمية للورم.

يحتاج علاج سرطانة الخلايا الكلوية إلى الاستئصال الجراحي للورم. ويتم ذلك عادة عبر استئصال الكلية الجذري. ويمكن إزالة ورم موضع صغير عبر إجراء استئصال كلية نصفي أو حتى إجراء تسليخ للورم عندما يكون الحفاظ على كتلة كلوية وظيفية أمراً حيوياً. يستجيب الورم بشكل سيئ للمعالجة الشعاعية والكيمائية. وقد يعطي تصوير الأوجف السفلي معلومات هامة وقيمة قبل العمل الجراحي





# الآفات الوعائية في الكلية

الوظيفة الكلوية حتى عندما يتأخر التشخيص والعلاج. وقد تم تقرير عودة للوظيفة الكلوية بالمعالجة الجراحية حتى بعد 6 أسابيع من الخثار. وتتضمن الخيارات العلاجية كلاً من مضادات التخثر والمعالجة الحالة للخثرة داخل الشريانية أو داخل الوريدية ورأب الأوعية عبر الجلد واستخراج الخثرة بالقثطرة عبر الجلد واستئصال الخثرة الجراحي.

## الداء الكلوي بنقص التروية:

يتم تعريف اعتلال الكلية بنقص التروية ischemic nephropathy بأنه إصابة كلوية مزمنة تالية لتضيق هام هيموديناميكياً في الشريان الكلوي ويشكل سبباً هاماً للقصور الكلوي والداء الكلوي نهائي المرحلة. إن حوالي 45٪ من مرضى الداء الكلوي نهائي المرحلة الذين هم أكبر من 50 سنة عمراً يكونون مصابين بالداء الكلوي بنقص التروية. ويكون معدل انتشار الداء الوعائي الكلوي أعلى لدى المرضى ذوي الدلائل على وجود داء وعائي إكليلي أو دماغي أو محيطي، ويتراوح بين 30-40٪.

يجب التفكير بتشخيص اعتلال الكلية بنقص التروية التصلبي العصيدي atherosclerotic لدى المرضى ذوي عوامل الخطورة العالية (الجدول 29-2). ويكون فحص البول عادة مميّزاً بوجود بعض الخلايا القليلة وبيلة بروتينية خفيفة أو متوسطة. وتكون البيلة البروتينية ذات المجال النفروزي نادرة. يعتبر الداء الوعائي الكلوي داءً متزايداً بطبيعته. وقد تم تقرير تطور تضيق الشريان الرئوي عبر تصوير الأوعية لدى حوالي 40-50٪ من المرضى خلال فترة 2-5 سنوات. ومع تطوره، قد يؤدي الداء الوعائي الكلوي التصلبي العصيدي إلى داء كلوي نهائي المرحلة.

يعتمد تشخيص اعتلال الكلية بنقص التروية على تبيين وجود تضيق واضح في الشريان الكلوي وإثبات أن هذه الآفات هي السبب في الإصابة الكلوية. ويعتمد اختيار الاختبارات التشخيصية البدني على الشك السريري. ويعتبر تفاوت الحجم الكلوي على الأمواج فوق الصوتية مشعراً هاماً في وضع التشخيص. كما أن التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلر يشكل اختباراً جيداً للمسح. لكنه يعتمد بشكل كبير على الفاحص وقد يكون صعباً تقنياً ويستهلك الوقت. إن تصوير الكلية بمشبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين يعتبر اختباراً جيداً للمسح. لكنه غير موثوق لدى مرضى سوء الوظيفة الكلوية المعتدلة أو المتقدمة. ويعتبر كلاً من التصوير الوعائي الطبقي المحوري والوعائي بالرنين المغناطيسي طرائق فعالة غير غازية لكشف تضيق الأوعية الكلوية. إن الفحص الرئيسي في تشخيص اعتلال الكلية بنقص التروية هو تصوير الشرايين الكلوية. إلا أن مخاطر تصوير الشرايين تتضمن القصور الكلوي الحاد المحدث بالمادة الظليلة. الداء الكلوي الصمي

هذا الفصل تم تغطية طيف واسع من الآفات والتي تملك الشكل الأساسي في التأثير على الجهاز الكلوي. وتتضمن الآفات التي تؤثر على التروية الشريانية (انسداد الشريان الكلوي) واعتلال الكلية ناقصة التروية الحبيبية التميز بالإضافة إلى الداء الصمي العصيدي، الذي يصيب الأوعية الصغيرة. كما تم مناقشة ارتفاع الضغط الشرياني الخبيث وتصلب الجلد scleroderma (التي تملك أنماطاً نسيجية متشابهة) واعتلال الأوعية الصغيرة الخثاري thrombotic microangiopathy.

## انسداد الشريان الكلوي:

يشكل انسداد الشريان الكلوي سبباً هاماً وعكوساً بشكل فعال للقصور الكلوي. وهناك طيف واسع من الآفات يمكن أن يؤدي إلى انسداد الشريان الكلوي (الجدول 29-1). ويمكن أن يؤدي التمييز الباكر والمعالجة المناسبة إلى منع الخسارة المستمرة للوظيفة الكلوية.

تعتمد الأعراض السريرية المترافقة مع الانسداد الحاد للفروع الرئيسية أو الثانوية للشريان الكلوي على وجود الدوران التفاضلي. و يترافق الاحتشاء الكلوي الحاد مع ألم قطني أو ألم خاصرة، غثيان، إقياء، حمى. وتظهر التحاليل المخبرية زيادة كريات بيض وازدياد مستوى أمينو ترانسفيراز أسبارتات ونازعة الهيدروجين اللبينية والفوسفاتاز القلوية في المصل. قد يكون هنالك أيضاً بيلة دموية مجهرية. قد يحدث سوء وظيفة كلوية واضح بشكل مشترك لاحتشاء كلوي شائي الجانب أو احتشاء كلوي يصيب كلية وحيدة وظيفياً، وهو غالباً ما يترافق بداء حاد لارتفاع ضغط بنجم عن تفعيل جهاز الرينين - أنجيوتانسين.

يعتبر التقييم الشعاعي ضرورياً من أجل تأكيد تشخيص الداء الكلوي الوعائي الانسدادي. وسوف يظهر التصوير الومضاني باستخدام حمض دي إيثيلين تري أمين إيبانتانسيك أو حمض ديماركابتوسوكسونيك الموسومين بالتكنيسيوم عدم وجود جريان دموي للكلية. ويؤدي كلاً من التصوير الطبقي المعزز أو التصوير الوعائي بالرنين المغناطيسي ودراسات الدوبلكس إلى تحسين الدقة التشخيصية. إلا أن التشخيص الأكثر موثوقية يتم وضعه باستخدام تصوير الشرايين الكلوية.

من أجل تجنب الأذية الكلوية اللاعكوسة، يكون تحديد موضع الخثرة وإعادة الجريان الدموي للكلية ناقصة التروية أمراً حيوياً. قد يؤدي خثار الشريان الكلوي الرضي إلى أذية كلوية لا عكوسة ما لم يتم استئصال الخثرة جراحياً خلال 4-6 ساعات. وفي الداء الصمي العصيدي الحاد، يتمتع التشخيص الباكر وإعادة التروية خلال ساعات بأعلى نسب النجاح في الحفاظ على الوظيفة الكلوية. بالمقابل، في الداء الكلوي المزمن بنقص التروية وبوجود دوران جانبي، قد تحدث عودة

الشريان الكلوي ثنائي الجانب عالي الدرجة الذي لا يعنو لتصنيع الأوعية أو لدى مرضى الإصابة الكلوية والأبهرية.

## الشريانات والجهاز الوعائي البهري:

إن العمليات التي تصيب الأوعية الأصغر في الكلية تكون عادة منتشرة وتصيب الكليتين. وتترافق معظم آفات الشريانات الكلوية عادة مع إصابة جهازية في أعضاء أخرى. سريريا، تترافق آفات الشريانات مع ارتفاع الضغط نتيجة لتفعيل جهاز الرينين - أنجيوتانسين. وقد تكون سوء الوظيفة الكلوية ذات بدء حاد، لكن الأغلب أن تتطور خلال أسابيع أو أشهر.

## الآفات الصمية العصيدية في الكلية:

يعتبر الداء الصمي العصيدي atherocmbolic في الكلية مرضاً متزايداً يتظاهر بزيادة سوء الوظيفة الكلوية كنتيجة لانسداد صمي في الأوعية الدموية الكلوية ذات الحجم الصغير أو المتوسط بصمة ذات منشأ عصيدي. ويحدث عادة لدى مرضى الداء العصيدي المنتشر، سواءً بشكل عفوي أو (وهو الأشيع) بعد منابله أو جراحة على الشريان الكلوي، أو بعد تداخلات مثل تصوير الأوعية أو تصنيع الأوعية عبر الجلد. قد يحدث الداء الصمي العصيدي أيضاً بعد المعالجة بمضادات التخثر أو المعالجة للحالة للخثرة. والتي يمكن أن تتدخل في اندمال صفائح مقترحة (الجدول 29-3).

إن المشكلة السريرية الأكثر أهمية هي سوء الوظيفة الكلوية الحادة أو تحت الحادة أو المزمنة. قد يحدث ارتفاع الضغط غير المستقر تالياً لنقص التروية الكلوية وتفعيل جهاز الرينين - أنجيوتانسين. قد يكون القصور الكلوي غير مترافق بشح بولي ويتطور تدريجياً. وقد يفيد وجود دلائل على الصمة الكولسترولية في الشبكية أو العضلات أو الجلد والتي تتظاهر بشكل تشبكات مزرققة في وضع التشخيص. يمكن للداء الصمي العصيدي أن يصيب أيضاً أعضاء أخرى ويؤدي إلى داء وعائي دماغي، التهاب معكلة حاد. نقص تروية معوية، تنخر مواتي محيطي.

يكون فحص البول عادة سليماً مع بعض الخلايا. تكون البيلة البروتينية عادة خفيفة. وقد نجد كثرة حمضات في الدم وكثرة حمضات في البول وكثر كريات بيض في الدم ونقص المنفعة في الدم خلال الطور الحاد من المرض. تشير هذه الموجودات إلى التفعيل المناعي على سطح الصمة العصيدية المكشوفة. يظهر الفحص الباثولوجي للكلية وجود شقوق كولسترولية محاطة بتفاعل نسيجي

### الجدول 29-3: عوامل الخطورة للداء الكلوي الصمي الخثاري

تصوير أوعية أو تصنيع وعائي (أبهر، إكليلي كلوي)  
عمليات جراحية مع مثبلة الأبهر و/أو الشرايين الكلوية  
المعالجة المضادة للتخثر أو الحالة للتخثر  
تعرضي لدى مرضى الداء التصلبي العصيدي الشديد.

### الجدول 29-1: الحالات المترافقة لانسداد الشريان الكلوي

جراحة أو رض على البطن  
صمة (س القلب، صمات، خثارية انشائية)  
حالات مرض التخثر  
تسلخ الأبهر العدلي أو أم دم كلوية  
التهاب أوعية (التهاب الشرايين العنقدي التمديد، داء كاواساكي - التهاب الشرايين لتاكياسو)،  
تصيق الشريان الكلوي (عسر تصنع ليفي عضلي، تصلب عصيدي)  
صنف خثاري على الشريان الكلوي (صخامة عقد ليفية، خبثاء).

### الجدول 29-2: عوامل الخطورة المترافقة لاعتلال الكلية بنقص التروية

ارتفاع ضغط شديد أو معاوض  
نوبات ارتفاع الضغط  
عدم التناظر في حجم الكلية  
ودمة رتوية سريعة مع وظيفة بطئ أيسر تليمية.  
العمر > 50 سنة  
ارتفاع مستويات الكرياتينين في الحصل مع عيظفات الأنزيم القالب  
للأنجيوتانسين،  
قصة تدخين  
وجود تصلب عصيدي في مكان آخر من الجسم (مثلاً شرايين إكليلية).

العصيدي، خسارة لا عكوسة في الوظيفة الكلوية. وعادة ما يكون لدى هؤلاء المرضى سوء وظيفة كلوية مستبطنة ويكونون ذوي خطورة عالية للإصابة بالقصور الكلوي الحاد المحرض بالمادة الظليلة، والذي يمكن تجنبه عبر الإماهة واستخدام مادة ظليلة غير مؤينة أو التصوير بال CO2. وتكون المقاربة المنصوح بها هنا هي إجراء تصوير الشرايين الكلوية لدى المرضى الذين يملكون عدة عوامل خطورة لاعتلال الكلية بنقص التروية، أما لدى المرضى ذوي عوامل الخطورة غير الواضحة. فيكون من الأفضل في البدء طلب اختبارات غير جراحة مثل تصوير الدوبلر أو تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي قبل الاتجاه نحو تصوير الشرايين.

تتألف الخيارات العلاجية لهؤلاء المرضى من المعالجة الدوائية، تصنيع الأوعية angioplasty عبر الجلد، إعادة التوعية الجراحية. لا تؤدي المعالجة الدوائية إلى منع تطور الداء بشكل موثوق. لكن قد تكون المعالجة الدوائية بخافضات الضغط المناسبة هي الخيار الوحيد المتوفر لدى مرضى لا يمكن أن يتحملوا العمليات الجراحة. إن كلاً من تصنيع الأوعية عبر الجلد أو إعادة التوعية جراحياً يمكن أن تستعيد خسارة الوظيفة الكلوية الناجمة عن تضيق الشريان الكلوي. ويكون الانتقاء بينهما أمراً يعتمد بشكل رئيسي على المريض. حيث يعتبر تصنيع الأوعية عبر الجلد مع أو بدون وضع سكت داخل وعائي المعالجة المفضلة لدى مرضى الخطورة الجراحية العالية. في حين أن إعادة التوعية جراحياً قد تكون الخيار الأفضل لدى مرضى تضيق

متلازمة البوريميائية الانحلالية (HUS)، hemolytic uremic sy). ويكون الهدف الأساسي للمعالجة هنا هو خفض الضغط السريع للضغط الدموي الانبساطي إلى حوالي 100-110 ملمز خلال 6 ساعات. وينصح بعدم خفض الضغط الشرياني الوسطي في البدء بأكثر من 25٪. إن السيطرة الأكثر هجومية على الضغط الشرياني لا تعتبر ضرورية ويمكن أن تؤدي إلى حوادث نقص تروية كنتيجة لتناقص الإرواء. ويمكن الحصول على إنقاص تدريجي أكثر في الضغط الدموي الانبساطي ليصل إلى 80-90 ملمز خلال أسابيع. عادة ما تتدهور الوظيفة الكلوية في البدء خلال المرحلة الأولى من السيطرة على الضغط الدموي لكنها تشفى مع اندمال الآفات الوعائية وتحقيق التنظيم الذاتي للجريان الدموي. سوف يعاني معظم مرضى ارتفاع الضغط المتسارع من أذية وعائية حادة ومزمنة معتدلة أو شديدة ويكونون ذوي خطورة عالية للإصابة بآفة إكليلية ووعائية دماغية وكلوية. ويميل المرضى الذين يتطور لديهم سوء وظيفة كلوية لأن يكون لديهم معدل بقيا أقل. وهناك حاجة إلى مزيد من العمل على الأسباب الثانوية لارتفاع الضغط لدى المرضى الذين يراجعون بارتفاع ضغط خبيث.

### تصلب الجلد:

يشكل تصلب الجلد scleroderma آفة نسيج ضام متزايدة تترافق مع تكاثر في النسيج الضام، وتسمك الجدران الوعائية وتضييق لللمعة الوعائية. إن حوالي 50٪ من المرضى تظهر لديهم علامات الإصابة الكلوية مثل البيلة البروتينية الخفيفة واضطراب مستوى الكرياتينين في المصل وارتفاع الضغط الجهازى المرافق. تحدث النوبات الكلوية لتصلب الجلد لدى 10-15٪ من المرضى وتتميز بقصور كلوي حاد يترافق مع بدء مفاجئ لارتفاع ضغط شرياني شديد. وهناك القليل من مرضى النوبات الكلوية لتصلب الجلد يمكن أن يكون الضغط الشرياني طبيعياً لديهم. وتتضمن عوامل الخطورة المرافقة للداء الكلوي الناجم عن تصلب الجلد كلاً من الإصابة الجلدية المنتشرة سريعة التطور، والأشهر الباردة، والمرض (الأمريكيين الأفارقة). وتتضمن التظاهرات السريرية المرافقة عادة للإصابة الكلوية كلاً من التكاثر الداخلي والتسمك المتوسط وزيادة توضع الكولاجين وفرط نمو الشرايين الكلوية الصغيرة ضمن ما يسمى «جلد البصل» onion skin. وتشمل الموجودات الأخرى المرافقة للنوبات الكلوية كلاً من اعتلال الأوعية الصغرى وفرط الحمل الحجمي والأعراض البصرية واعتلال الدماغ بفرط التوتر. يتفعل جهاز الرنين - أنجيوتانسين وقد يساهم في تطور النوبات الكلوية أو زيادة سوءها. يحتاج تشخيص النوبات الكلوية لتصلب الجلد إلى وجود مظاهر تصلب الجلد الأخرى. وفي حالات نادرة، قد تكون النوبات الكلوية هي العرض البدئي لتصلب الجلد. وقد تكون الأضداد المضادة للنوى والأضداد المضادة للمركز والأضداد Sc1-70 وأضداد البولييميراز المضادة للـ RNP إيجابية. يجب البدء بالمعالجة قبل حدوث التبدلات اللاعكوسة. وتكون السيطرة على ضغط الدم هي الهدف الأساسي للمعالجة من أجل إبطاء تطور القصور الكلوي. وتعتبر مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين الدواء المثالي ويؤدي إلى تحسين السيطرة على الضغط الدم لدى الغالبية العظمى من المرضى. ومع السيطرة الكافية على ضغط الدم واستخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، يمكن لبعض المرضى أن يستعيدوا وظيفتهم الكلوية بما يكفي لإيقاف التحال.

في الشرايين الكلوية ذات الحجم الصغير أو المتوسط. لا توجد معالجة فعالة توجه نحو هذا المرض. وقد يفيد تجنب إجراء تصوير الأوعية والعمليات الجراحية لدى مرضى تصلب العصيدى المنتشر في منع هذه الإصابة. يمكن لمضادات التخثر والعناصر الحالة للخرثرة أن تزيد سوء العملية الصميدة العصيدية ويجب تجنبها. ويفضل إجراء التحال البريتواني عند المرضى الذين يصابوا بالداء الكلوي نهائي المرحلة من أجل تجنب استخدام الهيبارين مع التحال الدموي. يكون الإنذار سيئ بشكل عام ويعتمد على شدة إصابة العضو ودرجة الانصمام.

## التصلب الكلوي بارتفاع الضغط المزمن:

يوصف هذا الداء chronic hypertensive nephrosclerosis بأنه عملية بطيئة من التصلب الوعائي داخل الكلوي والتبدلات بنقص التروية المترافقة مع ارتفاع الضغط المزمن. وعندما تتطور هذه التبدلات يمكن أن تؤدي إلى داء كلوي نهائي المرحلة. وتتضمن عوامل الخطورة في هذا المرض كلاً من المرق (الأمريكيين الأفارقة) والزيادة الواضحة في ضغط الدم والداء الكلوي المزمن المستوطن. يكون المرضى مصابين عادة بارتفاع ضغط شرياني طويل الأمد (>10 سنوات)، وزيادة متزايدة ببطء في مستوى كرياتينين المصل.

يعتمد تشخيص التصلب الكلوي بارتفاع الضغط المزمن على التظاهر السريري في سياق ارتفاع ضغط شرياني طويل الأمد. وفي الحالة النموذجية، يتمتع المرضى برسابة بولية طبيعية. مع بيلة بروتينية خارج المجال النفروزي، وتكون الكليتين صغيرتي الحجم على صورة الأمواج فوق الصوتية. ونادراً ما تكون الخزعة ضرورية لوضع التشخيص. يرتبط التطور نحو القصور الكلوي بدرجة السيطرة على ضغط الدم. حيث أن ارتفاع الضغط المتسارع يمكن أن يسيء من معدل التطور نحو القصور الكلوي. ويكون الهدف الأساسي للمعالجة هنا هو السيطرة على ضغط الدم. تعتمد النتائج عند هؤلاء المرضى على السيطرة على ضغط الدم، والمطاوعة للأدوية، والمتابعة المستمرة والمنظمة. ويمكن أن يحدث لدى بعض المرضى زيادة في سوء الوظيفة الكلوية على الرغم من السيطرة الجيدة ظاهرياً على ضغط الدم. وربما تعتبر العوامل المورثية هامة في بعض هؤلاء المرضى.

## التصلب الكلوي الخبيث:

يشير التصلب الكلوي الخبيث malignant nephrosclerosis إلى تبدلات وعائية كلوية تترافق مع تسارع ارتفاع الضغط مما يؤدي إلى نقص تروية كلوية وقصور كلوي حاد. يؤدي ارتفاع الضغط الشرياني والشعري إلى اضطراب البطانة الوعائية. مما يؤدي إلى التخرر الليفي fibrinoid necrosis المميز. يتفعل جهاز الرنين - أنجيوتنسين - البلاسمي وقد يساهم في التطور نحو التخرر الليفي.

يتظاهر المرضى عادة بارتفاع شديد في ضغط الدم الانبساطي (>120 ملمز). وعادة ما يحدث اعتلال الدماغ بفرط الضغط بشكل متزامن. تحدث البيلة البروتينية والبيلة المدماة بالتوافق مع القصور الكلوي الحاد. تظهر خزعة الكلية تخرراً ليفيياً ضمن الشريينات وتنتج صورة نسيجية مشابهة لاعتلال الأوعية الصغيرة المشاهد في

## المتلازمة اليوريميائية الانحلالية وضرورية نقص الصفائح الخثاري:

يتميز كلاً من HUS وفرفرية نقص الصفائح الخثاري thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) باعتلال أوعية كبيرة خثاري ونقص صفائح. وتكون المظاهر السريرية والمعالجة لهذه الاضطرابات متشابهة. رغم وجود بعض التغيرات (الجدول 29-4). وتكون الإصابة الكلوية أكثر شيوعاً في HUS وتتميز بصمات فيبرينية في العرى الشعرية الكلية. وقد تظهر الشريينات أيضاً صمات مع تنخر ليفيني.

تكون HUS أكثر شيوعاً عند الأطفال بعد آفات إسهالية لا نوعية. وقد تبين أن الإشرشيا كولي المنتجة للـ Verotoxin (O157:H7) ترافق مع التهاب كولون نزلي وHUS. قد ترافق HUS مع قصور كلوي وقلة صفائح وفقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الصغيرة. وتشاهد مظاهر مشابهة في TTP. إلا أن تبدلات الحالة العقلية والأعراض العصبية تشاهد بشكل أكثر تكراراً في مرضى TTP. قد يترافق كلا المرضين مع خبثات، مانعات الحمل الفموية. عوامل مضادة للأورام، انتانات. آفات متاعية ذاتية. قد يكون السير السريري للإصابة الكلوية حاداً أو يتطور بسرعة نحو القصور الكلوي. وتكون نسبة الشفاء العفوي من الـ HUS عالية لدى الأطفال وتبرز الحاجة فقط إلى بعض المعالجة الداعمة. لكن الإنذار لدى البالغين يكون أكثر تحفظاً، وتكون المعالجة الإضافية ضرورية عادة. ويكون تبديل البلازما هو الوسيلة الأكثر فعالية. مع حدوث استجابة تصل إلى 90% من الحالات. وهي تملك فعالية أكبر مقارنة مع تسريب البلازما الطازجة المجمدة. لذلك يجب البدء بتبديل البلازما باكراً ما أمكن عند وضع التشخيص. ويتصح لدى مرضى TTP بإجراء عملية تبديل بلازما مرة يومياً لفترة أسبوع ومن ثم كل يومين حتى يحدث الهجوع. ويكون الفينكريستين مفيداً لدى المرضى الذين لا يستجيبون إلى تبديل البلازما. وتعطى

الستيرويدات القشرية عادة بالمشاركة مع معالجات أخرى. وقد يكون من الصعب تقييم فعاليتها. يستطب استئصال الطحال لدى مرضى الـ TTP المقاومين للمعالجة.

## متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات والكلية:

يمكن أن يتطور لدى مرضى متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات خثار وريدي أو شرياني. ونقص صفائح، وفقدان أجنة متكرر. وقد يترافق هذا الداء مع اضطرابات جهازية مثل الذئبة الحمامية الجهازية أو آفات مناعة ذاتية أخرى. انتانات معينة، أدوية. أو قد يحدث لوحده كافة بدئية. قد يترافق مع مضاد التخثر الذابي وأضداد الكاردوليبيين ونتيجة إيجابية كاذبة على أبحاث الاختبار المخبري للأفات التاسلية. ترافق الإصابة الكلوية مع آفة سادة وعائية تؤثر على الأوعية الدموية الكلوية. وتتراوح من الشريان الكلوي الأساسي وحتى الشعيرات الكلية. وقد تم تقرير وجود موجودات على الخثار المجهرية الكبسي مشابهة لتلك المشاهدة في HUS. ويظهر بعض المرضى بيلة بروتينية خفيفة مع وظيفة كلوية طبيعية. في حين أن هنالك آخرين يظهرون قصوراً كلوياً حاداً أو سريع التطور يترافق مع بيلة بروتينية وتشمل بولي فعال. إن خثار شريان كلوي كبير مع احتشاء كلوي قد يترافق مع ألم خاصرة وبيلة دموية ووظيفة كلوية تسوء بالتدرج. قد يكون خثار الوريد الكلوي لا عرضي أو حاد يترافق مع ألم خاصرة وسوء وظيفة كلوية حاد.

قد تشاهد أضداد الفوسفوليبيد لدى المرضى المعالجين بالتحال الدموي أو بعد زرع الكلية. وقد تم توثيق وجود زيادة في نسبة حدوث الحوادث الخثارية لدى مرضى التحال الدموي. وقد تكون المعالجة بالوارفارين ناجحة في إنقاص نسبة حدوث التخثر في طعم شرياني وريدي. ترافق أضداد الفوسفوليبيد مع زيادة نسبة حدوث خثار الطعم الغيري الكلوي وخسارته. وقد تؤدي المعالجة بمضادات التخثر إلى منع نكس الخثار وفقدان الطعم الغيري الكلوي. إن علاج متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات هو نفسه بغض النظر عن وجود إصابة كلوية. حيث يحتاج مريض اعتلال الأوعية الصغيرة الخثاري أو خثار في شريان كبير أو صغير إلى معالجة بمضادات التخثر لمنع الأذية الوعائية. وتؤدي مضادات التخثر عالية الشدة مع الوارفارين (معدل التعديل العالمي >3) إلى إنقاص واضح في نسبة حدوث حوادث خثارية جديدة لدى هؤلاء المرضى. ولا تعتبر مثبطات المناعة ناجحة في علاج هذه المتلازمة.

## خثار الوريد الكلوي:

يعتبر خثار الوريد الكلوي renal vein thrombosis آفة شائعة ضمن زمرة معينة من المرضى. وقد تكون نسبة حدوثها عالية تصل إلى 30% عند مرضى المتلازمة النفروزية. خاصة أولئك المصابين باعتلال كلية غشائي. وقد تحدث أيضاً بالمشاركة مع حالات فرط قابلية للتخثر أخرى. استنزاف حتمي وتكتيف دموي. ضغط خارجي. سرطانة كلية

الجدول 29-4: مقارنة بين المتلازمة اليوريميائية الانحلالية وفرفرية نقص

| الصفائح الخثاري        |                                   |                            |
|------------------------|-----------------------------------|----------------------------|
| الظهور                 | المتلازمة اليوريميائية الانحلالية | فرفرية نقص الصفائح الخثاري |
| الظواهرات العصبية      | نادرة                             | شائعة                      |
| نقص الصفائح            | معتدل                             | شديد                       |
| القصور الكلوي          | شائع                              | أحياناً                    |
| الإسهال والقيء         | شائعة                             | نادرة                      |
| الكولون                |                                   |                            |
| الإصابة متعددة الأعضاء | غير معتادة                        | شائعة                      |
| التكس                  | نادر                              | شائع                       |
| الذخبات                | مستحضر                            | مرئع                       |

## الفصل 29- الآفات الوعائية في الكلية 289

المحوري وتصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي وتصوير الأوعية بالصدى تعتبر جميعها وسائل مسح غير جراحة. لكنها أقل موثوقية من تصوير الوريد الكلوي.

تتألف معالجة خثار الوريد الكلوي المشخص من إعطاء مضادات التخثر بالهيبارين ومضادات التخثر طويلة الأمد بالوارفارين. تستمر المعالجة عادة لسنة واحدة. أو إلى أمد غير مسمى في حالة النكس أو وجود عوامل الخطورة. ويتم اللجوء إلى المعالجة الحالة للخثرة لدى مرضى الخثار الوريدي الكلوي الحاد المترافق مع قصور كلوي حاد. وفي حالات نادرة يمكن أن نلجأ إلى استئصال الخثرة جراحياً لدى المرضى الذين لا يستجيبون للمعالجة المضادة للتخثر.

### آفات مساق مقبليية

يكتسب اعتلال الكلية بنقص التروية مساحة واسعة من الاهتمام في البحث. ومن المحتمل أن اعتلال الكلية بنقص التروية يساهم بشكل هام في التطور إلى آفات مثل اعتلال الكلية السكري. وقد يكون بالإمكان خلال العقد القادم تحديد طرائق لكشف المساهمة الدقيقة وتأثيرات المعالجة والتي تعتبر تطورا هاما جدا. كذلك هناك حاجة لإجراء دراسة عشوائية مهيمنة للمقارنة بين الفوائد طويلة الأمد للمعالجة الطبية والجراحية والتدخلات العلاجية عبر الجلد لدى مرضى تضيق الشريان الكلوي. وبعد تصحيح الشريان الكلوي. يعتبر إعادة التضيق مشكلة رئيسية. وسوف تبدأ في المستقبل القريب دراسات مهيمنة لاختبار الطرق المختلفة التي تمنع ذلك.

الجدول 29-5: حالات تذهب لخثار الوريد الكلوي

حالات فرط القابلية للتخثر

متلازمة نفروزيية

مانعات الحمل القموية والحمل

عوز البروتين S أو C

متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات

الذئبة الحمامية الجهازية

استنزاف السائل خارج الخلايا

ضغط خارجي على الوريد الكلوي

ضخامة عقد مُفاوية

أورام

تليف خلف البريتوان

أم دم أجهريية

آفات أخرى

سرطانة حلبة كلوية

الرض أو الحراحة

داء الخلايا المنجلية

التخثر الحليمي الكلوي

كلوية، داء الخلايا المنجلية، التخثر الحليمي، الخمج (الجدول 29-5). في المتلازمة النفروزيية، تنخفض مستويات الأنثي ترومين III وقد تتبدل مستويات البروتينات C و S وتساهم في حالات فرط القابلية للتخثر.

تعتمد أعراض خثار الوريد الكلوي على كون الانسداد حاد أو مزمن. حيث أن مرضى الخثار الوريدي الكلوي الحاد قد يتظاهرون بأعراض الغثيان، الإقياء، ألم الخاصرة، الألم الخصوي. البيلة الدموية المجهرية أو العيانية، الازدياد الواضح في مستوى نازعة الهيدروجين اللبئية في البلازما. وقد نلاحظ أيضاً زيادة في مستويات الكرياتينين في المصل وفي حجم الكلية. في حين أن مرضى الخثار الوريدي الكلوي المزمن قد يظهرون موجودات غير نوعية مثل زيادة سوء البيلة البروتينية أو دلائل على سوء الوظيفة الأنبوبية الكلوية.

إن الطريقة المثلى في تشخيص خثار الوريد الكلوي هي تصوير الوريد الكلوي الانتقائي. وفي الوقت الحاضر. تبين أن التصوير الطبقي

# القصور الكلوي الحاد

## التعريف والسببية:

مخرج المانة. بالإضافة إلى ذلك. وحسب السير السريري، تتضمن التشخيص الأخرى التي يجب أخذها بعين الاعتبار كلاً من التهاب الكلية الخلالي الحاد (التالي للصادات)، أو الصمات العصيدية (من جراحة أبهرية سابقة و/أو تصوير أبهر)، أو انسداد الحالب (جراحة كولونية أو حوضية). أو الانسداد داخل الكلوي (اعتلال الكلية بحمض البول الحاد).

## المقاربة للتشخيص: مراجعة المخطط، القصة المرضية، الفحص السريري:

يعتمد تحديد سبب الـ ARF على مقارنة جهازية، كما يظهر في الجدول 30-1. وتكون الصعوبة في الوصول إلى تشخيص صحيح لدى مريض المشفى ليست في الفشل في تمييز سبب محتمل للـ ARF. بل تكمن المشكلة في عكس ذلك تماماً، لأن العديد من أسباب الـ ARF يمكن أن تكون موجودة. يعتمد التشخيص الصحيح على دراسة دقيقة للمعلومات المتوافرة فيما يخص مرضى الـ ARF وعلى فحص نتائج التدهور في الوظيفة الكلوية وعلاقتها مع جدول التسلسل الزمني للأسباب المحتملة للـ ARF. ويحتاج التشخيص الصحيح أيضاً إلى دراية واسعة بالتطور المعتاد للأسباب المختلفة للـ ARF. ويظهر في الجدول 30-2 بعض المعلومات المهمة التي يجب التفكير بها من منطلق مخطط المريض.

إن تناقص وزن الجسم وتبدلات الضغط الشرياني والنبض مع الوضعية وتناقص نبض الوريد الوداجي. كل ذلك يشير إلى تناقص حجم السائل خارج الخلوي. كما تتطور الأزوتيمية قبيل الكلوية أيضاً في حالات يتمدد فيها حجم السوائل خارج الخلوية (قصور قلبي، تشمع. متلازمة نفروزيّة). لكن يبقى الحجم الفعال للدم منخفضاً. يمكن أن يؤدي الفحص السريري الدقيق إلى كشف مائة ممتدة معضّة تشير إلى انسداد السبيل البولي السفلي. وعندما يكون هنالك شك يكون الانسداد البولي السفلي هو سبب الأزوتيمية الحادة. يجب إجراء فحص للموثة مع قثطرة المانة بعد التفريغ العميقة «داخل وخارج» التشخيصية. وذلك كجزء من الفحص السريري. يجب تسجيل حجم البول والحفاظ على عينات لإجراء الدراسات المذكورة لاحقاً.

هنالك موجودات أخرى قد تكون مفيدة هي حدوث الحمى والانفجاعات لدى بعض مرضى التهاب الكلية الخلالي الحاد. كما أن وجود قصة قثطرة أبهرية حديثة ووجود مشاك مزرقة تعتبر مشعرات تشخيصية للصمة العصيدية أو الكولسترولية.

قد يكون من الصعب تمييز الأزوتيمية قبيل الكلية عن ATN. وينجم ذلك جزئياً عن أن تقييم الحالة الحجمية عند مريض مصاب بمرض خطير لا يكون سهلاً. وأي سبب للأزوتيمية قبيل الكلوية يمكن

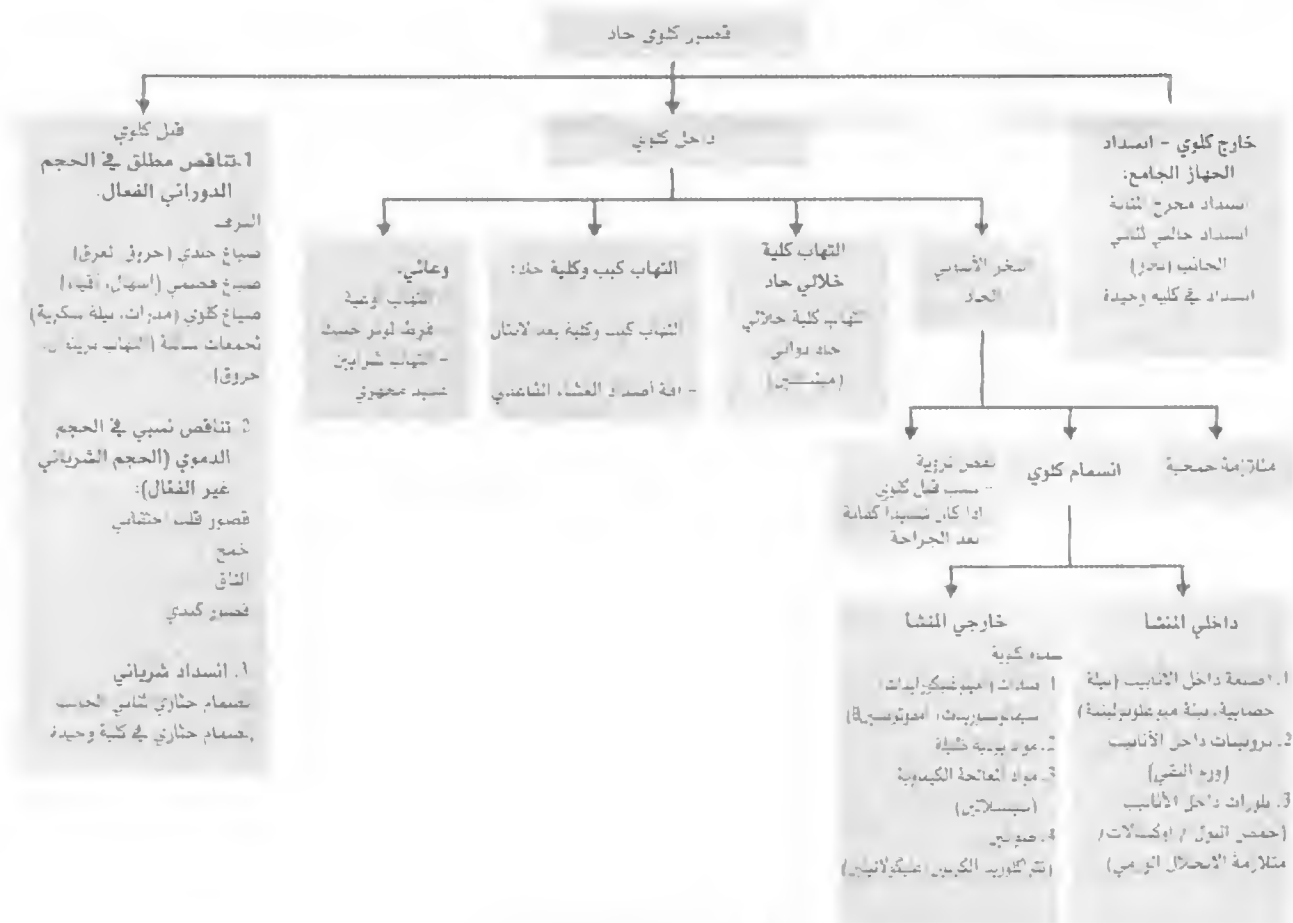
يشكل القصور الكلوي الحاد (ARF) acute renal failure متلازمة يمكن تعريفها بشكل واسع على أنها تناقص مفاجئ في معدل الرشح الكبيبي ليحدث احتباس لنواتج الفضلات الأزوتية (البولة الدموية الأزوتية BUN والكرياتينين) واضطراب حجم السائل خارج الخلوي وشوارده والتوازن الحامضي القلوي. يمكن أن ينجم الـ ARF عن (1) آفات تسبب تناقص جريان الدم الكلوي (أزوتيمية قبل كلوية). (2) آفات تصيب مباشرة البرانشيم الكلوي (أزوتيمية كلوية). (3) آفات تترافق مع انسداد في السبيل البولي (أزوتيمية بعد كلوية) (الشكل 30-1).

إن الداء الكلوي الخلالي الأكثر شيوعاً الذي يؤدي إلى الـ ARF يطلق عليه اسم التخر الأنوبي الحاد (ATN) acute tubular necrosis. والتي هي متلازمة سريرية تتميز بتناقص مفاجئ ومستمر في معدل الرشح الكبيبي يحدث خلال دقائق إلى أيام استجابة لأذية نقص تروية حاد أو أذية سامة للكلية. يتم الشك السريري بالـ ATN بشكل كبير عند استبعاد الأسباب قبل وبعد الكلية لأزوتيمية الدم المفاجئة. يتلوه استبعاد للأسباب الأخرى للـ ARF الخلالي (التهاب الكبد والكلية. التهاب الكلية الخلالي الحاد. التهاب الأوعية). ويجب على المرء استبعاد المتلازمات الكلوية المميزة الأخرى بحذر قبل التأكيد على أن ATN موجود. ورغم أن تعبير التخر الأنوبي الحاد لا يعطي وصفاً نسجياً كاملاً ودقيقاً لهذه المتلازمة. إلا أن هذا التعبير مستأصل في الممارسة السريرية ولذلك تم استخدامه في هذا الفصل.

## التشخيص التفريقي والتقييم التشخيصي للمريض:

## أزوتيمية الدم الحادة خلال القبول بالمشافي:

يختلط القصور الكلوي الحاد لدى حوالي 5% من قبولات المشافي. وأكثر من 30% من قبولات العناية المشددة. وبالرغم من اللانحة الشاملة للحالات التي يمكن أن تسبب أزوتيمية الدم الحادة لدى مرضى المشافي. إلا أن القصة المرضية الدقيقة والفحص السريري الجيد وبعض الاختبارات المخبرية البسيطة غالباً ما تكون كافية لوضع التشخيص. لدى مرضى المشافي البالغين، تعتبر أزوتيمية الدم قبيل الكلوية السبب الوحيد الأكثر شيوعاً للأزوتيمية الحاد. ويكون ATN هو المرض الكلوي الخلالي الأكثر شيوعاً الذي يؤدي إلى الـ ARF. لذلك. يكون التشخيص التفريقي الأكثر أهمية هو بين الأزوتيمية قبيل الكلوية (مثلاً. الاستنزاف الحجمي) وATN (التالي لنقص التروية أو الانسداد الكلوي). ولدى المريض الذكر المسن. يجب أيضاً استبعاد انسداد



الشكل 30-1: أسباب القصور الكلوي الحاد

## الحجم البولي:

عادة ما يكون الحجم البولي أقل من 400 مل/يوم لدى مرضى ATN شديحي البول. ولا يؤدي وجود نتاج بولي طبيعي إلى استبعاد تشخيص ATN لأن العديد من مرضى ATN يكون لديهم نتاج بولي يصل إلى 1.5-2 لتر/يوم. هذا الشكل من ATN غير شديحي البول يترافق كثيراً مع ARF محدث بانسداد الكلية بالصادات. بالمقابل، يشير وجود انقطاع البول anuria (لا يوجد نتاج بولي) إلى تشخيص آخر غير الـ ATN، وأكثرها أهمية هو الانسداد. كما أن النتاج البولي اليومي كثير التغير يقترح تشخيص الانسداد أيضاً.

## الرسابة البولية:

في القصور قبيل الكلوي. قد نشاهد كمية معتدلة من الهياكل وأسطوانات محبة بدقة. في حين أن الأسطوانات المحبة بشكل شديد والأسطوانات الخلوية تكون نادرة. في الـ ATN تكون الرسابة عادة مميزة بشكل كبير. حيث تكون الأسطوانات البنية المحبة الوسخة والخلايا الظهارية الأنبوبية الكلوية (حرة أو ضمن أسطوانات) هي العناصر الأكثر وجوداً وتُشاهد في 70-80% من مرضى الـ ATN. وعند وجود رسابة سليمة تحتوي على القليل من العناصر المتشكلة. يجب أن ينتبه الطبيب إلى احتمال وجود الانسداد. وفي الـ ARF المترافق مع

## الجدول 30-1: المقاربة التشخيصية للقصور الكلوي الحاد

1. مراجعة التقرير (راجع الجدول 30-2)، مع انتباه خاص نحو أدلة على التناقص الحديث في الـ GFR وتسلسل الحوادث المؤدية إلى تدهور الوظيفة الكلوية من أجل تحديد العوامل المسببة المحتملة.
2. الفحص السريري، بما فيه تقييم الحالة الهيموديناميكية.
3. تحليل البول. مع فحص الرسابة بشكل دقيق.
4. تحديد المشعرات البولية.
5. قنطرة مثانية.
6. تحريض الإدرار البولي.
7. دراسات شعاعية، خاصة الإجراءات الموجهة بالسير السريري (التصوير بالأشعة فوق الصوتية للبحث عن الانسداد).
8. خزعة الكلية.

GFR - معدل الترشيح الكبيبي.

أن يؤدي إلى ATN إذا كان شديداً كفاية. وقد يفيد تقييم الحجم البولي والرسابة البولي وبعض المشعرات البولية المعينة بشكل جزئي في وضع التشخيص الصحيح.



الجدول 30-2: تقرير مراجعة لدى مريض مشفى يتطور لديه قصور كلوي حاد

| ملاحظات   | موجودات التقرير   |
|---|---|
| تحديد فيما إذا كانت أرونيمية الدم حادة، وتحديد المرضى المصابين بسوء وظيفة كلوية سابقاً معرضين بشكل خاص للـ ARF، التالي للمواءمات الظليلة.   | الوظيفة الكلوية السابقة   |
| يعتبر الإثنان سبباً محتملاً للـ ATN حتى بغياب هبوط الضغط.   | وجود الإثنان  |
| تعتبر الأمينوغليكوزيدات (مثل الجنتاميسين) سبباً شائعاً للـ ATN لدى مرضى المشايخ.  | عوامل سامة للكلية   |
| وعادة ما يحدث الـ ATN غير شحيح البول خلال الأسبوعين الأولين من المعالجة، تشكل المضادات سبباً محتملاً لالتهاب الكلية الخلالي الحاد، كما أن الأدوية السامة للحالبيا (مثل السيبيلاتين) تشكل سبباً محتملاً للـ ARF. |   |
| سبباً هاماً للـ ATN لدى مرضى المشايخ، وعادة ما يحدث الـ ATN شحيح البول خلال 24-48 ساعة بعد الدراسة.   | دراسات ظليلة تتضمن تصوير الحرارة عبر الفم، تصوير الحويضة الظليل، تصوير الأوعية                        |
| تقترح الأروتيمية قبيل الكلوية أو ATN بنقص التروية.  | موب ارتفاع ضغط الدم   |
| بشكل نقل الدم غير الملائم سبباً نادراً للـ ATN.   | قصة نقل دم  |
| مشعرات هامة لاحتمالية الأروتيمية قبيل الكلية.   | مراجعة المخطط بحثاً عن قصة فقدان أو حجر حجم السائل خارج الخلايا، الوارد - الصادر، والأوزان المتسلسلة. |
| يعتبر المرضى الذين يخضعون لجراحة قلبية أو وعائية أو يرقان انسدادى معرضين بشكل خاص للـ ATN   | نمط الجراحة   |
| بؤدي الميتوكسي فلوران وبقية مركبات الإينفلوران الأخرى الأقل سمية إلى حدوث ATN غير شحيح البول.   | نمط التخدير   |
| اقتراح الأروتيمية قبيل الكلوية أو ATN بنقص التروية  | مقدار خسارة الدم خلال الجراحة وفيما إذا كان مترافقاً مع هبوط ضغط                                      |

ARF = القصور الكلوي الحاد، ATN = المتحيز الأنبوبي الحاد

الجدول 30-3: المشعرات التشخيصية البولية

| المشعر   | الأروتيمية قبيل الكلية | التنخثر الأنبوبي الحاد |
|--|------------------------|------------------------|
| صوديوم البول (UNa) (ميلي مكافئ/ل)                                    | >20                    | <40                    |
| كرياتينين البول (UCr) (ملغ/دل) PCR (ملغ/دل)                          | <40                    | >20                    |
| حلولية البول (UOSM) (ميلي اوسمول/كغ ماء)                             | <500                   | >350                   |
| مشر القصور الكلوي (RFI) RFI = UNa UCr / Per                          | >1                     | <1                     |
| الإطراح الجزئي للصوديوم المرتشح (FeNa) FeNa = UNa Per / TNaUCr (100) | >1                     | <1                     |

ان الم كرياتينين البلاسما ٢٨٥-٣٠٥مغ/دليل البلاسما

هناك أنماط معينة من الـ ATN (كما هو الأمر في حالة الحروق الشديدة والخمج والأذية الكلوية المحدثة بالمواد الظليلة الشعاعية) أو حالات مترافقة بالتهاب وعائي (مثل التهاب الكبد والكلية الحاد أو التهاب الأوعية الحاد أو رفض الكلية المزروعة) يمكن أن تتظاهر بجميع الميزات السريرية للـ ATN لكن مع وجود إطراح صوديوم جزئي أقل من ١٪.

### استطابات لاختبارات تشخيصية أخرى والخزعة الكلوية:

إذا كان تشخيص الأروتيمية قبيل الكلوية أو ATN مؤكداً بشكل معقول ولا يحتاج السير السريري إلى استبعاد الأسباب الأخرى للأروتيمية

أو كسالات داخل لمعية (كما في التخدير بالميتوكسي فلوران) أو مع توضعات لحمض البول (مترافق مع فرط حمض البول في الدم بشكل حاد بعد معالجة كيميائية آفة خبيثة) تكون الرسابة غزيرة ببلورات حمض البول أو الأوكسالات.

### «المشعرات البولية»:

تشكل هذه المشعرات البولية سلسلة هامة من الاختبارات التشخيصية تتعلق بتقييم الوظيفة الأنبوبية الكلوية، وأكثر هذه الاختبارات استخداماً وملائمة هي قياسات مستويات الكرياتينين والصوديوم من عينات بلاسمية وبولية بنفس الوقت لحساب الإطراح الجزئي للصوديوم. ويكون الاستخدام للنطقي لهذه المشعرات كما يلي: تؤمن نسبة كرياتينين البول/ كرياتينين البلاسما (U/PCr) مشعراً للجزء من الماء المرتشح الذي يتم امتصاصه. وإذا فرضنا أن كل الكرياتينين المرتشح في الكبد يتم إطراره مع البول وأن مقدار قليل نسبياً يضاف إليه عبر الإفراز (مقدار مفرط في الصغر لكنه مقبول)، عندها أية زيادة في تركيز الكرياتينين في البول أعلى مما هو في البلاسما يجب أن تنتج عن إزالة الماء.

في الأروتيمية قبيل الكلوية. وبسبب تناقص مقدار الرشاحة الكلية التي تدخل كل نفرون مع إضافة التحريض لاحتباس الماء والصوديوم، يكون U/PCr عادة أعلى بشكل واضح مما هو عليه في الـ ATN، وتكون تراكيز الصوديوم في البول منخفضة بشكل مميز (الجدول 30-3). بالمقابل، في الشكل ATN المتغير من ARF، يقوم النفرون بإطراح جزء كبير من محتواها من الصوديوم والماء المرتشح، وتكون النتيجة هي خفض U/PCr وزيادة الإطراح القسيمي للصوديوم، إلا أن تفسيرات هذه الاختبارات يجب أن تجري بالمشاركة مع التقييمات الأخرى للمريض بسبب وجود استثناءات هامة سريرياً لهذه العموميات. على سبيل المثال،



uremic. ومعظم تظاهرات تبولن الدم تكون غير نوعية. إلا أن الاحتكاكات التامورية والتظاهرات العصبية مثل اللاثباتية asterixis تعتبر استجابات لبداية التحال.

### التقييم المخبري:

لدى البالغين الموجودين في المشافي والذين يكون تشخيص الأذوتيمية قبيل وبعد الكلية قد استبعد لديهم. يكون الـ ARF لديهم ناجماً عادة عن ATN. بالمقابل، لدى المرضى خارج المشافي الذين يتم استبعاد تشخيص الأذوتيمية قبيل وبعد الكلية لديهم. يكون الـ ARF لديهم غالباً ناجماً عن آفات برانشيمية كلوية أخرى. كما أن فحص البول بحثاً عن البروتين والدم والرسابة البولية يمكن أن يعطي معلومات هامة تساعد في تضيق الاحتمالات التشخيصية ويقترح المزيد من التقييم المخبري الملأ.

يعتبر وجود بروتين 3+ أو 4+ وجود دم 2+ أو 3+ وجود رسابة بولية فعالة مع كريات حمراء وأسطوانات كريات حمراء مميّزاً للتهاب الكبد والكلى التكاثري. كما أن وجود قصة مرض مستبطن مثل الذئبة الحمامية الجهازية. ومستويات المتممة والعامل المضاد للنوى وخزعة الكلية (إذا كان حجم الكلية طبيعياً). كل ذلك يساعد بشكل عام في وضع التشخيص.

غالباً ما يكون وجود القليل فقط من الكريات الحمر ضمن الرسابة البولية مع بول إيجابي الخضاب بشدة أو مادة طافية عالية الخضاب (مع إزالة الكريات الحمر بعد تفصيل البول) ناجماً عن بيلة الفلوبيين العضلي myoglobinuria أو بيلة الخضاب الدموي hemoglobinuria. ويتميز مرضى انحلال العضلات المخططة rhabdomyolysis بزيادة واضحة في الأنزيمات العضلية مثل الكرياتينين وفوسفو كيناز. وتظهر الرسابة البولية لدى مرضى بيلة الفلوبيين العضلي أحياناً كريات دموية حمراء وأسطوانات مصطبغة وأسطوانات حبيبية والعديد من بلورات حمض البول.

يعطي حجم الكلية مشعرات هامة فيما إذا كان القصور الكلوي حاداً أو مزمن وفيما إذا كان الانسداد موجوداً. ويعتبر تصوير الكليتين بالأشعة فوق الصوتية هو الطريقة المفضلة لأنها موثوقة وغير جراحية. إن وجود كليتين بحجم طبيعي لدى مريض أذوتيمية متقدمة يشير عادة إلى أن المريض مصاب بقصور حاد أكثر منه مزمن. لكن هنالك العديد من أسباب القصور الكلوي المزمن الهامة يمكن أن تترافق مع كليتين طبيعيتين الحجم. ومنها الداء السكري واعتلال الكلية بحمة نقص المناعة المكتسب والورم النقوي العديد والداء النشواني. يعتبر تصوير الكليتين بالأشعة فوق الصوتية مفيداً في: (1) وضع تشخيص داء الكلية

الحادة. لا تكون هنالك ضرورة بشكل عام للمزيد من التقييم التشخيصي. ويستطب التقييم التشخيصي الإضافي في الحالات التالية: (1) عندما يكون التشخيص غير مؤكد. خاصة إذا كان السير السريري يقترح احتمالات أخرى (انسدادية أو حادة وعائية). (2) عندما تجعل الموجودات التشخيصية احتمال الأذوتيمية قبيل الكلية أو ATN غير وارد (انقطاع بول). و/أو (3) عندما يكون شح البول مستمراً حتى 4 أسابيع.

يؤمن تصوير السبيل البولي بالأشعة فوق الصوتية وسيلة غير جراحة لتحديد وجود أو غياب توسع في الجهاز الجامع. والذي يستبعد الـ ARF بعد الكلية. وتتوافر طرائق النظائر المشعة من أجل تقييم جريان الدم الكلوي والوظيفة الإطراحية (الإفرازية). يمكن لدراسات الجريان الدموي أن تميز بسهولة بين وجود وغياب الجريان الدموي الكلوي وتناظر الجريان إلى كلتا الكليتين. لكنه يكون أقل دقة في التحديد الكمي للمعدلات المطلقة للجريان. تفيد خزعة الكلية في الحالات التي يقترح التقييم السريري والمخبري فيها تشخيص أخرى غير الأذية السامة للكلية أو بنقص التروية والتي يمكن أن تستجيب لمعالجة نوعية للمرض. وتتضمن هذه الحالات كلاً من التهاب الكبد والكلية. التهاب الأوعية. المتلازمة اليوريميائية الانحلالية، فرطية نقص الصفيحات الخثاري. التهاب الكلية الخلالي التحسسي.

### مقاربة مريض القصور الكلوي الحاد:

عندما يتم اكتشاف الأذوتيمية لأول مرة خارج المشفى. قد تكون حادة أو مزمنة. وتظهر في الجدول 30-4 نقاط مفيدة في تحديد فيما إذا كان القصور الكلوي حاداً أو مزمن. إن معظم المرضى المصابين بأذوتيمية متقدمة يكون لديهم قصور كلوي مزمن. وقبل البدء بتقييم مفصل. يجب أن تعطى الأولوية لتمييز اختلالات القصور الكلوي التي يمكن أن تكون مميتة إذا لم تعالج بشكل مناسب. ويمكن كشف بعض هذه الاختلالات بالفحص السريري (مثل السطام التاموري). إلا أن الاختلالات المهددة للحياة (مثل فرط بوتاسيوم الدم الشديد أو الحمض الاستقلابي الشديد) تحتاج عادة للتقييم المخبري.

حتى قبل أن تصبح طبيعة الآفة المستبطنة المسببة للأذوتيمية معروفة. يجب وضع القرار بالبدء بالتحال. ويجب البدء بالتحال فوراً دون إبطاء لدى المرضى المصابين بفرط بوتاسيوم شديد في الدم. أو حمض. أو فرط حمل بعدي بالسوائل واضح. أو تظاهرات لتبولن الدم

الجدول 30-4: مظاهر مفيدة في تمييز القصور الكلوي الحاد أو المزمن

| المظاهر             | القصور الكلوي الحاد   | القصور الكلوي المزمن  |
|---------------------|---|---|
| القصة السابقة       | وظيفة كلوية طبيعية  | قصة سابقة لارتفاع البولة الدموية الأذوتية أو الكرياتينين صغير، مع استثناء الورم النقوي العديدي، الداء السكري، الداء النشواني، داء الكلية عديدة الكيسات. |
| حجم الكلية          | طبيعي   | دلائل محتملة للحتل العظمي الكلوي.   |
| صورة العظام         | لا توجد دلائل على الحثل العظمي الكلوي   | فقر الدم شائع   |
| الخضاب/الهيماتوكريت | فقر الدم وارد. لكن مسنوى الخضاب الطبيعي لدى مريض مصاب بأذوتيمية متقدمة يعتبر دليلاً على القصور الكلوي الحاد |   |

يعتبر نقص كالسيوم الدم غير عرضي عند أغلب المرضى ولا يحتاج إلى معالجة. وقد يتم استخدام الكريومات الرابطة للفوسفات لدى مرضى فرط فوسفات الدم الواضح. يتطور فقر الدم بشكل منتظم لدى مرضى ATN ولا يتطلب أي علاج ما لم يكن عرضياً أو يساهم في قصور القلب.

عندما يتم تدبير المرضى بشكل جيد (باستخدام التحال باكراً)، لا يظهر العديد من تظاهرات تبولن الدم المذكورة في الجدول 30-5 أو تكون ضمن حدودها الدنيا. ويبقى الإنتان السبب الرئيسي للوفاة رغم التحال الجيد. لذلك، تعتبر العناية الدقيقة والقيمة بالقنطرة الوريدية والجروح وتجنب استخدام القناطر البولية المستمرة الدائمة من الأمور الهامة في تدبير هؤلاء المرضى.

تتضمن استطبانات البدء بالتحال كلاً من فرط بوتاسيوم الدم الشديد و/أو الحمض التي لا يمكن السيطرة عليها بسهولة بالمعالجة الدوائية أو فرط الحمل البعدي السائلي. عند غياب أي من الحالات السابقة، ينصح معظم أطباء الكلية بالتحال عندما تصل مستويات BUN إلى 80-100 ملغ/دل لأن هدف المعالجة الحديثة هو تجنب حدوث أعراض تبولن الدم. لذلك، يتم إخضاع المريض للتحال بشكل متكرر حسب الحاجة بحيث يتم إبقاء مستويات BUN أقل من 80 ملغ/دل. وعند استخدام هذه المقاربة، لا يظهر معظم المرضى أعراض تبولن الدم. ويمكن تعديل الوارد من الطعام والسوائل، ويكون التدبير المفضل للمريض أكثر سهولة. في النهاية، يجب أن يقوم الطبيب بمراجعة جميع استطبانات وجرعات جميع الأدوية المعطاة للمريض المصاب بالـ ATN. وتعتبر مراقبة تراكيز الأدوية في الدم متمماً هاماً للمعالجة الفعالة.

### النتائج والإنذار:

يستمر طور شح البول للـ ATN عادة 1-2 أسبوع ويتلو طور الإدرار. وتحدث حوالي 1/4-3/4 الوفيات خلال طور الإدرار. ولا يعتبر ذلك مثاراً للعجب، لأنه مع توافر التحال، لا يعتبر المحدد الرئيسي للنتائج هو تبولن الدم حيث يلعب المرض المستبطن المسبب للـ ATN الدور الأكبر. كما ذكر سابقاً، يستمر الإنتان بكونه السبب الأول للوفاة لدى مرضى ATN. وتختلف نتائج المرضى الذين يصابون بالـ ATN في مشايخ العناية المشددة بشكل كبير، وذلك حسب طبيعة المرض المستبطن، حيث يمكن أن تصل نسبة الوفيات حتى 50%. ولدى المرضى الذين يحيون خلال الفترة الحادة، غالباً ما تعود الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها. مع بقاء القليل فقط من التراجع البسيط في معدل الرشح الكبي وعدم القدرة على تكثيف وتحميض البول بالحدود القصوى.

### الوقاية:

تعتبر الوقاية الأساس الأولي في التدبير الجيد. ويتطلب ذلك تمييز الحالات السريرية التي يحدث فيها الـ ATN عادة (مثلاً عند المرضى الذين يخضعون لجراحة أبهرية أو قلبية) وتمييز المرضى الذين يكونون عرضة بشكل خاص للـ ATN. وتتضمن الوسائل المعتادة تصحيح حالات العوز السائلي قبل إجراء العمل الجراحي والحفاظ على حلمة كافية للمرضى الذين يكونون عرضة بشكل خاص للإصابة وذلك قبل الدراسات بالمواد الظليلة شعاعياً. يجب استخدام الأدوية السامة للكلية فقط عندما تكون أساسية ومع المراقبة الدقيقة للمريض. وفي النهاية،

عديدة الكيسات، (2) تحديد وجود كلية أو كليتين، (3) تحديد موضع الكلية أثناء إجراء خزعة كلوية.

يعتبر حجم الكلية الطبيعي لدى مريض مصاب بقصور كلوي استطبائياً للخزعة الكلوية، وقبل إجراء الخزعة، يجب السيطرة على الضغط الشرياني، والتأكد من مشعرات النزف والتخثر، ويجب التأكد من وجود كليتين.

## المظهر السريري والاختلاطات وتدبير التنخر الأنوبي الحاد:

يؤدي ARF إلى علامات وأعراض تعكس خسارة الوظائف المنظمة والمفرزة والصماوية للكلية. ويتم التعبير عن فقدان القدرة الإفرازية للكلية بارتفاع تركيز مواد معينة في البلازما تفرز عادة من قبل الكليتين. وأكثر المشعرات مراقبة بشكل واسع هي تراكيز الـ BUN والكرياتينين في المصل. وعند المرضى الخاليين من اختلاطات أخرى، يرتفع مستوى BUN بحوالي 10-20 ملغ/دل/يوم، وينخفض تركيز البكريونات إلى مستوى حالة ثابتة تبلغ 17-18 ميلي مكافئ/ل. ولا يظهر مستوى بوتاسيوم المصل أي ارتفاع يمكن تقديره، ما عدا عند وجود حالة فرط استقلاب هدمي، أو نزف هضمي، أو رض نسيجي شديد.

حيث أن ATN هو اضطراب استقلابي هدمي بشكل حازم، يضيع مرضى الـ ATN حوالي 0.5 lb يومياً. ويمكن الحد ما أمكن من المزيد من فقدان الوزن عبر تأمين الحريات اللازمة (1800-2500 حرة أو 35 حرة/كغ من وزن الجسم يومياً) وحوالي 1.0-1.04 غرام/كغ من وزن الجسم من البروتين يومياً. ويملك استخدام فرط المعادن مع دكستروز 50% والحموض الأمينية الأساسية تأثيراً منخفضاً على الحد من نسب الوفاة والإمراضية لدى مرضى الـ ATN، ما عدا المرضى المصابين أيضاً بحروق واسعة.

يعتبر فرط بوتاسيوم الدم اختلاطاً مهدداً للحياة ينجم عن ARF وغالباً ما يحتاج إلى تدخل إسعافي. يتم تفعيل التأثيرات الكهربية الميكانيكية لفرط بوتاسيوم الدم على القلب بوجود نقص كالسيوم الدم والحمض ونقص صوديوم الدم. لذلك، يعتبر تخطيط القلب الكهربائي (الذي يقيس خلاصة هذه التأثيرات) دليلاً أفضل للمعالجة من قياس البوتاسيوم لوحده. إن التأثيرات القلبية لفرط بوتاسيوم الدم يمكن عزوها بشكل رئيسي إلى الحد من سعة كمون العمل استجابة للمحرضات المزيلة للاستقطاب. وتكون التبدلات التخطيطية المتسلسلة التي تشاهد في فرط بوتاسيوم الدم هي موجة T مؤنفة، وتطاوّل الفاصلة PR وزيادة عرض المركب QRS ونمط موجة جيبي، وتعتبر هذه التبدلات استطبانات لازمة للمعالجة الفورية. إن أكثر الشذوذات الكيميائية الحيوية المسببة للوفاة عند مرضى الـ ATN هي فرط بوتاسيوم الدم.

يمكن تحمل الحمض المعتدل عادة بشكل جيد ولا يحتاج إلى معالجة ما لم تكن متممة للسيطرة على فرط بوتاسيوم الدم أو عندما يكون مستوى بيكرينات البلازما أقل من 15 ميلي مكافئ/ل. إن حالات فرط بوتاسيوم الدم والحمض التي لا تتم السيطرة عليها بسهولة بالمعالجة الدوائية تعتبر استطبائياً لبدء التحال.

الجدول 30-5: الاختلالات الرئيسية للقصور الكلوي الحاد

|                                |   |
|--------------------------------|---|
| ضعف إفراز السوائل والشوارد     | نقص صوديوم الدم   |
| الماء                          | تمدد الحجم  |
| كلور الصوديوم                  | قصور القلب الاحتقاني                                      |
| البوتاسيوم                     | فرط بوتاسيوم الدم   |
| المغنيسيوم                     | اللانظميات  |
| الفوسفات                       | الحماض  |
| المغنيزيوم                     | فرط فوسفات الدم   |
| حمض البول:                     | نقص كلس الدم  |
| احتباس البولة والمنحلات الأخرى | تكمسات انتقالية   |
|                                | فرط مغنيزيوم الدم   |
|                                | فرط حمض البول في الدم                                     |
|                                | تبول الدم   |
|                                | قلبية، التهاب تامور                                       |
|                                | تمضية: الثلاثية، التخليب الذهبي، الومض، السبات، الاحتلجات |
|                                | دموية: فقر دم، اعتلال تخثر، إنتان مؤهب للنزف              |
|                                | مضمية: غثيان، إقياء، التهاب معدة، ترقف                    |
|                                | حلبية: حكة  |
|                                | عدم تحمل السكر  |
| ضعف تركيب                      | نقص كلس الدم  |
| 25-OH شائي هيدروكسي فيتامين د  | فقر الدم  |
| الإريتروبولين                  | الاسماد الدوائي تناقص فعالية المدرات.                     |
| ضعف استقلاب و طرح الأدوية      |   |

بالانسام الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، ورغم تمييز نمطين من الموت الخلوي هنا هو وفاة الخلية apoptosis والتخثر necrosis، إلا أن أحد التطورات الكبيرة في فهمنا للموت الخلوي هو تمييز أن السبل التي تترافق عادة مع وفاة الخلية قد تكون خطيرة في الشكل من الأذية الخلوية المرافق للتخثر. لذلك، تشير الدلائل على أن آليات وفاة الخلية (التي تشمل تفعيل الإندونيكليوزيز) تعتبر مهمة في الأذية الأنبوبية الكلوية وهناك بعض الوسائط النوعية تنظم هذه العملية هي (المؤكسدات، الكاسباس، السيراميد)، ويعتمد الطريق التي تتبعه الخلية على طبيعة وشدة الأذيات. وتتكامل الطريق المتبعة كما يبدو مع ترجمة العديد من المورثات التي تتدخل في تنظيم الدورة الخلوية بالإضافة إلى مجموعة من المورثات التي تعتبر طليعة للالتهاب وذات إنجذاب كيميائي. إن الشلالات التي تؤدي إلى نمط وفاة الخلية أو التخثر في الموت الخلوي تتفعل على الأرجح عفوياً وقد تشترك ببعض الطرق المشتركة.

### أسباب نوعية للقصور الكلوي الحاد:

#### السموم الكلوية خارجية المنشأ:

#### المواد الظليلة شعاعياً:

يعتبر ARF المحدث بالمواد الظليلة واحداً من أكثر أسباب الـ ARF بالسموم الكلوية. وقد أدى التحليل المتقابل لـ 31 تجربة عشوائية مسيطرة تشمل أكثر من 5000 مريض تقارن العوامل عالية الحلولية

تؤدي المعالجة السابقة بالألوبيورينول قبل المعالجة الكيميائية للأورام الكتلية إلى إنقاص إفراز حمض البول.

### إمراضية التخثر الأنبوبي الحاد:

رغم أن التناقص البدئي في جريان الدم الكلوي يبدو أنه ضروري لتطور الـ ATN بنقص التروية، إلا أن الجريان الدموي يعود إلى طبيعته تقريباً خلال 24-48 ساعة بعد الإصابة البدئية. وبالرغم من الجريان الدموي الكافي، يستمر سوء الوظيفة الأنبوبية ويبقى معدل الرشح الكبي منخفضاً. إن تسريب الرشاحة الفائقة الكبية من اللعة الأنبوبية إلى داخل الخلال الكلوي عبر الخلايا الأنبوبية الكلوية المتخرية، والانسداد الحادث بالفصلات أو البلورات في لمسة الأنابيب أمام الجريان، والانخفاض في معامل الرشح الفائق للشعيرات الكبية، كل ذلك يبدو أنه يؤهب ليلعب دوراً إمرضياً في تحقيق الصورة السريرية للـ ATN.

لقد تم عزل العديد من التغيرات الكيميائية الحيوية التي تتدخل في الأذية الخلوية في الـ ARF. وتتضمن هذه التبدلات كلاً من سوء وظيفة المتقدرات، واستنزاف ATP، وتدرج الفوسفوليبيدات، وارتفاع مستوى الكالسيوم الحر الهولي، وتناقص فعالية ATPase - K<sup>+</sup> Na<sup>+</sup>، وتبدلات في استقلاب المنتجات، وتبدلات في الأجسام الحالة، وإنتاج الجذور الأكسجينية الحرة. وما يزال غير واضح حتى الآن ما هي التبدلات التي يمكن أن تعتبر مسببة والتبدلات التي تكون ببساطة نواتج للأذية الخلوية المتقدمة.

بالرغم من الاستخدام الشائع لتعبير التخثر الأنبوبي الحاد، إلا أن تخثر الأنابيب نادر الحدوث سواء في الـ ARF بنقص التروية أو

### مثبطات السيكلوأكسجيناز-2:

لقد أصبحت مثبطات السيكلوأكسجيناز-2 (COX-2) حديثاً معالجة دوائية كثيرة الاستعمال لدى البالغين لمعالجة الحالات الالتهابية الحادة مثل الألم والتهاب المفاصل. وقد أشارت نتائج التجارب السريرية الحديثة إلى أن البروستاغلاندينات المتشكلة من COX-2 تلعب دوراً هاماً في الفيزيولوجيا الكلوية ضمن ظروف معينة وأن تأثيرات مثبطات COX-2 على الوظيفة الكلوية مشابهة للتأثيرات المعتادة لل NSAIDs. إن المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث تأثيرات جانبية كلوية (مثل مرضى العمر المتقدم، الداء الكلوي أو الكبدي، قصور القلب الاحتقاني، المعالجات بمثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين أو المدرات) يجب أن تتم مراقبتهم عند استخدام المعالجة المثبطة للـ COX-2 بنفس الحذر الذي يتم إتباعه عند المعالجة بالـ NSAIDs. وقد تم تحديد مجموع من 15 حالة من ARF ترافقت مع استخدام هذه الأدوية حتى وقتنا الحاضر. وقد كانت 9 منها ناجمة عن استخدام السيليكوكسيب، و6 ناجمة عن الروفيكوكسيب. وقد حدثت جميع الحالات لدى مرضى أظهرت عوامل الخطورة المذكورة سابقاً. وقد عاد جميعهم إلى الوظيفة الكلوية الطبيعية خلال 3 أيام -3 أسابيع من إيقاف المعالجة بهذه الأدوية.

### السيبيلاتين:

تعتبر الأذية الكلوية اختلاطاً جيد التمييز ويعتمد على الجرعة للسيبيلاتين المستخدم في تدبير العديد من السرطانات. قد يكون نقص مغنيزيوم الدم الناجم عن فقدانه كليباً شديداً وقد يحدث لدى ما يقارب 50% من المرضى. يجب تمييزه المرضي بشكل جيد قبل إعطاء السيبيلاتين. ويجب تجنب السموم الكلوية إن كان ذلك ممكناً. تعتبر الآفة الموجودة عادة هي ATN، لكن في الأذية الشديدة أو بعد الإعطاء المتكرر للدواء، قد يحدث داء خلالي مزمن.

### الانسام بايتلين الفليكول:

يعتبر إيتلين الفليكول سائلاً حلوياً عديم اللون والرائحة يوجد ضمن المنحلات ومضادات التجمد. يؤدي تناول إيتلين الفليكول (عادة بشكل مانع تجمد) إلى حدوث متلازمة مميزة من الحمض الاستقلابي ذو فجوة الشوارد العالية الشديدة  $\{[Na^+] - [Cl^-] + [HCO_3^-]\}$  مع فجوة حلوية كـ  $4.7/[ethanol] + 18/[glucose] + 2.8/[BUN] + (Na^+)^2$ . يستقلب هذا العنصر بتأثير أنزيم نازع هيدروجين الكحول إلى حمض الفليكوليك، والذي يعتقد أنه المساهم الأساسي في حدوث الحمض. تتظاهر الموجودات السريرية عند المريض الذي يتناول إيتلين الفليكول في البدء بعدم توجه مع هياج، ثم يتطور إلى سوء وظيفة شامل للجهاز العصبي المركزي مع قصور كلوي وحمض استقلابي وفشل تنفسي وفشل دوراني. يعتبر نقص كلس الدم مظهراً مميزاً يساهم في توضع أوكسالات الكالسيوم ضمن العديد من الأنسجة، لكنه قد يتفاقم بنقص الاستجابة لهرمون جارات الدرق. وتكون الرسابة البولية الأساسية هي بلورات أوكسالات الكالسيوم. ويظهر الـ ARF عادة خلال 48-72 ساعة.

عند وضع التشخيص يجب البدء فوراً بتدخل هجومي بتسريب بيكربونات الصوديوم وريدياً لتحريض التصفية الكلوية للفليكولات عبر قنص الحديد. مع إعطاء الإيتانول أو الأنيزول (فومبيزول) وريدياً لحصر استقلاب إيتلين الفليكول، وإجراء التحاليل الدموي لإزالة الإيتلين

مقابلة منخفضة الحلوية إلى إظهار نتائج أفضل بالنسبة للعوامل منخفضة الحلوية في كل التجارب عدا 9 منها. وقد بلغ معدل الأفضلية لزيادة كرياتينين المصل بقيم أعلى من 0.5 ملغ/دل (44 مكرو مول/ل) باستخدام العوامل منخفضة الحلوية حوالي 0.61 مرة أكثر من العوامل مرتفعة الحلوية. تعتبر المواد الظليلة منخفضة الحلوية هي الخيار الأول لدى المرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث الـ ARF المحرض بالمواد الظليلة لأنها تؤدي إلى سمية كلوية أقل شدة. وتقتصر الدراسات الأولية أن المواد الظليلة متساوية الحلوية يمكن حتى أن تكون أقل سمية كلوية من المواد منخفضة الحلوية.

يعتبر عامل الخطورة الأكثر أهمية هو وجود سوء وظيفة كلوية سابق. رغم أن التجفاف والتعرض المتزامن للسموم الكلوية الأخرى تعتبر عوامل هامة أيضاً. ويجب الحفاظ على مرضى الخطورة العالية بحالة تمييزية جيدة عبر إعطاء المحلول الملحي نصف النظامي (0.45%) بمعدل حوالي 1 مل/كغ/ساعة لفترة 8-12 ساعة قبل وبعد العمل الجراحي.

### الأمينوغليكوزيدات:

يعتبر الـ ARF هو التظاهرة الأكثر أهمية للانسام الكلوي بالأمينوغليكوزيدات (التوبراميسين، الجنتاميسين، الأميكاسين)، ويحدث عند حوالي 10% من المرضى الذين يستخدمون هذه الأدوية. يؤدي الحفاظ على المستويات الدموية ضمن المجال العلاجي إلى إنقاص خطورة حدوث الانسام الكلوية لكنه لا يلغيها. يكون الـ ARF عادة متوسط الشدة وغير مترافق بشح بولي ويتظاهر بارتفاع في مستوى كرياتينين المصل بعد أسبوع من العلاج بأحد هذه الأدوية. ويكون إنذار عودة الوظيفة الكلوية إلى طبيعتها بعد إيقاف المعالجة ممتازاً. رغم أن بعض المرضى قد يحتاج إلى الدعم بالتحال قبل الشفاء.

### مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية:

تملك مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs العديد من التأثيرات الحادة على الكلية. حيث تعتبر هذه المركبات مثبطات فعالة لتكوين البروستاغلاندينات، وهي صفة تساهم في فعاليتها السامة كلوياً لدى زمرة من المرضى ذوي الخطورة العالية والذين يعتمد التوسع الوعائي الكلوي لديهم على البروستاغلاندينات. إن النمط الأكثر تواتراً للأذية المرتبطة بالـ NSAIDs هو الأروتيمية قيبيل الكلوية. خاصة عند المرضى الذين يكون لديهم تقبض حجمي أو يكون لديهم نقص في الحجم الفعال الجائل في الدوران. ويشمل المرضى ذوو الحساسية العالية كلاً من مرضى قصور القلب الاحتقاني والتشمع والداء الكلوي المزمن واستنزاف الحجم. كما تبين أن الحمض الاستقلابي مفرط الكلور (و الذي يكون مرافقاً غالباً لفراط بوتاسيوم الدم) يعتبر تأثيراً للـ NSAIDs. خاصة عند مرضى الداء الكلوي الخلالي المزمن الموجود سابقاً. يحدث نقص الألدوسترونية ناقص الرينين عند أولئك الأشخاص في حالات التثبيط الكلوي للبروستاغلاندينات. وفي النهاية، تترافق الـ NSAIDs مع تطور التهاب الكلية الخلالي الحاد. والذي يترافق غالباً مع سوء الوظيفة الكلوية والبيبة البروتينية ضمن المجال النضروزي. ويحدث هذا الاختلاط كتفاعل تحسسي ذاتي لمشتقات حمض البروبيونيك (مثل الإيبوبروفين، النابروكسين، الفينوبروفين). وبالمقارنة مع التهاب الكلية الخلالي الحاد المرافق لأدوية أخرى، تكون نسبة حدوث أعراض فرط الحساسية وكثرة الحمضات منخفضة. وعادة ما يؤدي إيقاف الدواء المستخدم إلى زوال هذا المرض.

غليكول والفليكولات ويمكن أن تؤدي المراقبة المستمرة للفجوة الحلوية (تصحيح لمستوى الإيتانول إذا تم البدء باستخدام تسريب الإيتانول الوريدي خلال المعالجة) وفجوة الشوارد إلى المساعدة في توجيهه المعالجة خلال التحال الدموي.

### مبطلات الأنزيم القالب

#### للأنجيوتنسين:

يعتقد أن الـ ARF المرافقة لمبطلات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ذات منشأ هيموديناميكي، وتتجم عن فقدان التنظيم الذاتي للجريان الدموي الكلوي ومعدل الرشح الكبي. وتشير التقارير إلى ظهوره عادة عندما يتم إعطاء هذه الأدوية إلى مرضى لديهم تضيق شتاني الجانب في الشريان الكلوي أو لديهم آزوتيمية متقدمة بشكل خفيف. ويلاحظ أيضاً حدوث التهاب كلية خلالي حاد تحسسي مشابه لذلك المشاهد عند إعطاء الصادات.

### السموم الكلوية داخلية المنشأ:

#### انحلال العضلات المخططة:

منذ الوصف البدئي للترافق السببي بين انحلال العضلات المخططة و ARF لدى الأشخاص المصابين بأذيات السحق خلال الحرب العالمية الثانية، بدأ يتوسع طيف أسباب انحلال العضلات المخططة وبيلة الغلوبين العضلي والقصور الكلوي. تعتبر الرضوض هي الأسباب الأكثر شيوعاً، وكذلك الأذيات الأخرى التي تؤدي إلى انضغاط العضلات، أو نقص ترويتها، أو فرط الفعالية العضلية أثناء الرياضة أو الاختلاجات، أو الاضطرابات الاستقلابية (نقص بوتاسيوم الدم أو نقص فوسفات الدم)، أو الأدوية، أو الإتنانات. كما أن كلاً من استخدام الكوكائين والمتلازمة المركبة الخبيثة neuroleptic malignant sy واستخدام مبطلات ريدوكتاز هيدروكسي ميتيل غلوتاريل كوانزيم A في معالجة فرط كولسترول الدم يمكن أن يساهم أو يكون سبباً لحدوث انحلال العضلات المخططة. يعتبر الألم العضلي والبول البني الداكن إيجابي الأورتوتوليودين دون وجود كريات حمراء من العناصر التشخيصية الهامة، لكن يجب تأكيد التشخيص بارتفاع مستويات الكرياتينين وفوسفوكيناز والغلوبين العضلي. يتطور الـ ARF لدى حوالي ثلث مرضى انحلال العضلات المخططة، وغالباً ما يترافق مع فرط بوتاسيوم الدم وفرط حمض البول في الدم وفرط فوسفات الدم ونقص كلس الدم الباكر وتناقص نسبة الـ BUN إلى الكرياتينين بسبب تحرر الكرياتينين المفرط من العضلات. ويعتبر فرط كلس الدم المتأخر أيضاً مظهراً مميزاً للمرض.

يعتبر تعويض الحجم السريع أهم مظاهر التدبير في هذا الداء. وعندما يدخل المرضى ضمن هذا المجال، يجب البدء بإعطاء السوائل الوريدية من المحلول الملحي النظامي بمعدل 200-300 مل/ساعة. إذا ازداد النتاج البولي خلال 4-6 ساعات، عندها يجب الاستمرار بالتسريب لتأمين النتاج البولي حتى يزول انحلال العضلات المخططة. أما إذا استمر المريض بطور الشح البولي (النتاج البولي <400 مل/يوم)، يجب إيقاف التسريب ومعالجة المريض بشكل محافظ للـ ARF. وتشير الخبرات في تقارير الكوراث الحديثة إلى أن الحملة والقلونة الباكورة الهجومية (3 أمبولات من بيكربونات الصوديوم ضمن 1 لتر من محلول الدكستروز 5% بمعدل 250 مل/ساعة) كفيلة بمنع ARF ببيلة الغلوبين العضلي عبر حماية الكلية من التأثيرات السمية

كلوياً للغلوبين العضلي والبولات. ويساعد القلاء الاستقلابي الناتج في حماية المريض من فرط البوتاسيوم، الذي يمكن أن يكون اختلاطاً قاتلاً لانحلال العضلات المخططة. ويعتقد أن قلونة البول مثيرة للجدل في بعض المؤلفات، حيث لا تبدي أية أفضلية على تعدد البيلات بالمحلول الملحي، وقد تساهم في توضع الكالسيوم والفوسفات داخل الأنابيب.

### القصور الكلوي الحاد بفرط حمض البول في الدم:

قد يحدث ARF لدى مرضى الآفات الخبيثة عالية التحول (الابيضاض اللعفاوي الحاد، للمفومات سيئة التمايز) الذين يحدث لديهم بشكل عفوي أو (و هو الغالب) بعد المعالجة السامة للخلايا، تحرير لمقادير كتلية من طلائع حمض البول البوريني. تؤدي هذه العملية إلى ترسب حمض البول في الأنابيب الكلوية. وخلال الانحلال الخلوي الكتلي، يتحرر أيضاً البوتاسيوم والفوسفات بمقادير كبيرة، مع حدوث فرط بوتاسيوم الدم وفرط فوسفات الدم. وعادة ما يكون المستوى القمي لحمض البول في الدم أعلى من 20 ملغ/دل، وتشير نسبة حمض البول في البول إلى تركيز الكرياتينين أعلى من 1/1 إلى تشخيص اعتلال الكلية الحاد بحمض البول. يتطلب منع حدوث الـ ARF تأمين نتاج بولي يبلغ 3 لتر أو أكثر خلال 24 ساعة والمعالجة بالألوبيورينول قبل بدء المعالجة السامة للخلايا.

### المتلازمة الكبدية الكلوية:

تعرف المتلازمة الكبدية الكلوية hepatorenal sy بأنها قصور كلوي لدى مرضى مصابين باضطراب شديد في الوظيفة الكبدية مع غياب أية دلائل سريرية أو مخبرية أو تشريحية على وجود أسباب أخرى للقصور الكلوي. وهي تشابه كثيراً القصور الكلوي قبيل الكلية، ما عدا أنها لا تستجيب للإعاضة بالسوائل كالمعتاد. في الولايات المتحدة وأوروبا، تحدث معظم أسباب المتلازمة الكبدية الكلوية لدى المرضى المصابين بالتشمع الكبدي المتقدم. قد تبدأ المتلازمة الكبدية الكلوية بشكل خفي وغادر خلال أسابيع أو أشهر، أو قد تظهر فجأة وتسبب آزوتيمية شديدة خلال أيام. وتتضمن الأسباب المؤهبة الشائعة كلاً من تدهور الوظيفة الكبدية، الخمج، استخدام الصادات السامة للكلية أو NSAIDs، الاستخدام فوق الحاجة للمدرات، الإسهال، النزف الهضمي. لكن هذا الداء قد يحدث أحياناً لوحده دون أي سبب مؤهب ظاهر. إن العلامة المميزة للمتلازمة الكبدية الكلوية هي شح البول مع حلوية بولية تفوق بـ 2-3 مرات تركيز البلاسما. بالإضافة إلى أن البول يكون خالياً تقريباً من الصوديوم، مشابه لما يحدث لدى مرضى الأزوتيمية قبيل الكلية.

تتألف الخطوة البدئية في التدبير من البحث الجاد دون كلل عن أسباب الأزوتيمية وتصحيح ما يمكن تصحيحه منها. وهناك خطوة مهمة في تدبير هؤلاء المرضى هي استبعاد الأزوتيمية قبيل الكلية العكوسة. وحيث أن المتلازمة الكبدية الكلوية والأزوتيمية قبيل الكلية تملكان نفس المشعرات التشخيصية بفحص البول. لذلك يجب دوماً استخدام وسيلة وظيفية (مثل إعطاء عناصر التمديد الحجمي) للتمييز بين هاتين الحديتين. وحالما يتم وضع تشخيص المتلازمة الكبدية الكلوية، لا تكون هنالك معالجة نوعية، ويكون التدبير محافظ. ويعتبر الإنذار سيئاً.

## القصور الكلوي الحاد المتعلق

### بالحمل:

يملك الـ ARF المتعلق بالحمل في وقتنا الحاضر نسبة حدوث نادرة في الأمم الصناعية، حيث يحدث في حوالي 1/2000 ولادة. وتعزى نسبة الحدوث المنخفضة هذه إلى تشريع الإجهاض في العديد من البلدان.

إن الـ ARF المترافق مع الإنتان التالي للإجهاض يمكن أن يعزى إلى هبوط الضغط والنزف والخمج ومتلازمة التخثر المنتشر ضمن الأوعية disseminated intravascular coagulopathy. ورغم أن العديد من العضويات الممرضة يمكن اتهامها في هذا المجال. إلا أن الإنتان الأكثر شيوعاً وخطورة المرافق للـ ARF ينجم عن أصناف المطثيات (الكوستريديا). وقد تكون الصورة السريرية مرتبطة مع انحلال الدم كنتيجة لإنتاج ذيفان. وتعتبر المعالجة الهجومية بالصادات واسعة الطيف والدعم بالتحال من أساسيات معالجة هذه الزمرة من المريضات.

يعتبر التهاب الحويضة والكلية، أو إنتان السبيل البولي، واحداً من أكثر الاختلاطات الطبية شيوعاً للحمل. ويمكن أن يتطور لدى 25% من المريضات تناقص عابر في معدل الرشح الكبي خلال التهاب الحويضة والكلية. ويجب علاج هؤلاء المريضات بشكل بدئي بالصادات الوريدية ومن ثم إعطاء الصادات الفموية لفترة أسبوعين من المعالجة.

في الثلث الثالث للحمل، يكون الـ ARF مرافقاً وتالياً لاختلاطات الحمل التي تتضمن قبل الإرجاج preeclampsia، والنزف بعد الولادة، وصمة السائل الأمنيوسي، وانفكاك المشيمة placental abruption.

واحتباس بقايا جنينية/مشيمية. ونشاهد نمطاً من القصور الكلوي يشبه ATN لدى مريضات يعانين من حالة ما قبل الإرجاج والنزف حول الولادة. وقد يحدث تنخر قشري ثنائي الجانب مرافقاً لأي نمط من أذية نقص التروية، ويبدو أنه يملك نسبة حدوث غير متناسبة أثناء الحمل مقارنة مع المريضات البالغات غير الحوامل. يمكن للمشيمة المنفكة أيضاً أن تسبب ATN لكنها غالباً ما تكون مرافقة لتخر قشري كلوي. وتترافق متلازمة HELLP (انحلال دم Hemolysis، ارتفاع أنزيمات الكبد Elevated Liver enzymes، تناقص صفيحات Low platelets، مع ما قبل الإرجاج Preeclampsia) مع الـ ARF في حوالي 7.7% من المريضات.

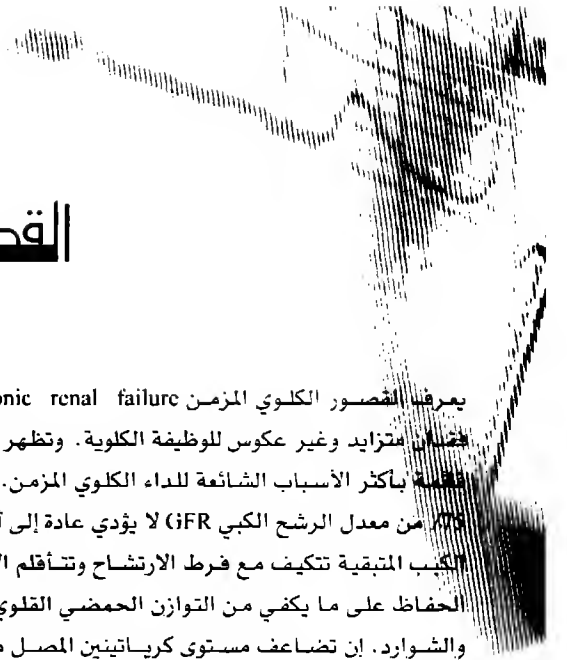
يتميز الـ ARF بعد الولادة (تسمى أيضاً متلازمة التبولن الانحلالية بعد الولادة postpartum hemolytic uremic sy) بارتفاع ضغط مع فقر دم انحلالي باعتلال الأوعية الصغيرة. ويحدث في أي وقت منذ اليوم الأول بعد الولادة وحتى عدة أشهر، ويكون المجال الزمني لنسبة الحدوث الأعلى هو بين الأسبوع 2-5 بعد الولادة. يعتبر تبديل البلازما هو أساس المعالجة، حيث تبلغ نسبة بقيا الأم حوالي 70-80% مقارنة مع نسبة وفيات 90% كانت موجودة قبل استخدام تبديل البلازما. إن ارتفاع مستوى نازعة الهيدروجين اللبنية في HUS مقابل ارتفاع الترانساميناز في متلازمة HELLP يمكن أن يساعد في تمييز هاتين المتلازمتين. وبعد 20 أسبوع من الحمل، يؤدي حدوث ARF في سياق ارتفاع الضغط إلى وضع تشخيص ما قبل الإرجاج في مقدمة اللائحة.

## أ ف ا ق م س تقبلية

إن الدرامات المصممة المناسبة التي تستهدف المرضى الذين يمكن منع الـ ARF لديهم، بالإضافة إلى اتعدي من الوسائط، الحديثة التي تم تمييزها، تمنح الأمل بإيجاد وسائل للوقاية من الـ ARF وعلاجه. وبشكل مشابه هنالك دراسات أحدث تدرس أولاً على أن المتلازمات الاستقلابية الشائعة خلال ARF يمكن أن تؤدي إلى عواقب بسيطة نسبياً مثل استخدام الأسولين لإنعاش أمراضية ووقبات مرضى ARF.

يتم تمييز مرضى الخطورة العالية للإصابة بالقصور الكلوي الحاد ARF غالباً عبر تمييز اختلاطات مورثية نوعية توجب المرضى لتطور ARF على سبيل المثال، تبين أن المرضى الذين يصابون بحوب متكررة من ARF، تحدث بانحلال العضلات المخططة يوجد لديهم تعدد أنماط شكلية مورثية لآلتريمات الكاروتينين بالميتويل ترانسفيراز، وهي سلسلة من أنزيمات المتقدرات تساهم في استقلاب الحموض السمة. وبغض الطريقة، يمكن مثلاً كشف سبب إصابة 15% فقط من المرضى بانسداد كلوي بالأمينوغليكوزيدات، وبالتالي يمكن في المستقبل توجيه معالجات نوعية تقلل من التأثيرات الجانبية الفعالة.

# القصور الكلوي المزمن



ويتم الحفاظ على الإطراح الحمضي حتى المراحل المتأخرة من القصور الكلوي المزمن. حيث ينخفض إلى أقل من 15 مل/د. في البدء. يؤمن تركيب الأمونيا في الأنابيب درتاً كافياً للهيدروجين في الأنابيب البعيد. وفيما بعد، يحدث تناقص واضح في إنتاج البيكربونات القاصي يؤدي إلى حمض استقلابي بفرط الكلور. ويؤدي الفقد الإضافي للكتلة النفرونية إلى احتباس الشوارد العضوية مثل الكبريت وتسبب حمض استقلابي بفجوة الشوارد مع معايرة مخازن البيكربونات العظمية. حالما يتأكد سوء الوظيفة الكلوية. يكون الميل نحو تطور الداء الكلوي بغض النظر عن السبب البدئي. يتعرض التصلب الكبي. والذي غالباً ما يكون ناجماً عن فرط الارتشاح الكبي و/أو ارتفاع الضغط. وتترافق الضخامة الكبية المعاوضة غالباً مع الضخامة الأنبوبية في النفرونات المتبقية. وتترافق الضخامة الأنبوبية مع زيادة إنفاق الطاقة. وهو حدث استقلابي يترافق مع خلق المستقبلات الأكسجينية الفعالة. وقد افترضت هذه المستقبلات كآلية للأذية الأنبوبية الخلالية في الأنماط الحيوانية. بالإضافة إلى ذلك، يعتقد أن فرط شحوم الدم يلعب دوراً في عدم الكفاية الكلوية المتطورة وذلك عبر الارتشاح الميزانشيمي والتصلب.

رغم أن هذه الآلية التأقلمية يمكن أن تكون مفيدة في الحفاظ على التوازن الحمضي القلوي وتوازن السوائل والشوارد، إلا أن النتائج على المدى الطويل هي التأهب للأذية الأنبوبية الخلالية. وقد تبين أن التداخلات التي تؤدي إلى إنقاص الضغط داخل الكبي (مثل الحد من البروتين واستخدام مثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين) تساعد في إيقاف تطور الداء الكلوي. ويظهر الشكل 31-1 طرقات مختلفة يمكن لأليات سوء التكيف أن تؤدي عبرها إلى تطور عدم الكفاية الكلوية وبالتالي الداء الكلوي نهائي المرحلة.

## التدبير المحافظ:

يجب أن يتضمن التدبير المحافظ للقصور الكلوي المزمن كلاً من (1) وسائل إبطاء التطور. (2) تمييز الأسباب الفعالة المعكوسة للقصور الكلوي عندما يحدث تناقص غير متوقع في الوظيفة الكلوية. (3) تمييز وعلاج اختلالات القصور الكلوي المزمن. (4) تحضير المرضى عاطفياً وجسدياً للداء الكلوي نهائي المرحلة ESKD والمعالجة المعیضة كلويًا RRT. وتتضمن الطرق المستخدمة لإبطاء تطور الداء الكلوي كلاً من السيطرة المثالية على ارتفاع الضغط، والتدبير المثالي للداء السكري وفرط شحوم الدم. وتجنب المواد السامة كلويًا، وإيقاف التدخين. واستخدام الأدوية التي تحصر إنتاج أو تأثير الأنجيوتانسين II.

يعرف القصور الكلوي المزمن chronic renal failure (CRF) بأنه فقدان متزايد وغير عكوس للوظيفة الكلوية. وتظهر في الجدول 31-1 قائمة بأكثر الأسباب الشائعة للداء الكلوي المزمن. إن فقدان حوالي 75% من معدل الرشح الكبي GFR لا يؤدي عادة إلى أعراض منبئة لأن الكيب المتبقية تتكيف مع فرط الارتشاح وتتأقلم الأنابيب الحية في الحفاظ على ما يكفي من التوازن الحمضي القلوي وتوازن السوائل والشوارد. إن تضاعف مستوى كرياتينين المصل من 0.7 إلى 1.4 ملغ/دل يشير إلى فقدان حوالي 50% من الـ GFR ويبين أهمية التمييز الباكر والتدخل في هذه المرحلة. يستخدم مستوى كرياتينين المصل وتصفية الكرياتينين والمخطط البياني لعكس قيمة كرياتينين المصل حسب الوقت في تشخيص ومراقبة سوء الوظيفة الكلوية عادة. وتعتبر هذه التقنيات محدودة في دقتها وقد تتأثر بالأدوية أو أفات أخرى. لكنها الوسائل الوحيدة المتوفرة للاستخدام السريري والرخيصة التي تستعمل في مراقبة المرضى المصابين بسوء الوظيفة الكلوية المزمن.

عندما يتظاهر المرضى بارتفاع مستوى كرياتينين المصل. يجب تمييز القصور الكلوي الحاد عن المزمن. كما ناقشنا في الفصل 30. ويجب بذل كل المحاولات من أجل الوصول إلى سبب نوعي للقصور الكلوي المزمن. وتكون أحد أهم أجزاء المعلومات هي القياسات المخبرية السابقة لتركيز كرياتينين المصل. وتعتبر الخزعة الكلوية أكثر وسيلة نوعية للوصول إلى تشخيص نوعي. ويسمح ذلك بمعالجة السبب المستبطن وتقدير الإنذار وتحديد ملائمة المريض لزرع الكلية. وإذا لم يتم إجراء الخزعة. يتم وضع التشخيص بالاعتماد على القصة الحالية والسابقة والقصة العائلية والفحوص المصلية وفحص الرسابة البولية وتصوير الكلية بالأمواج فوق الصوتية. ورغم أن معظم الأمراض الكلوية المزمنة تترافق مع تناقص متزايد في حجم الكلية. إلا أن بعض الآفات الجهازية تتميز بحجم طبيعي للكلية رغم وجود قصور كلوي متقدم. وتتضمن هذه الآفات كلاً من الداء السكري. الورم النقوي المعيد. داء الكلية عديدة الكيسات. واعتلال الكلية المترافق مع حمة عوز المناعة البشرية. والداء النشواني.

## التكيف مع فقدان النفرون:

من أجل التأكيد على التوازن الحامضي القلوي وتوازن الماء والمنحلات. تقوم النفرونات الحية بالتكيف عبر زيادة معدل الرشح والإطراح فيها. ويكون مرضى القصور الكلوي المزمن معرضين لتشكيل الودمات وفرط الحمل الحجمي. وفرط بوتاسيوم الدم. ونقص صوديوم الدم والأزوتيمية. وخلال الداء الكلوي المتطور. يتم الحفاظ على التوازن الصودي عبر زيادة الإطراح القسيمي للصوديوم من قبل النفرونات.

الجدول 31-1: التوزيع المئوي لحدوث الداء الكلوي النهائي المرحلي حسب التشخيص البدني 1995-1999

| السبب البدني                                 | الحدوث (%) |
|--|------------|
| الداء السكري                                 | 43.9       |
| ارتفاع الضغط / داء الأوعية الكبيرة           | 28.4       |
| التهاب الكبد والكلية (GN)                    | 9.9        |
| الداء الكبدي/الوراثي/التخلفي                 | 3.1        |
| التهاب الكلية الخلالي/التهاب الحبيصة والكلية | 4.0        |
| GN الثانوي/التهاب الأوعية                    | 2.4        |
| حالات متفرقة                                 | 3.8        |
| سبب غير معروف                                | 3.9        |

بروتينية أعلى من 1 غ/24 ساعة ومرضى السكري)، نحتاج كمعدل إلى 2.7 دواء من خافضات الضغط. إن التشارك الدوائي المناسب لا يحقق سيطرة مثالية على الضغط الشرياني فحسب بل يساهم أيضاً في حماية الكلية.

### الحمية:

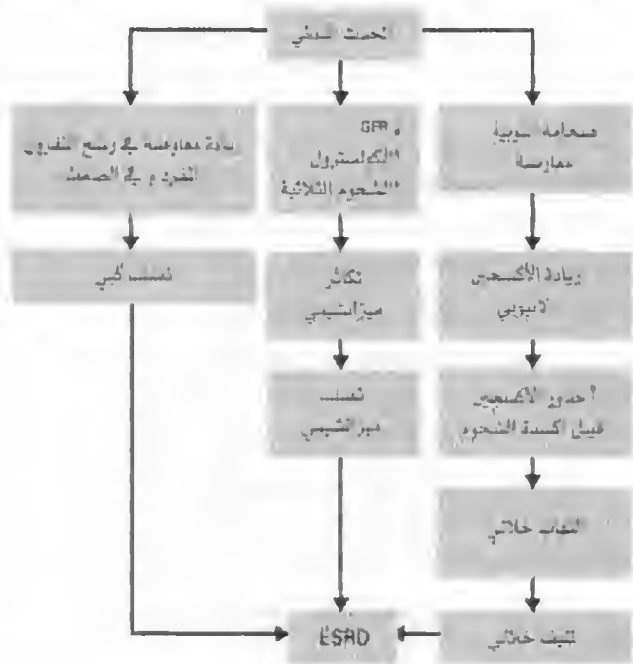
كان ينصح في الماضي بالحد من البروتين الغذائي من أجل إنقاص أعراض تبولن الدم. وفي وقت تالي، أظهرت الدراسات على الحيوان والإنسان أن الحد من البروتين في الغذاء يؤدي إلى إبطاء معدل تطور عدم الكفاية الكلوية وقد قدمت المؤسسة القومية لأمراض الكلية نتائج دراسات الممارسات البدئية الكمية في التغذية لدى القصور الكلوي المزمن والتي نصحت بوارد من الطاقة (لدى مرضى RRT أو المرضى ذوي معدل الرشح الكبدي أقل من 25 مل/د) يبلغ حوالي 35 كيلو حريرة/كغ/يوم للمرضى الذي تكون أعمارهم أقل من 60 سنة، وحوالي 30-35 كيلو حريرة/كغ/يوم للمرضى الذي يبلغون من العمر 60 سنة أو أكثر. ويكون الوارد الغذائي من البروتين المنصوح به هو 0.6 غ/كغ/يوم، وإذا لم يكن ذلك مقبولاً أو متحماً، يمكن زيادته إلى 0.75 غ/كغ/يوم مع كون 50% على الأقل من البروتينات ذات قيمة حيوية عالية. وفي الوقت الحاضر، يبدو من المناسب النصح بتدبير غذائي هجومي لدى مرضى القصور الكلوي، والذي يتميز بالحد (بشكل مضبوط) من الصوديوم والبوتاسيوم والفوسفور والوارد البروتيني. يجب الحد من الصوديوم خاصة لدى مرضى ارتفاع الضغط والوذمة. وبشكل سوء التغذية عند بدء التحال الدموي مشعراً قوياً لزيادة نسبة الوفيات. لذلك، يجب تأمين الحمية ناقصة البروتين بشكل دقيق وحذر شديد مع بذل جميع الجهود لتأمين ما يكفي من الحريرات.

### تدبير الأسباب العكوسة للتراجع الحاد في الوظيفة الكلوية:

يشكل معدل تدهور الـ GFR لدى كل شخص منعنياً خطياً. وبالتالي، يؤدي انخفاض منحنى قيمة الـ GFR/كرياتينين المصل مع مرور الزمن إلى التنبؤ عادة بمعدل وصول المريض المذكور إلى ESKD. كما يظهر في الشكل 31-2. لكن عندما يظهر مثل هذا المريض تسارعاً في القصور الكلوي، يجب البحث عن التشخيص التفريقي لهذا التسارع، كما يظهر في الجدول 31-2. يعتبر مرضى الإصابة الكلوية المزمنة أكثر حساسية للعوامل التي تسبب قصوراً كلوياً حاداً، ويجب تقصي هذه التحديثات بشكل جدي.

### تجنب التأثيرات الدوائية السمية:

يجب تجنب العديد من الأدوية التي تطرح كلوياً أو تعديل جرعتها لدى مرضى عدم الكفاية الكلوية، كما يظهر في الجدول 31-3. وفي مرضى المشايخ، تعتبر الأمينوغليكوزيدات أحد أهم هذه الأدوية. كما تؤدي مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (عبر تثبيط البروستاغلاندينات الموسعة للأوعية) إلى إنقاص GFR كما تسبب التهاب كلية خلالي حاد وقصور كلوي حاد. يمكن للعناصر الشعاعية الظليلة أن تسبب قصوراً كلوياً حاداً أو قصوراً حاداً على أرضية مزمنة لدى مرضى المشايخ. وتتضمن عوامل الخطورة للقصور الكلوي الحاد المحدث بالمادة الظليلة كلاً من الاستنزاف الحجمي وعدم الكفاية الكلوية الموجودة سابقاً. ويجب أن يتلقى مرضى الخطورة العالية للإصابة بالقصور الكلوي



الشكل 31-1: العوامل المسؤولة عن تطور الداء الكلوي. ESRD = الداء الكلوي النهائي المرحلي. GFR = معدل الرشح الكبدي.

### تدبير ارتفاع الضغط:

لقد أكدت العديد من التجارب المسيطرة بدون شك أن التدبير الهجومي لارتفاع الضغط الشرياني يؤدي إلى إيقاف معدل تطور الداء الكلوي، ويمتلك فوائد واضحة لدى مرضى اعتلال الكلية السكري بالإضافة إلى آفات كلوية أخرى مزمنة. بالإضافة إلى ذلك، تظهر الدراسات أن التأثير الحامي للكلية التي تظهره الأدوية التي تثبط إنتاج أو تأثير الأنجيوتنسين II يكون أعلى من السيطرة على ارتفاع الضغط فقط لدى مرضى اعتلال الكلية بالداء السكري من النمط 1 والنمط 2. وتظهر حاصرات أفتية الكالسيوم من نمط nondihydropyridine (مثل الفاريباميل، الديليتيازم) أيضاً تأثيراً مفيداً في إبطاء تطور الداء الكلوي. ومن أجل الوصول إلى سيطرة مثالية على الضغط الدموي (70/120 ملمز أو ضغط شرياني وسطي 92 ملمز لدى مرضى بيلة



الجدول 31-3: الجرعة الدوائية في القصور الكلوي المزمن

| الجرعة                 | انخفاض رئيسي في           | انخفاض خفيف أو عدم | تجنب الاستخدام    |
|------------------------|---------------------------|--------------------|-------------------|
| المضادات               |                           |                    |                   |
| الأمينوغليكوزيدات      | الأزيترومايسين            | NSAIDs             | التيثروفرانثين    |
| المضادات               | النافسيلين                | الكليندامايسين     | حمض الناليديكاميك |
| المضادات               | الكلورامفينيكول           | الإيزونيازيد /     | الفتراسيكولين     |
| المضادات               | الريفامبيسين              | الأمفوتريسين ب     |                   |
| الكولويات              | الأزثيوپام / الثازوباكتام | الدوكسيسيكولين     |                   |
| الفلوكونازول           |                           |                    |                   |
| الأميكلافير /          |                           |                    |                   |
| الفاسيكوفير            |                           |                    |                   |
| الموسكارنت             |                           |                    |                   |
| الأمينيم               |                           |                    |                   |
| أدوية أخرى             |                           |                    |                   |
| الديجوكسين             | خافضات الضغط              | الأسبرين           |                   |
| البروكاين أميد         | الديزوديبازيبينات         | المفلونيل يوريا    |                   |
| معاكسات H <sub>2</sub> | الكواندين                 | كاربونات الليثيوم  |                   |
| المبيدات               | الميدوكاين                | الأسيتازولاميد     |                   |
| الكوداين               | السيبروفلوكسين            |                    |                   |
| البروتوكسين            | التريامتين                |                    |                   |

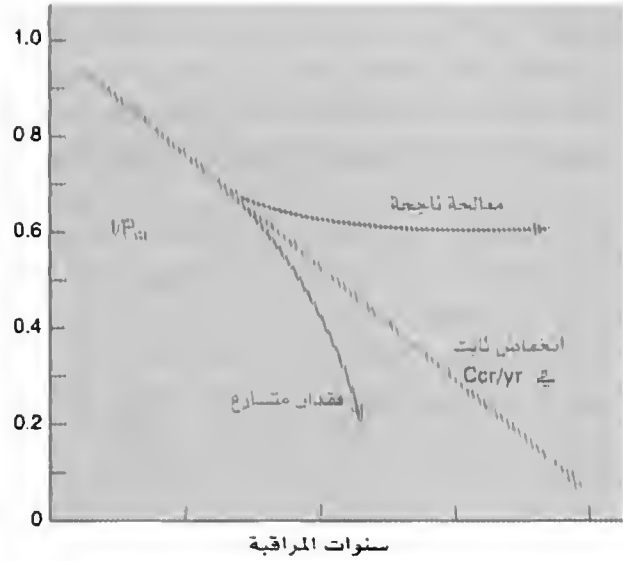
NSAIDs - مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

## التظاهرات السريرية:

### الميزات العامة لمتلازمة بولن الدم:

يصبح مريض سوء الوظيفة الكلوية عرضيين عادة عندما يصل GFR لديهم إلى 10 مل/د. ويصبح مريضى الداء السكري مع عدم الكفاية الكلوية عرضيين في درجات أقل من الإصابة الكلوية. يشكل بولن الدم Uremia (وجود البولة في الدم) متلازمة تصيب كل عضو في الجسم. وغالباً ما تكون متلازمة بولن الدم نتيجة لاشتراك عوامل (بما فيها الجزيئات المحتبسة) وعوز هرمونات هامة، مع عوامل استقلابية أكثر من أن تكون تأثير بولن الدم المفرد (الشكل 31-3). يمكن أن تؤدي البولة إلى حدوث أعراض مثل التعب والغثيان والإقياء والصداع. ويمكن أن يؤدي السيانات (ناتج تدرك البولة) إلى إزالة جذر الكربوكسيل من البروتينات الشحمية والبيبتيدات، مع ما ينتج عن ذلك من تأثيرات جانبية تؤدي إلى سوء وظيفة الأعضاء المتعددة.

تزداد الفوايدينات (التي هي نواتج ثانوية لاستقلاب البروتينات داخلية أو خارجية المنشأ) في القصور الكلوي. ويمكن أن تثبط فعالية ألفا-1-هيدروكسيلاتز ضمن الكلية وتؤدي إلى ضعف إنتاج الكالسيترول وفقرط نشاط جارات درق ثانوي. وقد تم اتهام المستويات المرتفعة لهرمون جارات درق في العديد من مظاهر بولن الدم، خاصة في اعتلال العضلة القلبية والتكلسات الانتقالية. يترافق تراكم الفلوبيولين الأصفر - بيتا-2 لدى مريضى القصور الكلوي مع اعتلال عصبي، ومتلازمة نفق الرسغ carpal tunnel syndrome. وارتشاح المادة النشوانية ضمن المفاصل.



الشكل 31-2: استخدام الرسم البياني لتركيز عكس كرياتينين البلازما (PCr/I) في متابعة تطور الداء الكبي لدى مريض ما.

الحاد المحدث بالمادة الظليلة كمية كافية من التمييز الوريدي بمحلول الدكستروز 5% ضمن محلول فيزيولوجي نصف نظامي لفترة 8-10 ساعات قبل وبعد العمل، وتشير التقارير الحديثة إلى وجود سمية كلوية أقل باستخدام المواد الظليلة منخفضة الحلولية مقارنة مع المواد عالية الحلولية. ويجب تعديل حجم المادة الظليلة المعطاة لدى المرضى ذوي الخطورة لأن الجرعات العالية والجرعات التي تتكرر خلال 48 ساعة تزيد من خطورة الأذية الكلوية. وتجرى الدراسات حالياً على Fenoldopam (و هو مقلد انتقائي لمستقبلات الدوبامين 1 يؤدي إلى حدوث توسع شرياني جهازى وكلوي) لبيان فائدته في الوقاية من الاعتلال الكلوي المحدث بالمادة الظليلة لدى مرضى الخطورة العالية.

الجدول 31-2: الأسباب العكوسة للتدهور الحاد في الوظيفة الكلوية

|  |
|--|
| تناقص الإرواء الكلوي:  |
| استئراف الحجم داخل الأوعية   |
| القصور القلبي  |
| المسافة الثالثة  |
| الانسداد   |
| الإنسان:   |
| إنتان السبيل البولي  |
| التمخج   |
| السموم الكلوية:  |
| داخلية المنشأ: الفلوبيولين العضلي، الحصاب الدموي، حمض البول، الكالسيوم، الفوسفور |
| خارجية المنشأ: المواد الظليلة، الأدوية   |
| ارتفاع الضغط غير المسيطر عليه بشكل جيد: ارتفاع الضغط الخبيث أو المتنازع          |

**العوز**

- السكر
- البروتين
- الدهون
- الأملاح
- الأكسجين
- الحرارة
- الضغط
- الوزن
- الطول
- العمق
- العرض
- الارتفاع
- الانحناء
- الاستقامة
- الصلابة
- اللين
- الخشونة
- النعومة
- الجلدية
- العضلية
- العظمية
- الدموية
- الغذائية
- البيولوجية
- البيئية
- الاجتماعية
- السياسية
- الاقتصادية
- الثقافية
- الدينية
- العرفية
- الاعتقادية
- القيمية
- السلوكية
- الوجدانية

**تبولن الدم**

**الزيادة**

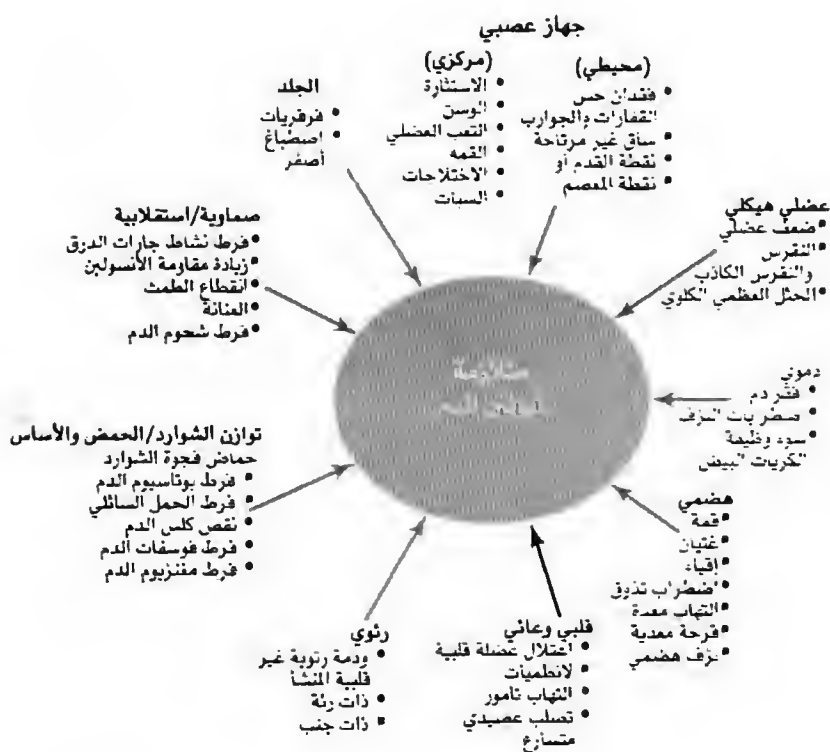
- السكر
- البروتين
- الدهون
- الأملاح
- الأكسجين
- الحرارة
- الضغط
- الوزن
- الطول
- العمق
- العرض
- الارتفاع
- الانحناء
- الاستقامة
- الصلابة
- اللين
- الخشونة
- النعومة
- الجلدية
- العضلية
- العظمية
- الدموية
- الغذائية
- البيولوجية
- البيئية
- الاجتماعية
- السياسية
- الاقتصادية
- الثقافية
- الدينية
- العرفية
- الاعتقادية
- القيمية
- السلوكية
- الوجدانية

الشكل 3-31: العوامل النسبية لتبولن الدم.  $PTII =$  هرمون جارث الدرق.

تظهر في الشكل 3-4 التظاهرات النوعية لتبولن الدم.

### التأثيرات القلبية الوعائية:

تزداد نسبة حدوث الوفيات بسبب مرض قلبي وعائي لدى مرضى القصور الكلوي المزمن بحوالي ثلاث مرات ونصف عما هي عليه لدى التعداد السكاني بنفس العمر. ويعتبر المرض القلبي مسئولاً عن أكثر من 50% من وفيات مرضى بولن الدم. كما أن أكثر من 60% من المرضى الذين يبدآن بالتحال تكون لديهم تظاهرات تخطيطية على ضخامة البطين الأيسر والتوسع وسوء الوظيفة الانقباضية أو الانبساطية. يساهم فقر الدم وارتفاع الضغط الشرياني في حدوث ضخامة البطين



الشكل 31-4: خلاصة ترسبية للتظاهرات الرئيسية لمتلازمة تبولن الدم Gi = معدى معوى.

في سياق القصور الكلوي. وقد أصبح بالإمكان حالياً السيطرة على فرط نشاط جارات الدرق عن طريق الحد من الوارد الغذائي من الفوسفات. واستخدام روابط الفوسفات وإعاضة الكالسيوم والفيتامين د 1.25 (OH)<sub>2</sub> ومشتقات الفيتامين د، كل ذلك مع المعالجة بالتحال.

#### التأثيرات الدموية:

إن الإريثروبويتين (EPO) erythropoietin هو هرمون ينتج كلوياً وينظم إنتاج الكريات الحمر. هذا الهرمون ينخفض بشكل فعال مع تناقص الكتلة الكلوية. ويعتبر عوز EPO والحديد من الأسباب الشائعة لفقر الدم في الداء الكلوي المزمن. يؤدي إعطاء الإريثروبويتين لدى مرضى ESKD إلى تصحيح فقر الدم وتحسين نوعية الحياة وخفض الحاجة إلى نقل الدم. تعتبر الاضطرابات الدموية (الناجمة غالباً عن ضعف التصاق الصفائح وتراصها) شائعة في مرضى تبولن الدم. ويمكن السيطرة على نزف تبولن الدم بإعطاء المرسبات القوية و1-دي أمينو (8-د- أرجنين) الفازوبريسين والإستروجينات المقترنة والتحال.

#### الشذوذات الغذائية الصماوية:

يمكن أن تساهم التبدلات في اختبارات الوظيفة الدرقية إلى صعوبة تشخيص الداء الدرقي لدى مرضى تبولن الدم. وقد تتضمن الموجودات المخبرية كلاً زيادة قنص راتنج ثلاثي يودو التيرونين، وانخفاض مستوى ثلاثي يودو التيرونين الناجم عن ضعف انقلاب التيروكسين إلى ثلاثي يودو التيرونين محيطياً، ومستويات التيروكسين الطبيعية. عادة ما تكون مستويات الهرمون الحاث للدرق طبيعية. أحياناً، قد نحتاج إلى استخدام اختبار تحريض الهرمون المحرر لموجات الدرق لتشخيص الآفات الدرقية في تبولن الدم. ومن المثير للاهتمام أن السلعة goiter تكون موجودة لدى حوالي ثلث مرضى القصور الكلوي المزمن.

قد يؤدي تشوش المحور النخامي - المنسلي إلى حدوث سوء وظيفة جنسية تتظاهر بالعنانة وتناقص القدرة الجنسية وانقطاع الطمث والعقم والنزف الرحمي. وقد يكون فرط بروتاكتين الدم مسؤولاً عن بعض الشذوذات في المحور النخامي-المنسلي. ويتظاهر المرضى بنقص مستويات التستوسترون والأستروجين والبروجسترون، مع بقاء مستويات الهرمون المحرض للجريبات والهرمون اللوتيني طبيعية أو مزداة. يندر حدوث الحمل عند المريضات الإناث اللاتي يكون GFR لديهم أقل من 30 مل/د.

#### الوظيفة المناعية:

يحدث الضعف في كل من الجهاز المناعي الخلطي والخلوي لدى مرضى ESKD. ويكون هؤلاء المرضى عادة مثبطي المناعة وعرضة للإنتانات الجرثومية والفطرية والإنتان بالجراثيم الصغرى microbacterial.

#### آفات الاستقلابية:

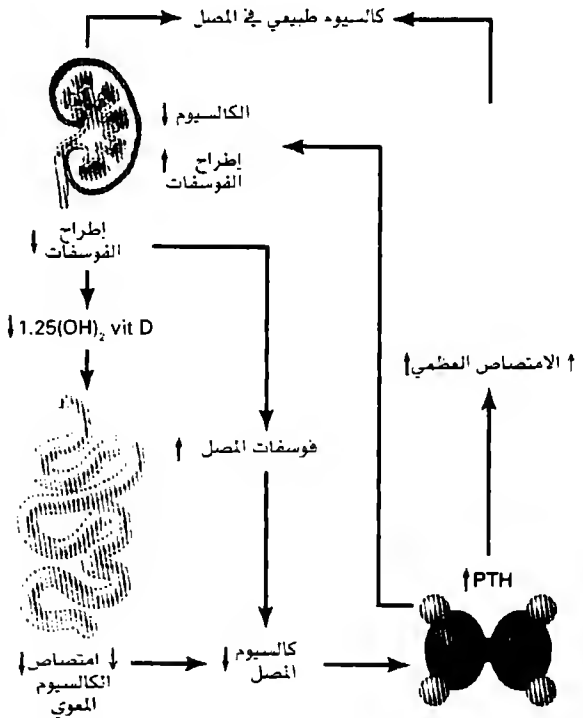
مع تناقص الوظيفة الكلوية، يمكن أن يتطور لدى العديد من المرضى السكريين تناقص في الحاجة للأنسولين. وينجم هذا التبدل في جزء منه عن تزايد نصف عمر الأنسولين المعطى من مصدر خارجي نتيجة لتناقص تصفية الأنسولين. وفي نفس الوقت، يمكن تمييز زيادة في المقاومة المحيطية للأنسولين عند مرضى تبولن الدم. وتحدث المقاومة

#### التظاهرات العصبية:

تكون تظاهرات الجملة العصبية المركزية متكررة وبأكثر حدوث، وتتظاهر غالباً بتبدلات خفيفة في الوظيفة الإدراكية والذاكرة واضطرابات في النوم. وتعتبر كلاً من الوسن lethargy وسرعة الهياج irritability واعتلال الدماغ الصريح واللاثباتية asterixis والاختلاجات seizures من التظاهرات المتأخرة لتبولن الدم ويمكن تجنبها عادة عند البدء المبكر بالتحال dialysis. تبدو التظاهرات العصبية المحيطية على شكل اعتلال عصبي حسي متناظر على توزع القفاز والجرباب. وقد تؤدي الإصابة العصبية الحركية المحيطية إلى عدم راحة الساقين وهبوط القدم footdrop أو هبوط المعصم wristdrop. سريرياً يكون لدى هؤلاء المرضى ضعف في المنعكسات الوترية القاصية وفقدان حس الاهتزاز.

#### التظاهرات العضلية الهيكلية:

إن التبدلات في حركات الكالسيوم والفوسفات والحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy تعتبر من التظاهرات الشائعة لـ ESKD. كما يحدث بشكل شائع فرط نشاط جارات الدرق مع اضطراب استقلاب الفيتامين د. وتكون حالة نقص كلس الدم وفرط نشاط جارات الدرق الثانوي نتيجة لاحتباس الفوسفات وضعف فعالية ألفا-1-هيدروكسيلاز في الكلية القاصرة. مع العوز الناجم للشكل الأكثر فعالية للفيتامين د. ومع الوقت، تصبح ضخامة جارات الدرق التكوينية سيئة التكيف وتؤدي إلى آفة عظمية وداء التكلس calcinosis النسيجي. ويظهر في الشكل 31-5 مخططاً ترسيماً لحركية الكالسيوم والفوسفور



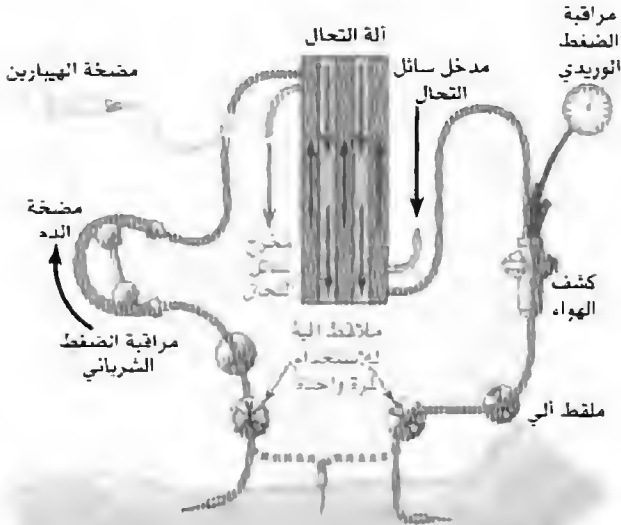
الشكل 31-5: حركات الكالسيوم والفوسفات في سياق القصور الكلوي. يؤدي تناقص إطراح الفوسفات إلى بدء حلقة تسير نحو تعديل تركيز الكالسيوم في المصل. PTH = هرمون جارات الدرق.

### التحال الدموي:

في عام 1999 الموحد. 80128 مريض تم بدء الـ RRT لديهم. 71421 بدعوا بالتحال الدموي hemodialysis و6704 بالتحال البريتواني peritonealdialysis. وخضع 2003 لعملية زرع كلية كخيار بدني في الـ RRT. ويستمر التحال الدموي بكونه الشكل الأكثر شيوعاً للـ RRT لدى المرضى في الولايات المتحدة، رغم أن الميل هو نحو بدء المزيد من المرضى على التحال البريتواني. وكما يظهر في الشكل 31-6: يتم ضخ الدم من مدخل وعائي مؤقت أو مستمر عبر عدد كبير من الشغريات المصنعة من أغشية نصف نفوذة. ويتحرك في الاتجاه المعاكس محللول التحال الذي يحتوي على كلور الصوديوم والبيكربونات وتراكيز متبدلة من البوتاسيوم. ويسمح الانتشار عبر الغشاء بأن تقوم المواد منخفضة الوزن الجزيئي (مثل البولة) بمفادرة الدم والممرور إلى محللول التحال حسب معامل التركيز. وبنفس الشكل، تنتشر البيكربونات التي تكون عادة بتركيز 35 ميلي مكافئ/ل إلى البلازما ويتم التخلص من الماء الزائد عبر فرط الارتشاح، الذي يعتمد على الضغط السكوني عبر الغشاء. يحتاج المريض الخاضع للتحال الدموي كمعدل إلى أربع ساعات من التحال ثلاث مرات بالأسبوع للوصول إلى تخلص كافٍ من السموم.

### التحال البريتواني:

في هذا الشكل من الـ RRT، يقوم البريتوان بدور الغشاء نصف النفوذ معائلاً لفلتر التحال الدموي. وتملك هذه التقنية العديد من الميزات حيث أنها تسمح بالاستقلال عن الوقت الطويل الذي يمضي في وحدات



الشكل 31-6: المكونات الأساسية لجهاز تسليم التحال الذي يشكل مع المحلل ما يعرف باسم الكلية الاصطناعية. في فرط الارتشاح المعزول. لا يتم استخدام سائل تحال (نمط المجازة). كما يبدو الجهاز الذي يستخدم إبرة وحيدة لجريان الدم الداخل والخارج من المريض.

للأنسولين بشكل تالي لعدم حساسية الأنسجة للأنسولين بالإضافة إلى الحمض الاستقلابي وفرط نشاط جارات الدرق، الذي يضعف تحرر الأنسولين وإفرازه.

تكون شذوذات الشحوم من الموجودات الشائعة خلال السير الباكر للقصور الكلوي. وهي غالباً ما تتوافق مع فرط البروتينات الشحمية من النمط IV في الدم، مع تزايد واضح في الشحوم الثلاثية في البلازما وتزايد أقل في الكوليسترول الكلي. تنخفض فعالية ليبو بروتين ليباز في تولين الدم، مع تناقص في انقلاص الليبو بروتين منخفض الكثافة جداً إلى ليبو بروتين منخفض الكثافة وبالتالي فرط الشحوم الثلاثية في الدم. تعتبر هذه الشذوذات في استقلاب الشحوم مشاركة في تسارع تصلب العصيدي ومساهمة في التكاثر الميزانثيمي والقصور الكلوي المتطور. وتعتبر مثبطات هيدروكسي ميثيل غلوتاريل الكوانزيم A ريدكتاز هي المعالجة المفضلة.

### التظاهرات الجلدية

يبدو أن لون الجلد الأصفر في تولين الدم ينجم غالباً عن احتباس الأصبغة المنحلة بالدم، مثل ليبوكروماز وكاروتينويد. وتكون الحكة شكاوى شائعة لدى مرضى القصور الكلوي. وهي تستجيب عادة للتحال، والسيطرة على فرط نشاط جارات الدرق، وتحسين توازن الكالسيوم والفوسفات، و(أحياناً) الأشعة فوق البنفسجية. يعتبر الميل للتكلس calciphylaxis نادراً في مرضى القصور الكلوي الخاضع لتدبير جيد. وهو ينجم عن تكلسات جلدية مؤلمة لدى المرضى الذين يكون ناتج الفوسفور × الكالسيوم المصلي لديهم يتجاوز 70 ملغ/دل بوجود فرط نشاط جارات درق شديد. تشمل تظاهرات الأظافر الظفر الجزئي وتتميز بتبدل لوني أحمر أو وردي أو بني في سرير الظفر القاصي، وأظافر شاحبة، ونزوف جزئية.

### معالجة القصور الكلوي نهائي المرحلة:

يجب مناقشة خطة لأشكال الـ RRT مع المرضى باكراً خلال سير القصور الكلوي وقبل ظهور أعراض تولين الدم. وتعتبر المعايير الحديثة لبدء التحال هي GFR يبلغ 15 مل/د أو أقل لدى مرضى سكريين و10 مل/د أو أقل لدى مرضى غير سكريين. وتشكل تصفية الكرياتينين قياساً جيداً لـ GFR لدى مرضى القصور الكلوي المتطور بسبب الإفراز الأنوبي للكرياتينين. وهناك قياس أكثر دقة لـ GFR يمكن حسابه من معدل تصفية الكرياتينين والبولة، إن مرضى فرط الحمل الحجمي المقاوم للمدرات، والحمض الاستقلابي والتهاب التامور وفرط بوتاسيوم الدم المستمر والأعراض الهضمية غير القابلة للعلاج واعتلال الدماغ يجب أن يتم البدء بالتحال لديهم حتى لو كانت تصفية الكرياتينين تتجاوز المعايير الموضوعة سابقاً. ويعتمد اختيار المعالجة المعبضة كلويًا بشكل كبير على الميزات الجسمية والاجتماعية السكانية للمريض. ويبدأ معظم المرضى بالتحال الدموي أو التحال البريتواني. ويتم التشجيع على زراعة الكلية بسبب أنها تسمح بنوعية أفضل للحياة وفرصة أكبر لإعادة التأهيل.

### زراعة الكلية:

يعتبر زرع الكلية renal transplantation النمط المفضل من RRT. وغالباً ما يكون هنالك ضرورة لإجراء التحال الدموي أو التحال البريتواني قبل أو أثناء أو بعد زرع الكلية. وعندما أصبح السيكلوسبورين متوافراً في عام 1983، تحسن معدل النجاح لزراعة الكلية بشكل واضح. مع معدل بقاء للطعم لسنة واحدة يبلغ 85-90٪، مقارنة مع 65٪ عند استخدام الأزاثيوبرين والستيرويدات. وقد لوحظ تناقص في نسبة حدوث الرفض الحاد نتيجة لتقديم عوامل أحدث مثبطة للمناعة تتضمن الريباميسين والميكوفينولات موفيتيل والتاكروليموس وأضداد مستقبل الانترلوكين-2 (الداكليزوماب). وقد تراقب هذا التطور مع بعض التحسن في نسبة بقاء الطعم الغيري على المدى القصير. وقد أصبح معدل البقاء لسنة واحدة للطعم في عمليات زرع الكلية من الجثة أكثر من 90٪ أو يساويه.

### زرع الكلية من معطي حي مقابل

#### المعطي الجثة:

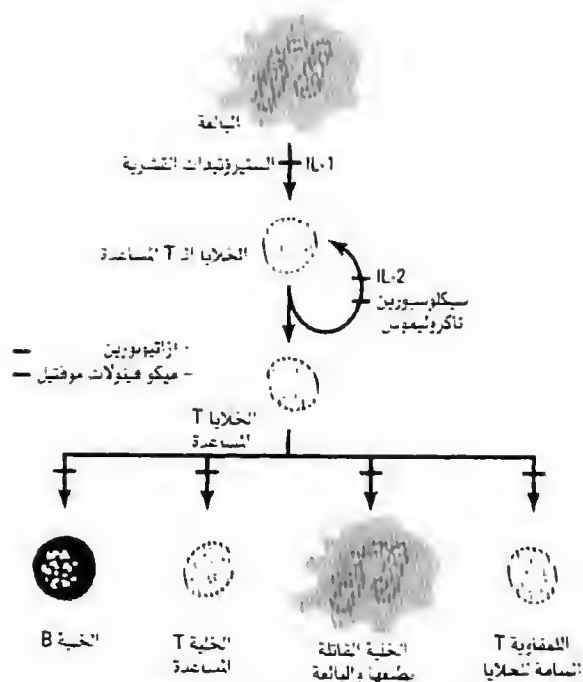
تظهر مساوئ ومحاسن زرع الكلية من معطي جثة أو من معطي حي (قريب أو غير قريب) في الجدول 31-4. وبسبب أن تأمين العضو المزروع من معطي جثة يفشل في تأمين الاحتياجات، لذلك ازداد الضغط نحو التبرع بالكلية من الأحياء. ويعتبر المعطي غير القريب مع علاقة عاطفية ثابتة ومنتهية مع المستقبل (مثل الزوج) هو المناسب. وتكون بقايا الطعوم من هؤلاء المعطيين غير الأقارب أفضل من بقايا الطعوم من الجثة، رغم تناقص التطابق النسيجي لمستضد الكريات البيض البشري human leukocyte antigen (HLA). إن عملية التبرع من الجثث أو من الأحياء يجب أن تجرى فقط بين متبرعين ذو تطابق بالنسبة لمستضدات ABO. وتتجلى الميزة الرئيسية لزراعة الكلية من معطي قريب حي بأنها ذات تطابق نسيجي وأقل إحداثاً لأذية نقص التروية. ويظهر الشكل 31-7 وصفاً لنمط توارث HLA ضمن العائلة.

التحال، ولا تحتاج إلى تقييد دقيق وحازم على الغذاء كما في التحال الدموي. وتكون معدلات إعادة التأهيل أعلى مما يشاهد في التحال الدموي، مع عودة المزيد من المرضى إلى العمل كامل الوقت. ويتم الحفاظ على الوظيفة الكلوية المتبقية لفترة أطول (1-2 سنة) لدى المريض الذي يخضع إلى التحال البريتواني. وبالتالي تتحسن نسبة الأمراض والوفيات. في التحال البريتواني المنقول المستمر. يتم تسريب محلول تحال بحجم 2-3 لتر ضمن جوف البريتوان لفترة متغيرة من الوقت، مع تبديله 4-6 مرات يومياً. وفي التحال البريتواني الحلقي المستمر، يتم وصل المريض مع آلة تعرف باسم الحلقة cycloer والتي تسمح بجريان حجوم أصغر من محلول التحال مع وقت بقاء أقل خلال الليل. ويمكن إجراء العديد من التعديلات على هذه الطريقة لتصبح ملائمة لكل مريض بحيث تحقق التصفية الكافية. ويعتمد معدل إزالة المنحلات المختلفة على مهال التركيز ومساحة السطح ونفوذية الغشاء البريتواني للمنحل. حيث تمر الجزيئات الأصغر عبر الغشاء البريتواني بسهولة أكبر وتتأثر بمعدل الرشح الفائض. ويتم تأمين الرشح الفائض عبر زيادة تركيز الديكستروز في محلول التحال. إن العائتين الأساسيتين للتحال البريتواني هما الإلتان في القثطرة عبر الجلد الموضوعة ضمن جوف البريتوان والصعوبة في الوصول إلى تصفية كافية لدى المرضى ذوي الكتلة الجسمية الكبيرة. يمكن علاج التهاب البريتوان لدى المرضى الخاضعين للتحال البريتواني بإعطاء المضادات ضمن البريتوان. ويستطع سحب القثطرة في بعض حالات التهاب البريتوان، كما في التهاب البريتوان الجرثومي الذي لا يستجيب للمضادات والتهاب البريتوان الفطري.

لقد تناقصت معدلات الوفاة في السنة الأولى منذ عام 1989 في كل أنماط RRT. وما تزال معدلات الوفاة أعلى في السنة الأولى لدى المرضى الخاضعين للتحال الدموي. وفي السنة الثانية بالنسبة لدى المرضى الخاضعين للتحال البريتواني.

الجدول 31-4: مقارنة معايير الإعطاء في زرع الكلية

| المساوئ  | المميزات  |
|--|---|
| المعطي الحي:   |   |
| خطورة فعالة قليلة للعملية على المعطي                               | مطابقة نسيجية أفضل مع احتمال رفض أقل                      |
| تحتاج إلى شخص مناسب طبيًا و زائج من أعضاء العائلة أو غيرهم.        | جرعات أقل من الأدوية المثبطة للمناعة.                     |
|  | تناقص أمد الانتظار للعملية                                |
|  | تجنب نتائج التحال طويل الأمد                              |
|  | عملية جراحية أقلية  |
|  | وظيفة باكرة أفضل للطعم مع إقامة أقصر في المشفى            |
|  | نجاح أفضل على المدى القريب و البعيد                       |
| المعطي الجثة:  |   |
| التوافق النسيجي غير متشابه   | توافره لأي مستقبل   |
| زمن الانتظار متغير   | توافر أعضاء أخرى للزرع المشترك (ورع الكلية والمعدة مثلاً) |
| العملية الجراحية تجري بشكل إسهالي                                  | توافر وصلات وعائية في حالات إعادة التصنيع الوعائي المعقدة |
| اضطراب باكر محتمل في وظيفة الطعم                                   |   |
| معدلات النجاح على المدى القريب و البعيد ليست بنفس جودة المعطي الحي |   |



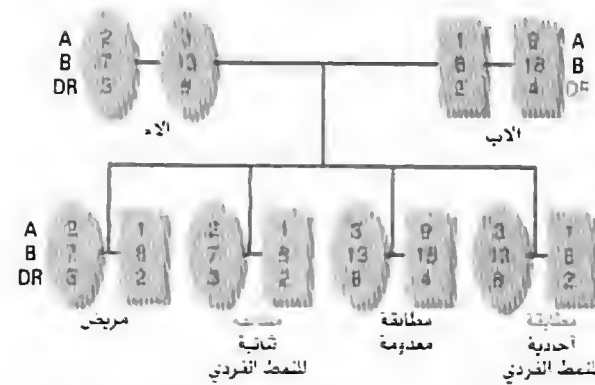
الشكل 31-8: موضع تأثير الأدوية المثبطة للمناعة.  $IL =$  الالتهاب.

تركيب الـ DNA. يترافق الميكوفينولات موفيتيل مع تناقص 60-70% في نسبة الرقش الحاد للطعم عندما يشارك مع المعالجات التقليدية وبالتالي يسمح بالبقاء طويلة الأمد للطعم.

يشكل الراباميسين ( sirolimus) أحد صادات الماكروليد ويتم إنتاجه من الفطور . streptomyces hygroscopicus. يرتبط الراباميسين مع الإيمينوفيلين. وبالتالي يحصر فسفرة p70(S6) كيناز والبروتين الرابط E4 لعامل البدء سوي النوى PHAS-1. ويؤدي ذلك إلى تضاؤل فعالية السيتوكين وعامل النمو على الخلايا T وB وخلايا غير مناعية. يستخدم الراباميسين للحفاظ على المعالجة المثبطة للمناعة. وتشمل التأثيرات الجانبية الرئيسية له نقص الصفائح واضطراب شحوم الدم (بشكل أساسي فرط الشحوم الثلاثية في الدم).

### الرفض الحاد:

تقوم اللغفاويات T بمسح الجسم البشري وتكون قادرة على تمييز المستضدات الأجنبية عندما يتم تقديم هذه المستضدات بالمرافقة مع مستضدات HLA. خاصة مستضدات التوافق النسيجي من الصنف II. وعندما تقوم الخلايا T المساعدة helper بتمييز مستضدات أجنبية من الصنف II للـ HLA يتم تقديمها عبر خلايا متفرعة أو خلايا أخرى مظهرة للمستضد. عندها يحدث التفصيل اللغفاوي. تقوم اللغفاويات السامة للخلايا المفعلة بغزو المنطقة الأنبوبية الخلالية للكلية المزروعة. مع التهاب أنابيب tubulitis ناجم عن ذلك. سريريا. يتم كشف الرفض الحاد عبر مضر الطعم وارتفاع مستوى الكرياتينين في المصل. والشح البولي. والحمى أحيانا. وتؤدي المراقبة المستمرة المتكررة للوظيفة الكلوية إلى السماح بالكشف المبكر للرفض الحاد اعتماداً على ارتفاع مستوى الكرياتينين في المصل قبل ظهور أية أعراض أو علامات سريرية. وبملك الرفض الحاد الباكر (<60 يوما



الشكل 31-7: شكل ترسمي يظهر توارث الأنماط النسيجي لمستخد الكريات البيض البشري HLA ضمن عائلة من أربع أبناء.

إن التصلب متوافق HLA يؤمن معدل بقيا أعلى وفرصة رفض أقل مما يشاهد في زرع الكلية من جثة أو من معطى حي ذو تصلب أقل توافقاً.

### المعالجة بالأدوية المثبطة للمناعة:

تعتبر الوقاية من رفض الطعم ومعالجة هذا الرفض أساس نجاح عملية زرع الكلية. ومنذ الستينات من القرن الماضي، خضعت بروتوكولات التثبيط المناعي في عمليات زرع الكلية لتطورات واسعة وواضحة. وتهدف جميع بروتوكولات التثبيط المناعي إلى اضطراب دورة نمو الخلايا للمفاوية. وقد كان الأزاثيوبرين والستيروئيدات (مع أو بدون محضرات قاتلة للمفاويات) هما حجر الأساس في التثبيط المناعي السريري في الستينات والسبعينات من القرن الماضي. ومنذ تقديم السيكلوسبورين في أوائل الثمانينات، ازداد عدد الأدوية القادرة على كبح الجهاز المناعي بشكل كبير. وقد نجحت هذه الأدوية (عبر ميزة النمط النوعي من التأثير) في منع إصابة معظم المرضى بحالات الرفض الباكورة وغير العكوسة للطعوم دون تأثيرات سمية فعالة. وتظهر في الشكل 31-8 آلية تأثير بعض مثبطات المناعة الشائعة الاستخدام.

يعتبر جهاز السيبتوكروم P-450 الكبدي أساسياً في استقلاب السيكلوسبورين والتاكروليموس والراباميسين. وقد تحدث تبدلات واضحة في مستويات هذه الأدوية لدى مرضى يتناولون أي من الأدوية المختلفة التي يمكن أن تحرض أو تثبط هذا الجهاز.

يقوم السيكلوسبورين بتأثيره الميثبط للمناعة النوعي عبر تثبيط اللمفاويات المطاوعة مناعياً في الطور G0 و G1 من الدورة الخلوية. ويظهر في الجدول 31-5 بعض أهم التأثيرات الجانبية للسيكلوسبورين. ومعظمها يستجيب لإنقاص الجرعة بشكل مناسب. ويعتبر الانسمام الكلوي أكثر هذه التأثيرات أهمية، والذي يكون عادة ثانوياً لتناقص جريان الدم الكبى.

يملك التاكروليموس آلية عمل وتأثيرات جانبية مشابهة للسيكلوسبورين، لكن مع مشاكل إضافية لفرط سكر الدم وزيادة الميل لحدوث الانسمام الكلوي.

يقوم الميكوفينولات موفيتيل (CellCept) بتثبيط نوعي لتكاثر  
اللمفاويات T واللمفاويات B عبر التدخل في تركيب المورين وبالتالي

الجدول 31-5: التأثيرات الجانبية لأدوية التثبيط المناعي شائعة الاستعمال

| التأثير    | الستيروئيدات       |                      | الميكوفينولات      |                    | السيكلوسبورين      | السيكلوسبورين      |
|------------|--------------------|----------------------|--------------------|--------------------|--------------------|--------------------|
|            | الغشائية           | الأزاثيوبورين        | السيكلوسبورين      | السيكلوسبورين      | السيكلوسبورين      | السيكلوسبورين      |
| كلوي       | احتباس السوائل     | تقيض وعائي قبل كبي   | تقيض وعائي قبل كبي | تقيض وعائي قبل كبي | تقيض وعائي قبل كبي | تقيض وعائي قبل كبي |
| قلبي وعائي | ارتفاع الضغط       | تليف خلالي حيطي      | تليف خلالي حيطي    | تليف خلالي حيطي    | تليف خلالي حيطي    | تليف خلالي حيطي    |
| دموي       | تثبيط نخي العظم    | داء الخلايا الكبيرة  | متلازمة تبولن الدم | متلازمة تبولن الدم | متلازمة تبولن الدم | متلازمة تبولن الدم |
| عصبي       | تعب العضلات اندائي | الرجفان الاختلاجات   | صداع               | صداع               | صداع               | صداع               |
| هضمي       | التهاب المعدة      | التشنج المعككة الحاد | إقياء              | إقياء              | إقياء              | إقياء              |
| استقلابي   | عدم تحمل الجلوكوز  | اضطراب شحوم الدم     | ضعف تحمل الجلوكوز  | ضعف تحمل الجلوكوز  | ضعف تحمل الجلوكوز  | ضعف تحمل الجلوكوز  |
| جلدي       | العد               | الصلع                | الصلع              | الصلع              | الصلع              | الصلع              |
| منفردات    | ترقق عظمي          | فرط النمو الشباني    | فرط النمو الشباني  | فرط النمو الشباني  | فرط النمو الشباني  | فرط النمو الشباني  |

CMV = الحمة المصغرة للخلايا.

بأمد حدوث هذه الإنتانات، ويمكن للافتراض المشكك القائم على زمن الإنتان بعد الزرع مع مجموعة نوعية من المتلازمات تراقب كل إنتان أن تساعد في التمييز الباكر وتشكل المعالجة التجريبية فحوضاً مؤكدة. يظهر الشكل 31-9 العلاقة المؤقتة للإنتانات في زرع الكلية.

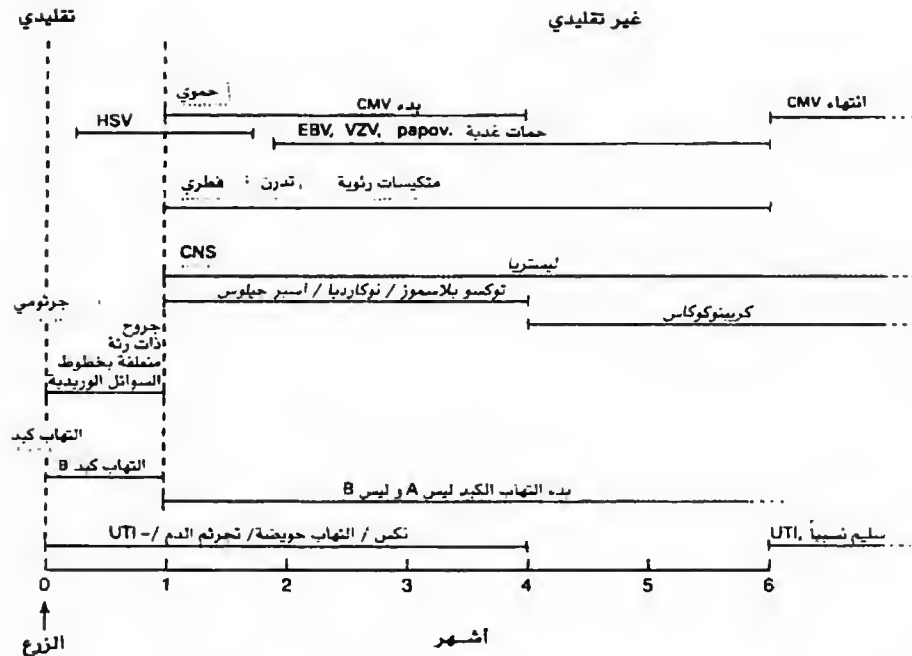
### الآفة الخبيثة بعد الزرع:

يؤدي التثبيط المناعي إلى زيادة خطورة حدوث آفات خبيثة. ويملك سرطان الجلد (خاصة شائك الخلايا) أعلى نسبة حدوث لدى مرضى الزرع مقارنة مع جميع الأنماط الأخرى للخبيثة. ويعتبر التعرض للجسم هو عامل الخطورة الأكثر أهمية، وتؤدي حماية الجلد إلى تأمين وقاية أولية ممتازة. ومع المراقبة المستمرة والتدبير الهجومي، تصبح الانتقالات من سرطان الجلد نادرة الحدوث.

بعد الزرع) تأثيراً هاماً على بقيا الطعم الغيري. كذلك تملك نوب الرفض الحاد تأثيراً سلباً على بقيا الطعم على المدى الطويل. وهناك عدة أنماط من الرفض الحاد. تراقب مع سوء إنذار. وتصيب الشرايين داخل الكلية وتؤدي إلى التهاب أوعية. هذا النمط من الرفض يكون مقاوماً للستيروئيدات عادة. وبالتالي يحتاج إلى معالجة مضادة للمفاويات.

### الإنتان بعد الزرع:

يعتبر الإنتان السبب الثاني بعد الآفة الوعائية المؤدي إلى الوفاة لدى مرضى زرع الكلية. وبالإضافة إلى الإنتانات الحموية والجراثومية المكتسبة من المجتمع الشائعة، يعتبر مرضى زرع الكلية عرضة للعديد من الإنتانات الحموية والفطرية والإنتانات الانتهازية الأخرى. التي لا تسبب عادة آفة شديدة لدى المضيف سوي المناعة. ولحسن الحظ، يمكن التنبؤ



الشكل 31-9: مخطط زمني لحدوث الإبتان في مرضى زرع الكلية. ويجب أن تؤدي الاستثناءات عن هذا المخطط إلى بدء البحث عن صدقة غير اعتيادية. CMV = الحمة المضخمة للخلايا. CNS = الجهاز العصبي المركزي. EBV = حمة إبشتاين بار. HSV = حمة العقبول البسيط. TB = التدرن. UTI = إنتان السبيل البولي. VZV = حمة المنطقة الحويصلية.

يعتبر مرضى زرع الكلية أيضاً ذوي خطورة عالية للإصابة بلمفوما لا هودجكين. عرن كابوزي. الداء التكاثري للمقاوي بعد الزرع، وتكون نسبة الحدوث نادرة لدى المضيف سوي المناعة. إن متابعة حدوث السرطان يجب أن تكون جزءاً أساسياً من المتابعة بعد الزرع. كما يجب تثقيف المرضى بعد الزرع لتمييز وتسجيل التبدلات الباكرة في عادات التفوط، الأعراض التنفسية، البيلة الدموية، الأعراض العضلية الهيكلية، التبدلات الجلدية، تبدلات الوزن.

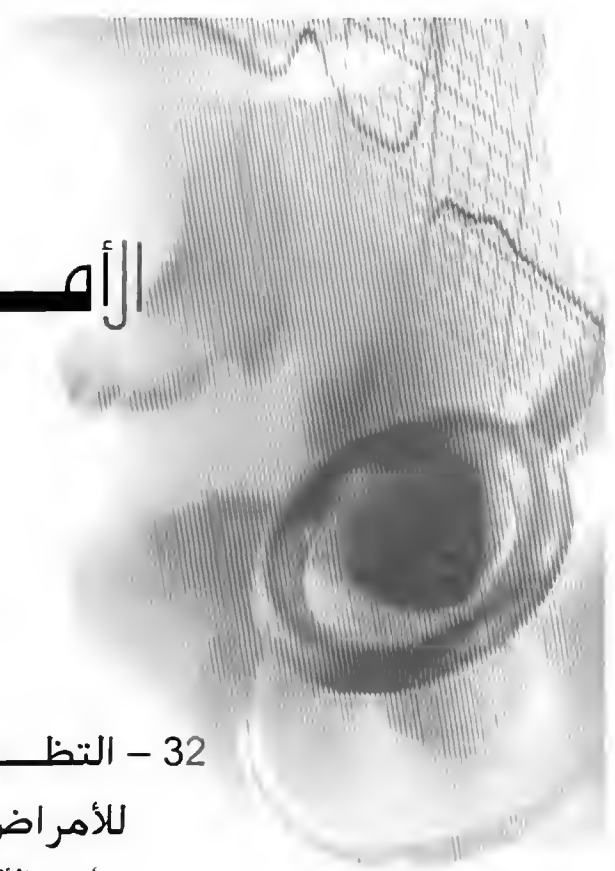
أفـــاق مستقبلية

إن التحدي الأساسي في التصاير بالداء الكلوي المزمن هو إبطاء تطور الأفة. وقد تم تمييز العديد من الأمور التي تتوسط الأفة الكلوية المتطورة. وهناك أمل بأنه خلال العقد القادم سوف تتطور معالجات تعدل وبالتالي تبطئ تطور الأفة الكلوية. وتتضمن الأهداف الأخرى:

- تطور بكتريات نحال بريتناى أكثر ملائمة حيويًا.
- زرع خلايا الجزر مع الحد الأدنى من التثبيت المناعى كمعالجة مقبولة للداء السكري النمط 1.
- بروتوكولات تثبيت مناعى تختبب السيتروثيدات للمرضى الخاضعين لزرع أعضاء صلبة.
- تطور خطط جديدة للتثبيت المناعى أو معالجة جديدة من أجل الوصول إلى التحمل.
- تعديلات مورثية على الحيوانات مثل الخنازير من أجل النجاح في زرع الطعم الحيوانى.



# الأمراض المعدية المعوية



32 - التظاهرات السريرية الشائعة

للأمراض المعدية المعوية

- أ- الألم البطني
- ب- النزف المعدي المعوي
- ج- سوء الامتصاص
- د- الإسهال

33 - الإجراءات التنظيرية والتصويرية

34 - أمراض المري

35 - أمراض المعدة والعفج

36 - أمراض الأمعاء الالتهابية

37 - تنشؤات السبيل المعدي المعوي

38 - أمراض البنكرياس

# التظاهرات السريرية الشائعة للأمراض المعدية المعوية

## أ. الألم البطني

الحشوي ينجم عن تمطط جدران الحشا الأجوف أو محفظة العضر الصلب، بالإضافة إلى حالات الالتهاب أو الإقفار.

### أسباب الألم البطني:

العديد من الاضطرابات داخل البطن أو خارج البطن تسبب الألم البطني. ومن المفيد التفريق ما بين الألم الحاد والمزمن. المقاربة تختلف حسب السبب. ولكن الألم البطني الحاد يستدعي بشكل عام تدخلاً عاجلاً. لقد ذكرت أشيع أسباب الألم البطني في الجدول 32-1.

### الملاحظات السريرية:

يعتبر الألم البطني من التظاهرات الشائعة للأمراض داخل البطن. يصعب تحديد مكان الألم البطني أو تحديد درجته. لأن الإحساس بالألم يتأثر بالعوامل العاطفية إضافة للعوامل الفيزيائية. يمكن تصنيف الألم البطني إلى نوعين: حاد ومزمن. الألم الحاد يحدث فجأة ويقتصر وجود تبدلات فيزيولوجية حرجية. وبالعكس، فإن الألم المزمن قد يكون موجوداً منذ عدة أشهر. وعلى الرغم من أنه لا يتطلب اهتماماً فورياً، فإنه قد يستدعي إجراء استقصاءات عديدة. إن التقييم المناسب للألم البطني يستدعي معرفة آلية الألم. اهتمام شديد بالقصة وموجودات الفحص السريري. والتعرف على الأعراض الهامة المرافقة. بالإضافة إلى الاهتمام بمدى قوة أو ضعف الاختبارات التي يمكن إجراؤها.

### القصة:

التشخيص التفريقي للألم البطني. سواء كان حاداً أو مزمنياً. يستدعي أخذ قصة مرضية مفصلة بكل عناية وخصوصاً فيما يتعلق بصفات الألم. توضع وإشارته، زمن حدوثه، ووجود أي أعراض أخرى مرافقة. إن مكان توضع الألم غالباً ما يشير إلى العضو المسؤول عن المشكلة. مثلاً، الألم الشرسوفي عادة ما يكون وصفاً للقرحة الهضمية أو عسر الهضم. بينما الألم في المراق الأيمن يوجه أكثر نحو التهاب المرارة وغيرها من الاضطرابات الصفراوية. في بعض الأمراض نشعر بالألم في أحد المناطق بالبداية ثم ينتقل الألم إلى منطقة أخرى لاحقاً. هذا النمط من الترقى قد يوجه لأحد تنازلات الألم النوعية. في الحالات الحادة. يميل الألم البطني لأن يكون شديداً وحاداً. الألم الناجم عن انثقاب الأحشاء يوصف بأنه شديد جداً بينما الألم الناجم عن تسلخ أم الدم يوصف بأنه ممزق أو هارس. الألم المزمن قد يكون أقل شدة. إن الألم الناجم عن هيوجية الأمعاء أو عسر الهضم يكون

### الفيزيولوجيا:

ينجم الألم البطني عن طريق تحريض مستقبلات توعية للمنبهات الحرارية، الميكانيكية، أو الكيماوية. وعندما تتعرض هذه المستقبلات تمر نبضات الألم عبر الألياف الودية. الألم البطني يمكن أن يكون جسيماً أو حشوياً. إن الألم الجسمي ينشأ من جدار البطن والبريتوان الجداري، بينما الألم الحشوي ينشأ من الأعضاء الداخلية والبريتوان الحشوي. هناك نوعين من العصبونات تقوم بنقل الألم وهي الألياف A ذات التوصيل السريع والألياف C ذات التوصيل البطيء. معظم عصبونات الأحشاء هي من النوع C. والألم الناجم عن تحريضها يميل لأن يكون متغيراً فيما يتعلق بالحس والتوضع. وعلى النقيض من ذلك. الألياف الناشئة من البريتوان الجداري وجدار البطن تكون من كلا النوعين A. C والألم يميل لأن يكون حاداً ومحدد موضعياً بشكل أكثر. وبسبب هذا النمط من التوصيل، فإن الأحشاء البطنية غير حساسة للقطع، التمزق، الحرق، أو الهرس. ولكن مع ذلك، فإن الألم

الجدول 32-1 الأسباب الرئيسية للألم البطني.

الحاد

• التهاب

التهاب الزائدة

التهاب المرارة

التهاب البنكرياس

التهاب الرتوج

• الانتفاخ

• الانسداد

• الأسباب الوعائية

الإقفار الحاد

تمزق أم الدم

المزمن

• التهاب

القرحة الهضمية

التهاب المري

أمراض الأمعاء الالتهابية

التهاب البانكرياس المزمن

• الأسباب الوعائية

الإقفار المزمن

• الأسباب الاستقلابية

السكري

البورفيريا

• الأسباب الوظيفية

عسر الهضم

تأخر الأمعاء الهیوجة

• آلام جدار البطن

العصبية المنشأ

العضلية الهيكلية

• تأخر الألم البطني السليم المزمن

أو متقطع، وهل يحدث بالليل. في حالات الألم الليلي، يجب التفريق ما بين الألم الذي يوقظ المريض والألم الذي يشعر به المريض عند استيقاظه لسبب آخر.

الجدول 32-2 يلخص خصائص ومواقع وأماكن الانتقال لبعض حالات الألم البطني الشائعة الحادة والمزمنة.

### الفحص السريري

قد يقدم فحص البطن مفاتيح لا تقدر بثمن من أجل التشخيص. ولكن يجب أن يبدأ الفحص بتأمل الشكل العام للمريض. المريض الذي يتلوى على السرير وغير قادر على إيجاد وضعية مريحة قد يكون يعاني من الانسداد. وعلى النقيض من ذلك، المريض المستلقي مع ثني الأطراف السفلية والذي يتجنب أي حركة قد يكون يعاني من التهاب البريتوان. توسع البطن يشير إلى الانسداد أو الحبن. الفحص العياني لتحري الحركات الحوية مفيد لتشخيص حالات الانسداد في الأمعاء الدقيقة. ولكن هذه العلامة تشاهد فقط في المراحل المبكرة. مناطق التوسع الموضوعة قد تشير للفتوق، كما يجب الانتباه لوجود أي ندبة بالبطن ناجمة عن عمل جراحي سابق.

لا بد من إصغاء البطن في عدة مناطق لتقييم طبيعة ونوع الأصوات المعوية، بالإضافة للبحث عن أي لفظ bruits أو همهمة hum. غياب الأصوات المعوية يقترح العلوص، بينما وجود حركات مفرطة مع أصوات عالية فقد يشير للإنسداد. وجود لفظ متعدد ينه الفاحص إلى احتمال وجود داء وعائي صريح، ويوجه نحو الإقفار.

يجب أن يجس البطن بنعومة، بدءاً من المنطقة البعيدة عن مكان الألم. يبحث الفاحص عن مناطق المضض الموضع أو الارتدادي. بالإضافة للبحث عن الكتل أو الضخامات الحشوية. يجرى القرع للتعرف على حجم الأعضاء، أو لتقرير وجود الحبن. الألم أثناء قرع البطن يشير إلى الارتكاس البريتواني. كما يشير المضض الارتدادي الشديد إلى نفس الحالة.

فحص المستقيم هام جداً لكشف الأورام المستقيمة في حالات انسداد الكولون، أو المضض بأعلى المستقيم في حالات التهاب الزائدة الحاد. لا بد من إجراء الفحص الحوضي عند النساء لنفي الداء الحوضي الالتهابي.

ثابتاً وكليلاً. ويوصف ألم القرحة الهضمية المزمنة بأنه قارض أو ألم الجوع. إن طريقة تخفيف الألم تساعد في تشخيص بعض الحالات. يجب على الطبيب أن يركز أيضاً على استمرارية الألم هل هو مستمر

الجدول 32-2 خصائص الأنواع المختلفة من الألم البطني

| الحالة                  | النمط        | التوضع                         | الانتقال             |
|-------------------------|--------------|--------------------------------|----------------------|
| الألم البطني الحاد      |              |                                |                      |
| التهاب الزائدة          | ماغص، مستمر  | حول السرة، الحرقفية اليمنى     | الظهر                |
| التهاب المرارة          | متقطع، مترقي | المشرسوف، المراق الأيمن        | الكتف الأيمن         |
| التهاب البنكرياس        | مستمر        | المشرسوف، حول السرة            | الظهر                |
| الانتفاخ                | مفاجئ، شديد  | المشرسوف                       | داخل البطن           |
| الانسداد                | ماغص         | حول السرة                      | الظهر                |
| الاحتشاء                | شديد، منتشر  | حول السرة                      | داخل البطن           |
| الألم البطني المزمن     |              |                                |                      |
| التهاب المري            | حارق         | خلف القص                       | الذراع الأيسر، الظهر |
| القرحة الهضمية          | قارض         | شرسوفي                         | الظهر                |
| عسر الهضم               | نافخ، كليل   | شرسوفي                         | لا يوجد              |
| متلازمة الأمعاء الهیوجة | ماغص         | اتحقرة الحرقفية اليمنى واليسرى | لا يوجد              |

## البطن الحاد

يعتبر البطن الحاد حالة تحدي في الممارسة الطبية. السؤال الأول الذي يجب الإجابة عليه هو: هل الجراحة الفورية مستطبة. لذلك من الضروري إجراء تقييم سريع لتجنب أي تأخير محتمل للتدخل على مثل هؤلاء المرضى الذين يحتاجون للجراحة. لا بد من الحصول على الاستشارة الجراحية بشكل باكر. حتى في الحالات المشكوك بها، بدلاً من الانتظار لتأكيد التشخيص بواسطة الدراسات المخبرية والشعاعية. البطن الحاد ينجم عن التهاب مفاجئ، انتقاب، انسداد، أو احتشاء لأي عضو من الأعضاء داخل البطن. مع ذلك، فإن العديد من الحالات خارج البطن، مثل ذات الرئة، احتشاء العضلة القلبية، التحصي الكلوي، والاضطرابات الاستقلابية قد تسبب ألم بطني حاد.

من الممكن أن تكون الموجودات قليلة في المراحل المبكرة للألم البطني الحاد. من المهم أيضاً الانتباه إلى أن مرضى الحالات المزمنة السليمة قد يأتون إلى قسم الطوارئ بألم شديد غير متناسب مع أي من الموجودات السريرية. في البطن الحاد، من المهم السؤال عن القصة المرضية السابقة، خصوصاً الجراحات السابقة على البطن. في الحقيقة، الألم المفاجئ الماخص مع توسع البطن يوجه نحو انسداد الأمعاء الذي قد ينجم عن الالتصاقات أو الفتق المخطط. من المهم أيضاً إجراء فحص شامل للمريض، للبحث عن اليرقان، الآفات الجلدية، أو علامات الداء الكبدي المزمن.

التحاليل المخبرية يجب أن تشمل إجراء تعداد عام وصيغة، فحص البول، عيار أميلاز المصل، الليباز، البيليروبين، والشوارد. قد تجرى دراسات إضافية، ولكنها لا تساعد عادة في صنع القرار السريع المطلوب لتقييم البطن الحاد. ارتفاع تعدد الكريات البيض قد يشير إلى داء التهابي، والقيم العالية جداً تكون وصفية لحالات الإقفار المعوي الحاد، ارتفاع قيم الأميلاز بالمصل عادة ما تشير إلى التهاب البنكرياس الحاد، على الرغم من أن حالات انتقاب القرحة أو الخثار المساريقي قد تسبب أيضاً ارتفاعاً في أميلاز المصل.

يعتبر الفحص الشعاعي جزءاً هاماً من تقييم مريض البطن الحاد. صورة البطن البسيطة هامة جداً لمعرفة توزيع الغاز ضمن البطن، والصورة بوضعية الوقوف التي تظهر الحجاب قد تبين وجود الغاز ضمن البطن. في حال عدم القدرة على إجراء صورة بوضعية الوقوف فإن الصورة بوضعية الاستلقاء الجانبي الأيسر تكون مفيدة. الإيكو يفيد في تشخيص حالات الالتهاب الحاد للمرارة أو الزائدة. التصوير الطبقي المحوري أصبح أكثر أهمية، خاصة مع التطورات الحاصلة في المسح وتحليل النتائج. مما أدى إلى تحسن واضح في قدرته على الإظهار مع قصر المدة التي نحتاجها لإجراء هذا التصوير. الطبقي المحوري مفيد بشكل خاص لتحري وجود الخراجات داخل البطن، الارتوج، أو التمزقات الرضية للأعضاء، بالإضافة لتقييم التهاب البنكرياس الحاد. التصوير باستخدام المواد الظليلة يجب أن يتم بكل حكمة، خاصة في الحالات التي يتوقع إجراء جراحة لها.

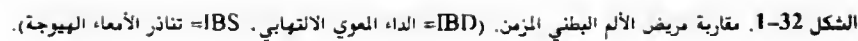
## الألم البطني المزمن.

الألم البطني المزمن لا يفرض الاستعجال المشاهد في حالات الألم البطني الحاد. مع ذلك، فإن التحدي الذي يواجه الطبيب هو تفريق الألم العضوي الناجم عن حدثية مرضية نوعية عن الألم الوظيفي. إن توضع الألم وصفاته، كما نوقش قبل قليل. له أهمية كبرى في التوجه بالإضافة إلى الأعراض المرافقة. وجود الغثيان والإقياء بعد الطعام يقترح القرحة الهضمية المزمنة، اضطرابات الإفرغ المعدي، أو انسداد المخرج. نقص الوزن المثبت يتطلب البحث عن الأسباب العضوية مثل الداء الالتهابي للأمعاء أو الداء الزلاقي. في حال ترافق نقص الوزن مع القهم خاصة عند كبار السن فإنه لا بد من نفي وجود الخباثات. في حال الفشل في إيجاد أي نوع من السرطانات وكانت كل الدراسات والاستقصاءات طبيعية فإنه لا بد من التفكير بالاكْتئاب المزمن.

السبب الأكثر شيوعاً للألم البطني المزمن هو السبب الوظيفي. يتصف عسر الهضم بانزعاج شرسوفي متقطع مزمن. في بعض الأحيان مع الغثيان أو الشعور بالنفخة. هذه الأعراض لا تخف دائماً بمشروبات الحمض، وقد تكون ناجمة عن اضطراب حركي مرافق. علاوة على ذلك، فإن القضاء على الهليكوباكتر البوابية عند وجودها لدى المريض الذي لديه أعراض عسر الهضم، قد لا يؤدي لزوال هذه الأعراض. لذلك يوجد جدل حالياً حول الاستراتيجية الأكثر فعالية لمعالجة عسر الهضم في حال وجود الهليكوباكتر البوابية مع غياب الداء القرحي الهضمي.

تناذر الأمعاء الهيجية (IBS) يعتبر من الاضطرابات الشائعة. ويعتقد أن 45٪ من الأمريكيين يعانون من هذا الاضطراب بصفة دورية وأن 40-50٪ من مراجعي العيادات الهضمية تعزى أعراضهم لهذا الاضطراب. يتكون هذا التناذر من توسع البطن، تطبل البطن، واضطراب وظيفة الأمعاء. الألم البطني في حالات IBS يميل لأن يتوضع في الحفرة الحرقفية اليسرى ولكنه قد يتوضع في أي مكان آخر أو يكون معمماً بالبطن. أي مريض لديه نقص وزن، فقر دم، أعراض ليلية، إسهال دهني، أو بدء ظهور للأعراض بعد سن 50 سنة لا بد من أن يقيم بدقة للبحث عن داء عضوي. معايير روم Rome والتي طوّرت لأغراض البحوث. قد تكون مساعدة في تشخيص IBS. هذه المعايير تتضمن الألم المترافق مع تغير في عادات الأمعاء، تحسن الألم بعد التفوط، أو ترافق الألم مع التوسع أو الانتفاخ. يجب طمأننة المرضى ونصحهم. ومعالجتهم بمضادات الكولين ومطريات البراز. لقد أقرت منظمة الأغذية والأدوية الأمريكية FDA استخدام دواء Alosetron. وهو من ضادات السيروتونين 5HT<sub>3</sub> وذلك (لحالات IBS المترافقة مع إسهالات شديدة. بينما يستخدم Tegaserod. وهو من شادات السيروتونين 5HT<sub>4</sub>، في الحالات المترافقة مع الإمساك والألم).

المشكلة السريرية الأكثر تحدياً هي تناذر الألم البطني المزمن السليم، هذه العبارة تصف الحالات التي يوجد فيها الألم لعدة أشهر أو سنوات. المرضى عادة ما يكونون من النساء اللواتي أجري لهن العديد من الاستقصاءات والدراسات التشخيصية مع موجودات سليمة. وفي العديد من الحالات، عدة عمليات جراحية بدون أي تحسن.



موجود في رأسه. إرسال المريض إلى العيادات الخاصة بتدبير وتسكين الألم مفيد في بعض الحالات. هذه المقاربة تحقق إمكانية تخفيف الألم عن طريق الإحصار العصبي في حال كون الألم موضع. أو باستخدام الأجهزة الأخرى المخففة للألم. في حال فشل هذا الإجراء، فإن تحويل المريض إلى الطبيب النفسي قد يكون أكثر قبولاً من المريض. من أجل المقاربة العملية للألم البطني المزمّن انظر المخطط المرسوم في الشكل 32-1.

الاستقصاءات طويلة الأمد أو المعادة ليس لها أي فائدة. وفقط تقنع المريض أنه لا يزال بحاجة لاستقصاء آخر لمعرفة مصدر الألم. على الطبيب أن يقرر أنه لا يوجد أي داء عضوي. وأيضاً عليه أن يدرك أن هذا الألم حقيقي. هؤلاء المرضى ليسوا ممتارزين على الرغم من أن ألمهم لا ينطبق مع أي حالة مرضية معروفة أما الاكتئاب فقد يكون النتيجة وليس السبب لهذا الألم.

الألم البطني المزمن هو حالة سريرية تستدعي أكبر قدر من اللباقة، الدبلوماسية، الرحمة. إضافة إلى المعرفة العلمية. يجب بذل كل الجهد للاستفسار عن العوامل الاجتماعية، متضمنة قصة أي أذى فيزيائي أو جنسي، خاصة عند النساء. في إحدى الدراسات، وجد أن نسبة عالية من مرضى الأعراض الوظيفية لديهم قصة سوء معاملة أو أذى مقارنة مع المرضى المشابهين الذين وجد لديهم داء عضوي منفصل مسؤول عن أعراضهم. قد يكون من الضروري إجراء تقييم نفسي. ولكن مثل هذا الاقتراح قد يفسر من قبل المريض على أن الألم

## ب. النزف المعدني المعوي

القصة، الفحص السريري، الدراسات المخبرية. وعمر المريض قد تساعد في تحديد مكان النزف. إن قصة داء كبدي مزمن أو قرحة مزمنة أو تناول حديث لمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية سوف تزيد من احتمال أن النزف من مصدر علوي، وعلى النقيض من ذلك، فإن قصة وجود اضطراب قلبي وعائي شديد، أو داء معوي التهابي يزيد من احتمال أن النزف من مصدر سفلي. ومع ذلك يصعب عادة تحديد مصدر النزف أثناء التقييم الأولي. لقد تم تلخيص المصادر الشائعة للنزف المعدني المعوي الحاد في الجدول 32-2.

### مقارنة مريض النزف المعدني المعوي الحاد. (الشكل 32-2)

#### تقييم العلامات الحيوية/الإنعاش.

الخطوة الأولى في تقييم ومعالجة مريض النزف الهضمي الحاد هي تقدير كمية الدم المفقود. يجب تسجيل العلامات الحيوية فوراً. إذا هبط الضغط الانقباضي أكثر من 10 ملم ز و/أو ازداد النبض أكثر من 10 نبضات/د أثناء تغيير المريض لوضعيته من الاستلقاء إلى الوقوف، فإن المريض على الأرجح فقد على الأقل 800 مل (15%) من حجم الدم الجائل. هبوط الضغط، تسرع القلب، تسرع التنفس، وتغيرات الحالة العقلية في حال وجود نزف هضمي تقترح على الأقل ضياعاً دموياً بمقدار 1500 مل (30%) من حجم الدم الجائل.

الهدف من الإنعاش هو استعادة الحجم الدوراني الطبيعي. في البداية، توضع قنطرتين وريديتين على الأقل. ذات قطر واسع لاستخدامهما لإعطاء السوائل والمحاليل مساوية التوتر مثل رينغلاكات أو 9 و/كلور الصوديوم، ومنتجات الدم في حال استطبها. إذا كان المريض مصدوماً فلا بد من تأمين خط وريدي مركزي. كمية منتجات الدم المنقولة تختلف حسب الحالة. يتم نقل وحدات من كريات الدم الحمراء للوقاية من حدوث الاختلاطات (الخنق). قصور القلب الاحتقاني، الفالج) الناجمة عن ضياع الدم الحاد. لذلك، فإن الحاجة لنقل الدم تعتمد على عوامل متعددة. تتضمن عمر المريض، الحالة العامة، واستجابة علاماته الحيوية للإنعاش الأولي. وبسبب مخاطر نقل الدم فإنه من غير المناسب البدء بنقل الدم ما لم يتم تحديد قيم الهيماتوكريت أولاً. إذا كانت دراسات التخثر غير طبيعية، كما يشاهد بشكل شائع عند مرضى التشمع، فإنه يستطب إعطاء البلازما الطازجة المجمدة و/أو الصفائح وذلك للسيطرة على النزف. تختلف الآراء حول جدوى استخدام الفسيل الأنفي المعدني لتحضير المريض للتظهير. على الرغم من أن رشف الدم المعدني قد يكون هاماً بشكل خاص عند مرضى التشمع الكبدي. لأن وجود الدم في السبيل المعدني المعوي قد يسرع من حدوث اعتلال الدماغ الكبدي.

## النزف المعدني المعوي الحاد

بالرغم من التطور الحاصل في التشخيص والمعالجة، فإن النزف المعدني المعوي الحاد لا يزال من الأسباب الشائعة للقبول بالمشفى. يحدث النزف نتيجة أمراض مختلفة، والمعالجة الكافية تعتمد على تحقيق الاستقرار الهيموديناميكي، وتحديد كمية الدم المفقود، والتعرف على مصدر النزف. وعلى الرغم من أن حسن الاستخدام العاجل للمعالجات التنظيرية قد قلل بشكل واضح من معدل عودة النزف والوفيات. فإن معدل الوفيات بشكل عام يصل إلى 10% تقريباً نتيجة لكبر سن المرضى والانتشار المتزايد للأمراض الخطرة المرافقة.

### تظاهرات النزف المعدني المعوي.

في حال حدوث النزف الهضمي الشديد، يراجع المرضى بشكل عام بشكوى الضعف، الدوار، الشعور بخفة الرأس، قصر النفس، التغيرات في ضغط الدم أو النبض حسب الوضعية، الألم البطني الماغص، والإسهال. إن صفات النزف قد تساعد في تحديد موضع النزف من القسم العلوي أو السفلي من الأنبوب الهضمي. النزف الحاد بشكل عام يتظاهر بواحد مما يلي من الأعراض:

**إقياء الدم** يراجع المريض عادة بإقياء لدم أحمر قاني أو مواد شبيهة بطحل القهوة. وبعد نفي وجود دم مبتلع من البلعوم الأنفي أو تالي لنفث الدم فإن مصدر النزف على الأرجح هو المنطقة الأعلى من رباط ترايتز.

**التغوط الأسود (الزفتي)** حوالي 100 مل من الدم في المعدة يمكن أن تؤدي إلى التغوط الزفتي. إن البراز الأسود، الزفتي، كريبه الرائحة عادة، غالباً ما يكون تظاهراً لنزف هضمي علوي. مع أنه قد نجد في بعض الحالات أن مصدر النزف هو الأمعاء الدقيقة أو القسم القريب من الكولون.

**التغوط المدمى.** مرور الدم الأحمر القاني أو البراز القرمزي اللون عبر المستقيم يشير عادة إلى أن مصدر النزف هو القسم السفلي من السبيل المعدني المعوي. مع ذلك، فإن النزف السريع أو الكتلي من القسم العلوي للسبيل المعدني المعوي قد يتظاهر بتغوط مدمى بدلاً من التغوط الزفتي. هذه المجموعة من المرضى غالباً ما تتظاهر لديهم علامات عدم الاستقرار الهيموديناميكي.

### سبببات النزف المعدني المعوي.

الهدف الرئيسي أثناء التدبير الباكر للنزف هو التفريق ما بين النزف المعدني والمعوي العلوي والسفلي. بالإضافة إلى الأعراض والعلامات التي ذكرت سابقاً، فإن بعض الخصائص التي نحصل عليها من

الجدول 32-3 المصادر الشائعة للنزف المعدني المعوي الحاد.

| المصدر                               | الملاحظات السريرية المرافقة                       | المعالجة  |
|--------------------------------------|---|---|
| القسم العلوي من السبيل المعدي المعوي |   |   |
| التهاب المري                         | حرقة أعلى الشرسوف، عسر بلع، البلع المؤلم          | الأدوية*  |
| سرطان المري                          | عسر بلع مترقي، نقص وزن                            | الإجراءات أو الجراحة المضادة للقلنس<br>كيمائي، تشعيع، جراحة<br>إجراءات تنظيرية تطيفية |
| التهاب المعدة/القرحة المعدية         | استخدام الأسبرين/مضادات الالتهاب<br>اللاستيرويدية | إيقاف الدواء المسبب   |
| التهاب العنق/القرحة العنقية          | ألم بطني، عسر هضم                                 | الأدوية ↑   |
| سرطان المعدة                         | الانتان بالهيليكوباكتر البوابية                   | المعالجة التنظيرية للنزف الحاد  |
| دوالي المري والمعدة                  | تخمة باكرة، نقص وزن، ألم بطني                     | الجراحة، الكيمائي   |
|                                      | قصة داء كبدي مزمن                                 | ربط الدوالي، التسليب  |
|                                      | علامات داء كبدي مزمن                              | الفازوبريسين، الأوكترينويد  |
|                                      |   | TIPS أو جراحة مخففة للضغط   |
| تمزقات مالوري وايس                   | قصة تنوع قبل إقياء الدم                           | داعمة (عادة ما يحدد نفسه بنفسه)، معالجة تنظيرية                                       |
| القسم السفلي من السبيل المعدي المعوي |   |   |
| الانتان                              | قصة تعرض، إسهال، حرارة                            | داعمة/صادات   |
| الداء المعوي الالتهابي               | قصة التهاب كولونيات، إسهال، ألم بطني ترفع         | الستيرويدات، 5ASA، معالجة مناعية، جراحة في حال<br>عدم الاستجابة للدواء                |
| داء الارتوج                          | حروري   | داعمة   |
|                                      | تفوط مدمى غير مؤلم                                | جراحة للداء الناكس  |
| عسر تسج وعائي                        | تفوط مدمى غير مؤلم                                | معالجة تنظيرية  |
|                                      | غالباً في الكولون الصاعد                          | داعمة   |
| سرطان انكولون                        | تصيب بشكل شائع المعدة والأمعاء                    | جراحة للداء الموضع  |
| بوليبات الكولون                      | تغير في عادات التفوط، فقر دم، نقص وزن             | الجراحة   |
| التهاب الكولون الاقفاري              | عادة لا عرضية                                     | استئصال بالتنظير أو جراحياً   |
|                                      | المرضى كبار السن                                  | داعمة (يحدد نفسه بنفسه)   |
|                                      | قصة داء وعائي                                     |   |
|                                      | قد يظهر بالأم بطني                                |   |
| رتج ميكل                             | تفوط مدمى غير مؤلم عند مرضى صفار السن             | الجراحة   |
|                                      | يتوضع في القسم البعيد من الدقاق                   |   |
| البواسير                             | نزف شرجي يترافق مع التفوط                         | داعمة/الربط/الجراحة   |

\* مثبطات مضخة البروتون أو حاصرات مستقبلات H2، ↑ مثبطات مضخة البروتون أو حاصرات مستقبلات H2 في حال غياب الهيليكوباكتر البوابية أما في حال وجودها فالمعالجة هي عدة أنواع من المضادات مع مثبطات مضخة البروتون مع مركبات الترموت، TIPS تحويلية عبر الوداجي داخل الكبد. 5ASA- أميوساليسليك أسيد.

### التقييم البدني

آثناء إنعاش المريض بالسوائل المناسبة، يجب الحصول على المعلومات التالية بواسطة الاستجواب الدقيق والفحص السريري الجيد وذلك بهدف معرفة مصدر النزف:

1. طبيعة النزف: تفوط زفتي، إقياء دم، تفوط دموي، دم خفي. الفحص الشرجي بالأصبع يعتبر من الأساسيات لتقرير لون البراز ولكشف أي نواسير شرجية أو تشوهات مستقيمية.
2. مدة النزف الهضمي: حيث تساعد في تحديد الخطوة المناسبة لمعرفة مصدر النزف.

3. وجود أو غياب الألم البطني: على سبيل المثال: التفوط الدموي الناجم عن الارتوج أو سوء تسج الأوعية يكون غير مؤلم بشكل وصفي، بينما النزف الناجم عن الإقفار قد يترافق مع الألم البطني.

4. الأعراض الأخرى المرافقة، متضمنة ارتفاع الحرارة، الاحاح/الزحير، تغير حديث في عادات التفوط، فقدان الوزن.
5. الأدوية المستخدمة حالياً/ أو من فترة قريبة، خاصة مضادات الالتهاب اللاستيرويدية أو الأسبرين (حيث أنها قد تؤهب لحدوث تقرحات بالمعدة)، مضادات التخثر، والكحول، العديد من المنتجات الدوائية تحوي الأسبرين أو مضادات الالتهاب اللاستيرويدية.
6. التحسس للأدوية.

7. السوابق المرضية والجراحية، متضمنة السوابق النزفية من السبيل الهضمي. الجراحة على البطن (وجود جراحة سابقة لإصلاح أبهر بطني يجب أن توجه للشك بحدوث ناسور أبهري معوي)، سوابق معالجة بالأشعة (التهاب المستقيم الشعاعي).

## الفصل 32- التظاهرات السريرية الشائعة للأمراض المعدية المعوية 319

توجيه المعالجة المناسبة للحالات التي لا يتوقف فيها النزف بشكل تلقائي، ويسمح بالتعرف على المرضى ذوي الخطورة لمعاودة النزف. مثلاً، مرضى القرحة العفجية النازفة قد يشاهد لديهم مظاهر متعددة للنزف ضمن القرحة أثناء التنظير الهضمي. وهذا يتضمن النزف الفعال، الحدية المصطبغة (أي مشاهدة شريان ضمن القرحة)، وخثرة تغطي القرحة. إن المرضى الذين لديهم قاعدة نظيفة أي لا يوجد لديهم هذه المظاهر المذكورة سابقاً، لديهم إنذار ممتاز لتوقف النزف. أما المرضى الذين يشاهد لديهم قرحة فعالة نازفة أو شريان مرثي بدون نزف فعال يكون لديهم احتمال كبير (<50%) لمعاودة واستمرار النزف. فترة المكث بالمشفى تتعلق بشكل كبير بهذه الموجودات التنظيرية. علاوة على ذلك، فإن مكان النزف قد يتم حقنه بالمواد المصلبة أو المقبضة الوعائية أو يتم تخثيره أثناء التنظير الهضمي، وكل ذلك يقلل من كمية الدم المتوجب نقله. الحاجة للجراحة، وفترة المكث بالمشفى.

مقاربة المريض المصاب بنزف هضمي حاد موضحة في المخطط 32-2. القصة المرضية والموجودات الإيجابية غالباً ما تمكن من تحديد مصدر النزف من السبيل الهضمي العلوي (أعلى رباط ترايتز) أو السبيل الهضمي السفلي (تحت رباط ترايتز). مرضى التقيؤ الزفقي أو الدموي يجب أن يفحص السبيل الهضمي العلوي لديهم أولاً. إن مرضى التقيؤ الدموي يكون لديهم وبشكل أكثر شيوعاً نزف هضمي سفلي المنشأ. ولكن قد يتظاهر النزف الهضمي العلوي بتقيؤ دموي في حال كونه غزير الكمية وسريع المرور. وضع أنبوب أنفي معدي

سوابق مرضية بالأعضاء الهامة (متضمنة أمراض القلب والرئة، الكبد، أو الكلية). سوابق داء معوي التهابي. وسوابق استئصال بوليبيات من فترة قريبة (النزف التالي لاستئصال البوليبيات).

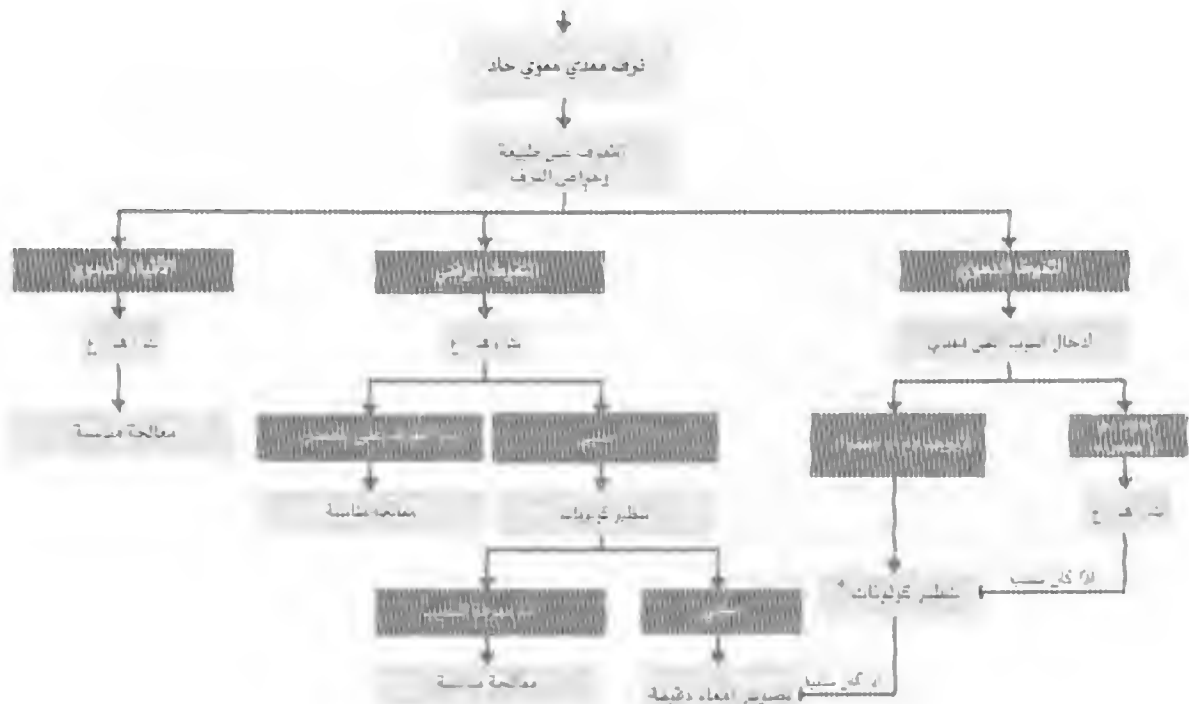
8 الأعراض الخناقية، عسر التنفس، والمتعلقة بالوضعية، أو الخفقان منذ بدء حدوث النزف.

الفحص السريري يجب أن يشمل تقييم العلامات الحيوية، الفحص القلبي والرئوي، فحص البطن. والمس الشرجي. الفحوص المخبرية الأولية يجب أن تتضمن تعداد عام، زمرة وتصلب للدم، وعيار شوارد المصل. البولة الدموية، الكرياتينين. وعوامل التخثر. العيار الأولي للهيماتوكريت قد لا يعكس درجة الضياع الدموي، ولكنه سينخفض بالتدرج إلى مستوى ثابت خلال 24-48 ساعة.

سحنة المريض يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار أيضاً. المرضى فوق الـ 60 سنة، والذين لديهم ضياع دموي غزير (يتظاهر بانخفاض واضح بقيم الهيماتوكريت أو تغيرات واضحة بضغط الدم أو النبض مع تغيير وضعية المريض)، وأولئك الذين لديهم مرض مرافق شديد. يكون لديهم خطورة عالية لحدوث الاختلاطات الناجمة عن النزف الهضمي. ويتم تدبيرهم على أفضل وجه في وحدة العناية المشددة حتى تستقر حالتهم.

### التعرف على مصدر النزف

في معظم الحالات، يتراجع النزف الهضمي الحاد بشكل تلقائي. ومع ذلك، من الضروري تحديد موقع النزف، لأن ذلك يساعد على



\* إذا منع النزف الغزير الرؤية المناسبة أثناء تنظير الكولون، قد يستطب إجراء تصوير أوعية ت.ه.ع: تنظير هضمي علوي.

الشكل 32-2. مقاربة مريض النزف الهضمي الحاد.



عادة لمرة واحدة على الأقل. دون التعرف على مصدر النزف. لذلك فإن النزف قد يكون من منشأ علوي أو كولوني صعب التحديد أو أنه قد ينجم من الأمعاء الدقيقة. وتعتبر الأمعاء الدقيقة من الأماكن التي يصعب فحصها بسبب طولها وشكلها. عموماً يتم استقصاء الأمعاء الدقيقة في البدء بواسطة التصوير الشعاعي. حيث يمكن أن يعطى الباريوم للمريض عن طريق الفم ثم يتم متابعته شعاعياً لتحري كامل الأمعاء الدقيقة. ولتوسيع الأمعاء الدقيقة والحصول على تفاصيل أكثر لمخاطبتها. يتم إدخال أنبوب معوي خاص عبر الفم بحيث تصل ذروته إلى مستوى رباط ترايتز ويتم عبره حقن الباريوم بقوة والهواء. يمكن محاولة تنظير الأمعاء الدقيقة. وحديثاً ظهرت الكبسولات التنظيرية (الفصل 33). المرضى الذين لديهم ضياع دموي مستمر ولم يتم تحديد مصدر للنزف في السبيل العلوي أو الكولونات. وكانت موجودات التصوير الشعاعي الظليل للأمعاء الدقيقة ضمن الطبيعي. يستطب عند هؤلاء المرضى فحص الأمعاء الدقيقة أثناء فتح البطن وإجراء تنظير للأمعاء أثناء الجراحة. إضافة لذلك، التقييم بالتصوير الوعائي لكامل السبيل الهضمي قد يساعد في كشف مصدر الضياع الدموي المزمن.

مع رشف محتويات المعدة يعتبر خطوة أولى معقولة. غياب الدم لا ينفي وجود النزف الهضمي العلوي لأن النزف من بصلة العفج قد لا يرجع إلى المعدة وبالتالي لا يظهر دم في السوائل المرتشفة من المعدة عبر الأنبوب الأنفي المعدي. بشكل عام، المرضى الذين لديهم نزف هضمي علوي حاد مع ضياع دموي واضح، فإن الخطوة الأولى في التقييم يجب أن تكون التنظير الهضمي العلوي. أما إذا كان النزف من مصدر سفلي فإنه يستطب إجراء تنظير سين ومستقيم أو تنظير كامل للكولونات. في حالات النزف الشديد من القسم الهضمي السفلي والذي يمنع ويعيق الرؤية الجيدة أثناء التنظير. فإنه يمكن اللجوء إلى إجراء تفرسية ومضانية باستخدام كريات الدم الحمراء الموسومة بالنظير المشع  $^{99m}\text{Tc}$ . الكبريت الغرواني. أو  $^{99m}\text{Tc}$ . بيرتيكتينات. وذلك لتحديد مكان النزف في حال كان معدل الفقد الدموي يتجاوز 0.5 مل/د، إن مكان النزف الذي يتم تحديده بالومضان قد لا يكون دقيقاً. ومع ذلك، فإنه يوجه نحو تصوير الشرايين الحشوية القريبة وبالتالي يقلل من المادة الظليلة المستخدمة. لا يوجد أي دور للدراسة بالباريوم في تقييم النزف الهضمي الحاد.

### النزف المعدي المعوي المزمن.

هذه الحالة قد تتظاهر على شكل يحدد نفسه. هجمات متكررة من التفوط الزفطي أو الدموي. عادة ليست إلى درجة تؤثر على التوازن الهيموديناميكي، كذلك قد لا يشكو المرضى من دلائل واضحة على ضياع الدم. بل يعانون فقط من فقر دم مستمر وفقدان دم خفي دائم. التقييم لهذه الحالة يختلف عن ذلك المجرى في النزف الهضمي الحاد. بشكل واضح. الحاجة للاستقصاءات ليست فورية. علاوة على ذلك، فإن الأسباب المحتملة لحدوث النزف تختلف عن تلك الأسباب في النزف الحاد. المرضى هنا مجرى لهم تنظير هضمي علوي وسفلي

## د. سوء الامتصاص

معظم مكونات الطعام يمكن امتصاصها عبر الأمعاء الدقيقة. ولكن بعضها يمتص فقط في أماكن معينة (مثل فيتامين B12 والكوليسترول يمتصان فقط في نهاية الدقاق). العديد من الجزيئات تقوم بدورة معوية كبدية حيث تتحرر للأمعاء ثم يعاد امتصاصها. وبخاصة الأملاح الصفراوية الضرورية لامتصاص الدهون. الوظيفة الامتصاصية الأساسية للكولونات هي امتصاص الماء والشوارد، إضافة لذلك هناك هضم إضافي في الكولونات للكربوهيدرات الموجودة في الألياف غير القابلة للهضم وذلك بواسطة فعالية الخمائر الجرثومية. هذا الفصل سيناقش الهضم الطبيعي للغذيات الكبرى ومقاربة المريض المصاب بسوء الهضم أو سوء الامتصاص.

الوظيفة الأساسية للسبيل الهضمي هي هضم وامتصاص الغذيات الكبرى (الدهون، الكربوهيدرات، والبروتين)، الغذيات الصغرى الأساسية (الفيتامينات والمعادن الزهيدة). الماء، والشوارد. الهضم يشمل كلاً من التحطيم الميكانيكي والخمائري للطعام. العمليات الميكانيكية تشمل المضغ. الخض بالمعدة، والمزج بالأمعاء. أما الحلمهة الخمائرية فهي تبدأ داخل المعدة وتحتاج لمفرزات من المعدة، البنكرياس، والصفراء، وتنتهي عند الحافة الفرجونية للخلايا المعوية. النواتج النهائية للهضم تمتص عبر الخلايا الظهارية المعوية. ويعتبر التحكم بمعدل تحرر الطعام من المعدة، الترقى الطبيعي عبر الأمعاء، ومساحة السطح المعوي الكافية من العوامل الهامة الإضافية.

كلًا من: البروتيناز، التربسين، الإيلاستاز، الكيموتريبسين، والكربوكسي ببتيداز على شكل طلائع خضارية غير فعالة. يفرض الكيناز المعوي من الحافة الفرجونية المعوية ويقوم بتحويل مولد التربسين إلى الشكل الفعال (التربسين). والتربسين بدوره يقوم بتحويل الطلائع الخضارية الأخرى إلى أشكالها الفعالة. نواتج الهضم داخل المعدة تتكون من الحموض الأمينية والبيتيدات القصيرة. الحموض الأمينية، البيتيدات الثانية، والبيتيدات الثلاثية هي نواتج عمل خميرة الببتيداز عند الحافة الفرجونية، ثم يتم نقلها عبر الخلايا الظهارية. عملية نقل معظم الحموض الأمينية تعتمد على الصوديوم، وتتم في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة. احتياجات الحمية من أزوت الحموض الأمينية تتحقق بـ 15٪ تقريباً من السعرات البروتينية.

### آلية سوء الامتصاص.

عبارة سوء الهضم تعني عيوب حلقة الغذائية nutrients، بينما سوء الامتصاص يشير إلى تأذي الامتصاص عبر المخاطية. في الممارسة السريرية عبارة سوء الامتصاص تعني كل مظاهر تأذي هضم الغذائية. سوء الامتصاص قد يشمل كل الغذائية أو يكون انتقائياً لبعضها، ونتيجة لذلك فإن التظاهرات السريرية لسوء الامتصاص تكون مختلفة من حالة لأخرى.

إن عملية الامتصاص الكاملة تتكون من مرحلة لمعية وفيها يتم حلقة وإذابة الغذائية، ومرحلة مخاطية يتم فيها عدة عمليات إضافية عند الحافة الفرجونية للأمعاء يليها النقل إلى داخل الخلايا الظهارية، وأخيراً مرحلة النقل وفيها تتحرك الغذائية من الخلايا الظهارية إلى الدوران الوريدي البابي أو اللمفاوي. تأذي أي من هذه المراحل يؤدي إلى سوء الامتصاص (الجدول 32-4).

### مرحلة المعدة

معظم أجزاء الهضم تتم بواسطة الخمائر المعنكية، وخاصة الليباز، الكوليپاز، والتربسين. بينما الخمائر الهاضمة المعدية ليس لها دور كبير، ولذلك فإن التهاب البنكرياس المزمن يمكن أن يؤدي إلى سوء امتصاص، خاصة للدهن والبروتين. عوز الأملاح الصفراوية يؤدي أيضاً إلى سوء امتصاص الدهن، وهذا العوز يمكن أن ينجم عن اضطرابات الكبد الركودية الصفراوية. (تأذي إفراز الصفراء). فرط النمو الجرثومي (يؤدي إلى عدم الارتباط مع الأملاح الصفراوية في المعدة). أو أمراض الدقاق أو استئصاله (حيث يحدث فقدان للدورة المعوية الكبدية الفعالة للأملاح الصفراوية). القسم الأكبر من الهضم يحدث في الفعج والقسم القريب من الصائم.

### مرحلة المخاطية

الداء المخاطي أكثر شيوعاً كعامل مسبب لسوء الامتصاص. وهو قد يحدث بسبب داء منتشر في الأمعاء الدقيقة، مثل الذرب البطني أو داء كرون، أو بسبب نقص مساحة السطح (مثلاً يحدث بعد عمليات استئصال الأمعاء الدقيقة التالية للاحتشاء المساريقي). عيوب انتقائية في الأمعاء الطبيعية قد تؤدي إلى أمراض نوعية مثل عوز اللاكتاز أو فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم abetalipoproteinemia.

## هضم وامتصاص الدهون

الدهن الموجود بالطعام يتكون بشكل أساسي من الشحوم الثلاثية (95٪) مع حموض دسمة طويلة السلسلة (16-18 ذرة كربون). في الدهون الحيوانية تكون الحموض الدسمة من النوع المشبع (مثل البالميتيك، الستيريك). بينما الدهون النباتية تكون غنية بالحموض الدسمة غير المشبعة (مثل حمض الأوليك واللينوليك). الدهون غير ذوابة (كارهة للماء)، ويبدأ الهضم بالاستحلاب (أي يتم تشتيت القطرات الدهنية في الوسط المائي داخل المعدة). الأملاح الصفراوية والخمائر البنكرياسية ترتبط مع سطح هذه القطرات بواسطة الكوليپاز، مما يؤدي إلى تحرر الحموض الدسمة والشحوم الوحيدة. يتم نقلها على شكل مذيلات micelles مختلطة مع الأملاح الصفراوية، مما يسمح لهذه الجزيئات الكارهة للماء بالمرور عبر الطبقة المائية غير المتحركة التي تغطي ظهارة الحافة الفرجونية. ضمن الخلايا، يعاد تصنيع الحموض الدسمة إلى شحوم ثلاثية، إضافة إلى الكوليستيرول والشحوم الفوسفورية ثم يتم تعبئتها ضمن دقات كيلوسية Chylomicron والبروتين الشحمي المنخفض الكثافة بشدة VLDL ثم يتم تصديرها عبر الأقنية اللمفية. الأملاح الصفراوية تبقى ضمن المعدة ويعاد استخدامها كمذيلات جديدة، ثم يعاد امتصاصها في النهاية في الدقاق الانتهازي بفعالية تصل إلى 95٪. معظم الدهون المتأولة يتم امتصاصها في الصائم إضافة إلى الفيتامينات الذوابة بالدهن (K,E,D,A). تشكل الدهون حوالي 40-45٪ من السعرات المتأولة في البلدان المتطورة، التوصيات الحديثة تقول أنها يجب أن تشكل 35٪ أو أقل من السعرات المتأولة وذلك للإقلال من خطورة حدوث الأمراض القلبية وبعض أنواع السرطانات.

## هضم وامتصاص الكربوهيدرات

الكربوهيدرات الموجودة بالطعام تتكون بشكل أساسي من النشا، بوليمر الفلوكوز، والسكريات الثنائية مثل السكروز واللاكتوز. ولكن فقط السكريات الأحادية هي التي يمكن امتصاصها. إن الأميلاز الموجود في اللعاب والعصارة البنكرياسية يحلل السكريات القليلة من النشا، بينما الحلقة النهائية إلى الفلوكوز تتم في مستوى الحافة الفرجونية. أما السكريات الثنائية فيتم حلقتها عند الحافة الفرجونية بواسطة خمائر السكراز واللاكتاز، الفلوكوز والجالاكتوز ينتقلان بشكل فعال بالارتباط مع الصوديوم، بينما الفروكتوز يمتص بواسطة الانتشار الميسر، إن حوالي نصف الطاقة المأخوذة من الطعام تشتت بشكل أساسي من الكربوهيدرات، الحمية السليمة تتطلب أن تكون نسبة السعرات المشتقة من الكربوهيدرات 55٪ مع زيادة نسبة الألياف غير الذوابة (وهي غير قابلة للهضم بواسطة خمائر الثدييات، ولكن يمكن أن تتعظم بشكل متغير من شخص لآخر بواسطة الجراثيم الكولونية).

## هضم وامتصاص البروتينات.

تعتبر بروتينات الحمية أكبر مصادر الحموض الأمينية والمصدر الوحيد للحموض الأمينية الأساسية. يبدأ الهضم في المعدة بواسطة الببسين المفرز من مخاطية المعدة، ولكن معظم الحلقة تتم بواسطة الخمائر البنكرياسية في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة. البنكرياس يفرز

| مرحلة اللمعة   | مرحلة المخاطية   | مرحلة النقل   |
|--|--|---|
| نقص توافر الغذائية<br>عوز العامل المساعد<br>(فقر الدم الوبيل، جراحة المعدة)<br>استهلاك الغذائية<br>(فقر النمو الجرثومي)  | • الضياع الشديد للمخاطية<br>(استئصال أو احتشاء)<br>• داء منتشر بالمخاطية<br>(الدرب البطني، داء كرون، التشجيع، الإنتان)<br>الارتشاح الأدوية، الكحول، الكوليشيسين<br>النيومايسين- أملاح الحديد)<br>• عيوب التحللة عند الحافة الفرجية<br>(عوز اللاكتاز) | • حالات وعائية<br>(التهاب الأوعية، العصيد)<br>• حالات لمفاوية<br>(التشجيع، الأورام العقدية، الارتشاحات، توسع<br>الأوعية اللمفية، التكيس). |
| تأذي ذوبان الدهون<br>نقص تصنيع الأملاح الصفراوية.<br>(أمراض الخلية الكبدية)<br>اضطراب إفراز الأملاح الصفراوية<br>(الركودة الصفراوية المزمنة)<br>تشبيح الأملاح الصفراوية<br>(فقر النمو الجرثومي)  | • عيوب النقل<br>(التقاط الفولات وفيتامين B12، البيلة<br>السيستينية)<br>• أسباب متعلقة بالمظاهرية<br>(فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم)   |   |
| تأذي تحلل CKK (أمراض المخاطية)<br>زيادة ضياع الأملاح انصفراوية (أمراض أو<br>استئصال النسم النهائي من الدقاق)<br>عيوب حلمة الغذائية<br>تشبيط الليياز (تأذي رولينجر أيسون)<br>عوز خمائري (قصور أو سرطان بنكرياس)<br>مزج غير مناسب أو سرعة مرور<br>(استئصال، مجازة، فقر تشاط دوق) |  |   |

CK، الكوليسيستوكينين

### مرحلة النقل

بعد الامتصاص، تترك الغذائية الخلايا عبر الأقفنة اللمفية أو الوريدية وبالتالي، فإن سوء الامتصاص قد يحدث بعد انسداد الأوردة المساريقية، توسع الأوعية اللمفية، أو الانسداد اللمفي بسبب الخباثات أو الحداثيات الارتشاحية (مثل داء ويبل).

### الآليات المتعددة.

الاضطرابات العابرة يمكن أن تؤدي عملية الامتصاص في عدة مراحل. على سبيل المثال، المرضى المجرى لهم قطع معدة تحت تام غالباً ما يحدث لديهم سوء امتصاص. حيث توجد عدة عيوب في كل المراحل: تأذي الخض المعدي، الإفراغ الباكر، وتأذي مزج (في الصائم) الطعام مع الصفراء والخمائر البنكرياسية. إن تأذي المزج يحدث نتيجة التغيرات التشريحية الحاصلة (مفاغرة معدية صائمية تتجاوز الفعج)، ونقص إفراز الخمائر البنكرياسية (لأن إفراز الكولي سيستوكينين والسيكرتين يقل بسبب مرور محتويات المعدة مباشرة إلى الصائم دون المرور بالفعج)، أخيراً، الركودة قد تؤدي إلى فقر نمو جرثومي في المعوية الواردة مع تغيرات في الأملاح الصفراوية المطلوبة من أجل امتصاص الدهون. من الأمثلة الأخرى على الآليات المتعددة، نذكر السكري، مع تأخر الإفراز المعدي، حركية غير طبيعية للأمعاء، فقر نمو جرثومي، وقصور في الإفراز الخارجي للبنكرياس.

### التظاهرات السريرية

#### لسوء الامتصاص.

التظاهرات السريرية لسوء الامتصاص عادة ما تكون لا نوعية. قد يحدث بشكل باكر تغيرات في حركية الأمعاء، عادة اسهالات. مع نقص الوزن. لاحقاً تظهر أعراض وعلامات عوز الغذائية، ضمور العضلات والوذمة ينجمان عن عوز امتصاص البروتينات، فقر الدم الغذائي الناجم عن عوز الحديد والفيتامينات (B12 والفولات) يساهم في إحداث التعب، الميل للنزف، مثل الكدمات، قد يعزى لتناول زمن البروثرومبين بسبب عوز فيتامين K. البراز الكتلي، الزيتي يعتبر علامة مميزة للإسهالات الدهنية التي تتجم عن سوء امتصاص الدهون. بينما الانتفاخ (تمدد البطن) والإسهالات البسيطة يحدثان نتيجة سوء امتصاص الكربوهيدرات. إن العلامات المترافقة مع سوء الامتصاص مذكورة بالجدول 32-5.

### الاختبارات السريرية

#### لسوء الامتصاص.

تعتبر معايرة كل من الألبومين، الكاروتين، الكوليسيترول، الكالسيوم، وحمض الفوليك، وزمن البروثرومبين من اختبارات المسح المفيدة لتحري سوء الامتصاص. هذه الاختبارات مفيدة في تحديد شدة سوء

|   |   |
|---|---|
| العلامات المعدية المعوية  |   |
| . الكتلة  | داء كرون، اللانوما، السل، العقدة.   |
| . التوسع  | انسداد الأمعاء، الغاز، الحبن، الكيسة الكاذبة (البنيكرياسية)، اضطرابات الحركية.                                  |
| . الأسهالات الدهنية   | أمراض المخاطية، فرط النمو الجرثومي، قصور البنكرياس، تعاطي المخدرات، التهاب/الإنثان.                             |
| العلامات الخارج هضمية   |   |
| . الجلد   |   |
| غير نوعية   | التصبغات، الترقق، فقدان المرونة، نقص الشحم تحت الجلد.   |
| نوعية   | النفطات (التهاب الجلد الحلي الشلل)، الحماى العقد (داء كرون)، الحبر (عوز فيتامين K)، الوذمة (نقص بروتينات الدم). |
| . الشعر   |   |
| الحاصة  | الحساسية للفطون   |
| فقدان الرقة   | السقاب المعمم، قصور الدرق، الحساسية للفطون  |
| . العين   |   |
| التهاب الملتحمة، التهاب الصلبة  | داء كرون، تناذر بهجت.   |
| الشحوب  | فقر الدم الشديد.  |
| . الفم  |   |
| قرحات قلاعية  | داء كرون، الحساسية للفطون، تناذر بهجت.  |
| التهاب اللسان   | عوز فيتامين B12، الحديد، الفولات والنياسين.   |
| تشقق الصوار الزاوي  | عوز فيتامين B12، الحديد، الفولات وفيتامين B المركب.   |
| نقص تسج الأسنان (الثوهد، انحثل)   | الحساسية للفطون.  |
| . اليد  |   |
| ظاهرة ريتو  | تصلب الجلد.   |
| تقرط الأصابع  | داء كرون، اللانوما.   |
| تقرط الأظافر  | عوز الحديد  |
| الوبش (ابيضاض الأظافر)  | السقاب inanition  |
| . انهيكال والعضلات  |   |
| اعتلال مفصلي وحيد أو متعدد  | داء كرون، الحساسية للفطون، داء وييل، تناذر بهجت.  |
| الم ظهر (تلين عظام، ترقق عظام، التهاب عجزى حرقفي)                                   | داء كرون، سوء التغذية، الحساسية للفطون.   |
| ضعف عضلى (انخفاض بوتاسيوم، مسانتريوم، فيتامين D، السقاب المعمم)                     | داء منتشر بالمخاطية، اللانوما، فرط النمو الجرثومي.  |
| . الجهاز العصبى   |   |
| اعتلال أعصاب محيطى (ضعف، مذل، تميل)   | عوز فيتامين B12.  |
| دماغية (صرع، تكلسات داخل الدماغ، التهاب سحابا، أورام كاذبة، شلل أعصاب تحفية، الخرف) | داء وييل، الحساسية للفطون، لانوما منتشرة.   |

ولكنه يعطي المقدار الدقيق لإفراز الدهن بالبراز بشرط أن يكون تناول الدهن قد تم بكمية مناسبة.

### اختبارات وظائف الإفراز الخارجى للبنكرياس.

إن دراسات تسبب الفعج بواسطة أنبوب شائي للعبة تحت المراقبة بالتظير الشعاعى قد تكون أفضل مشعر عن وظيفة الإفراز الخارجى للبنكرياس. بعد تحريض البنكرياس، يتم رشف محتويات الفعج، ثم يتم تحليلها لمعرفة مقادير البيكربونات والخمائر. هذا الاختبار باضع ويحتاج للوقت، ويستدعي خبرة كبيرة للحصول على نتائج دقيقة. ولا يزال يعد من الاختبارات التي تجرى في نطاق الأبحاث أكثر من كونه اختبار سريري مفيد. معايرة الخمائر البنكرياسية في الدم (التريسينوجين) أو في البراز (الكيموتريسين أو الايلاستاز) تعتبر وسيلة سهلة وتقدم دلائل مخبرية مساعدة في تشخيص التهاب

الامتصاص. ولكنها غير نوعية من أجل التشخيص التفريقي. العديد من الاختبارات متوافرة حالياً لدراسة سوء الامتصاص. الاختبارات المفيدة منها من الناحية السريرية سيتم مناقشتها فيما يلي.

### تحليل دهن البراز.

أسهل طريقة كيفية لتحري الدهن بالبراز هي الفحص تحت المجهر لقطرة من البراز ملونة بصبغة سودان. الحساسية محدودة. ولكن هذا الاختبار سريع وسهل، ويتمشى بشكل جيد مع الاختبارات الكمية في حال وجود كميات معتدلة إلى شديدة من الدهن في البراز. الاختبار الأكثر دقة هو القياسات الكمية للدهن بالبراز. يتم جمع البراز لمدة ثلاثة أيام متتالية. يكون خلالها المريض متبعاً لحمية تحوي 100غم من الدهن يومياً. ثم يتم تحليل العينة لمعرفة كمية الدهن. الإفراز الدهني الطبيعي يجب ألا يتجاوز 6غم/يوم، هذا الاختبار متعب وغير نوعي.

المنخفضة غير الطبيعية (الإيجابية الكاذبة) قد تنشأ عن وجود نأذي بالوظيفة الإفرازية للكلية. الودمة المحيطية الشديدة. أو الحبن. النتائج غير الطبيعية يمكن أن تشاهد أيضاً في حال وجود فرط نمو جرثومي. ولكن سوء الامتصاص الكاذب هذا قد يمكن إصلاحه بعد المعالجة بالصادات.

### الدراسات الشعاعية.

إن دراسة الأمعاء الدقيقة بواسطة التصوير الشعاعي باستخدام الباريوم في حالات سوء الامتصاص غالباً ما تكون غير نوعية. مع ذلك، في بعض الأحيان يمكن مشاهدة بعض التغيرات التشريحية في حالات الارتوج الصانمية، للمفوما، داء كرون، التضيقات والنواسير المعوية. أيضاً قد يشاهد توسع في المعى المعوية وترقق في الجدران مما يقترح الذرب البطني.

### اختبار شيلينغ.

امتصاص فيتامين B12 يحتاج لعدة خطوات. في البداية يرتبط الفيتامين المتناول مع بروتين العامل R اللعابي. الخلايا الجدارية المعدية تفرز العامل الداخلي والذي يمتزج مع الطعام المتناول. في العفج، التربسين البنكرياسي يحلله البروتين R. مما يؤدي لتحرر الفيتامين. ثم يرتبط مع العامل الداخلي. هذا المعقد الناجم عن الارتباط ما بين الفيتامين والعامل الداخلي يمتص بواسطة مستقبلات نوعية توجد على الخلايا المعوية في القسم النهائي من الدقاق. لذلك، فإن سوء امتصاص فيتامين B12 يمكن أن يحدث بسبب نقص العامل الداخلي (فقر الدم الوبيل، استئصال المعدة)، قصور البنكرياس، فرط النمو الجرثومي. أو استئصال القسم الانتهازي من الدقاق أو إصاباته بالالتهاب. اختبار شيلينغ يساعد في تحديد مقدار امتصاص فيتامين B12 وذلك باستخدام فيتامين B12 الموسوم شعاعياً كمؤشر. يجب تعديد هذا الاختبار إلى عدة مراحل لتكبير طيفه التشخيصي. في المرحلة الأولى. يتم حقن 100 ميكروغرام من فيتامين B12 غير الموسوم لإشباع المخازن الكبدية. ثم يتناول المريض 0.5 ميكروغرام من فيتامين B12 الموسوم. ثم يجمع البول لقياس الفعالية الشعاعية: نقص الفعالية الشعاعية في البول يقترح وجود سوء امتصاص لفيتامين B12 ولكن دون تشخيص نوعي. في المرحلة الثانية. يعاد الاختبار مع إضافة العامل الداخلي عن طريق الفم. في حال أصبحت الفعالية الشعاعية ضمن الحدود الطبيعية يتم وضع تشخيص فقر الدم الوبيل. أما في حال استمرار سوء الامتصاص يعطى المريض شوط قصير من المعالجة بالصادات الحيوية. ثم يعاد الاختبار (المرحلة الثالثة) في حال تحسن الحالة يتم تشخيص فرط النمو الجرثومي. أما في حال بقاء سوء الامتصاص تعطى الخمائر البنكرياسية (المرحلة الرابعة) ويعاد الاختبار. في حال تحسن سوء الامتصاص يوضع تشخيص قصور البنكرياس. أما في حال عدم تحسن سوء الامتصاص فإنه يوضع بالنهاية تشخيص داء بالدقاق أو غياب بروتين الترانس كوبولامين والذي يمكن تحديده بواسطة وسائل تشخيصية أخرى. وهكذا فإن هذا الاختبار الطويل يعطي مثال عن كيفية الوصول للتشخيص. في الممارسة السريرية يعطى المريض فيتامين B12 وريدياً ريثما يتم تحديد الآلية المرضية لسوء امتصاص فيتامين B12.

### اختبارات التنفس.

هذه الاختبارات تعتمد على التدرك الجرثومي لمحتويات اللعنة. هذا التدرك يؤدي إلى تحرر الغازات الاستقلابية. (مثل الهيدروجين،

البنكرياس المتوسط إلى الشديد. إن التكلسات البنكرياسية التي تشاهد في صورة البطن أو الطبقي المحوري تشير إلى وجود التهاب بنكرياس مزمن. التشريح غير الطبيعي للقناة البنكرياسية يمكن إظهاره بواسطة التصوير بالطريق الراجع عبر التنظير للطرق الصفراوية والقناة البنكرياسية ERCP. ولكن هذا الاختبار باضع وله تأثيرات جانبية هامة. التصوير بالرنين المغناطيسي للطرق الصفراوية والقناة البنكرياسية أقل حساسية، ولكنها وسيلة غير باضعة، وبالتالي قللت من اللجوء للـ ERCP للأغراض التشخيصية، وبقي الـ ERCP للأغراض العلاجية.

### خزعة الأمعاء الدقيقة.

الخزعات المأخوذة من مخاطية الأمعاء الدقيقة عبر الفم تعتبر الوسيلة التشخيصية الأساسية للأمراض التي تصيب الطور الخلوي من الامتصاص. في بعض الأمراض تكون الخصائص النسيجية مشخصة، بينما في البقية تكون الموجودات تقترح بشدة التشخيص (الجدول 32-6) الخزعات المأخوذة بواسطة التنظير من العفج حلت بشكل واسع محل الطرق القديمة المتعبة التي كانت تعتمد على أخذ عينات من الصائم بواسطة أنابيب الخزعات بالرشف. لابد من أخذ عدة خزعات من نهاية العفج لزيادة الدقة التشخيصية.

### اختبار D-Xylose

الذي كسيلوز هو 5- كربون سكر أحادي ينتقل عبر مخاطية الأمعاء بشكل كبير بواسطة الانتشار المنفعل. في هذا الاختبار يتناول المريض 25 غم من الذي كسيلوز. ثم يتم جمع البول لمدة 5 ساعات. الأشخاص الطبيعيون يفرزون أكثر من 4.5 غم من الذي كسيلوز خلال 5 ساعات (أو 20% من الكمية المعطاة)، هذا الاختبار يعكس وظيفة النقل المعوي ومساحة السطح. وهو يفيد كمؤشر عن الامتصاص بالمخاطية. النتائج

الجدول 32-6 الفائدة من عينات الخزعة المأخوذة من الأمعاء الدقيقة في حالات سوء الامتصاص

سوء الامتصاص

غالباً مشخصة

داء وبييل

داء التشوابي

التهاب الأمعاء الحفمات

نوع الأوعية المعوية

لمفوما معوية بدئية

داء الحيازيات

هقد البروتين الشحمي بيتا من الدم

فقد عاملاً غلوبولين الدم

كثرة الخلايا البنية

غير طبيعية ولكن غير مشخصة

الذرب البطني

التصلب الجهازي

التهاب الأمعاء الشعاعي

تناذر فرط النمو الجرثومي

الداء الاستوائي

داء كرون

## الفصل 32- التظاهرات السريرية الشائعة للأمراض المعوية المعوية 325

في امتصاص كربوهيدرات نوعية. هذه الحالة السابقة يجب الشك بها في حال كون الأعراض الأولية. مغص، إرياح، وإسهال. أكثر الأمثلة شيوعاً عن سوء امتصاص الكربوهيدرات هو عدم تحمل اللاكتوز. ولكن قياس الهيدروجين في هواء الزفير أكثر نوعية وحساسية. بشكل عام. الفجوة التناضحية في ماء البراز تقترح سبباً يتعلق بالحمية (بدلاً من الإفراز) لحدوث الإسهال المتعلق بالكربوهيدرات أو الحموض الدسمة قصيرة السلسلة ضمن اللعنة. الفجوة التناضحية يتم حسابها بواسطة المعادلة التالية: تناضحية المصل - 2 (صوديوم البراز + بوتاسيوم البراز). الفجوة التناضحية لا يتم حسابها بواسطة القياس المباشر لتناضحية البراز لأنها تزداد مع مرور الوقت أثناء بقاءها في الحاوية. إضافة لذلك فإن تناضحية اللعنة تساوي تناضحية المصل لأن الكولون لا يستطيع إنشاء مدروج يعاكس تراكيز المواد الذوابة بالمصل.

عند إظهار وجود سوء امتصاص للدهون (<6غم/يوم أو زيادة كيفية للدهون بالبراز مع نقص كاروتين المصل) يجب إجراء اختبار امتصاص وإفراز الذي كسيلوز كخطوة لاحقة. إن اختبار الذي كسيلوز الطبيعي يجعل تشخيص الداء المنتشر في المخاطية غير مرجح ويوجه نحو سوء الهضم. وخاصة عوز الأملاح الصفراوية أو الخمائر البنكرياسية. المفاتيح الموجهة نحو التهاب البنكرياس المزمن تتضمن قصة تعاطي مفرط للكحول. أو هجمات سابقة من التهاب البنكرياس الحاد. الأسباب غير المعتادة لسوء الامتصاص البنكرياسي المنشأ مثل التليف الكيسي. الحصيات الناعمة. أو السمية الدوائية. تستدعي إجراء اختبارات نوعية وقصة مفصلة. أثناء دراسة سوء الهضم فإن عيار الخمائر بالمصل وتصوير البطن (صورة بسيطة. أو الأكثر

الميثان. CO<sub>2</sub>) والتي يمكن قياسها في الهواء المزفور. في حالات عوز السكريات الثابتة. يعطى عن طريق الفم سكر يد ثنائي نوعي (مثل اللاكتوز) ولكنه لا يمتص في الأمعاء الدقيقة فيصل إلى الكولونات حيث يقوم التخمر الجرثومي بتحرير المستقلبات. ويعتبر الهيدروجين هو المشعر الذي يتم قياسه في هواء الزفير. في حال وجود فرط نمو جرثومي في الأمعاء الدقيقة فإن الفلوكوز المتناول يتخمر في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة (بدلاً من أن يمتص) مؤدياً إلى زيادة الهيدروجين في الهواء المزفور. وفي هذه الحالة فإن زمن ظهور الهيدروجين في هواء الزفير يساعد في التشخيص. إن قياس C<sub>14</sub> الموسوم شعاعياً (اختبار يجري باستخدام غذيات موسومة بـ C<sub>14</sub>) في هواء الزفير. يستخدم لتحديد سوء الامتصاص للدهون أو الحموض الصفراوية ولقياس فرط النمو الجرثومي (C<sub>14</sub>-Xylose). هذه الاختبارات الشعاعية متعبة. وفائدتها في الممارسة السريرية محدودة.

## مقارنة المريض الذي يشك بإصابته بسوء الامتصاص

عدد كبير من الاختبارات التشخيصية متوافر حالياً من أجل مقارنة حالات سوء الامتصاص. وهذا يستدعي اتباع مخطط عقلائي (الشكل 32-3). أكثر الاختبارات دقة لتحري سوء امتصاص الدهون لا يزال تحليل دهن البراز المجموع لـ 72 ساعة مع أن هذا الاختبار صعب إجراؤه في الممارسة السريرية. اختبار المسح البديل للبراز الدهني يتم بالتحديد الكيفي للدهن بالبراز بواسطة الفحص المجهرى لقطرة برازية ملونة بصيغة سودان. وعيار الكاروتين بالمصل. إذا كان محتوى البراز من الدهون طبيعياً. فإن المريض قد لا يزال لديه تآذي انتقائي



الشكل 32-3. مقارنة المريض الذي يشك بوجود سوء امتصاص لديه.

النفخة، الإسهال المزمن (مع أو بدون البراز الدهني)، الإرياح، عدم تحمل اللاكتوز، أو عوز الغلوتين الصغيرة المفرد، مثل فقر الدم بعوز الحديد، الشكاوى خارج هضمية مثل الاكتئاب، الضعف، التعب، آلام المفاصل، ترقق العظام، أو تلين العظام، قد تكون هي الأعراض المسيطرة. عدد من الأمراض مثل التهاب الجلد الحلثي الشكل، الداء السكري النمط I، أمراض الدرق المناعية الذاتية، والعوز الانتقائي للغلوبولين المناعي A (IgA) يمكن أن تترافق مع الذرب البطني.

التشخيص، على الرغم من أن هذا الداء يوضع بالحسبان عند كل مريض مصاب بتأخر بسوء الامتصاص، كذلك يجب أن يوضع بالتشخيص التفريقي عند كل مريض لديه تظاهرات غير وصفية، الخزعة من الأمعاء الدقيقة هي أكثر الاختبارات قيمة من أجل وضع التشخيص للذرب البطني. هناك طيف واسع من التغيرات التشريحية المرضية يتراوح ما بين زغابات طبيعية مع ارتشاح المخاطية بالخلايا اللمفاوية والبلازمية (الآفة الارتشاحية) إلى التلم القسيمي أو تسطح كامل الزغابات. على الرغم من أن الموجودات غير الطبيعية في خزعة الأمعاء تكون غير نوعية، فإنها تقترح بشدة التشخيص، خاصة أن الحالات الأخرى التي تقلد هذا الداء (مثل داء كرون، الغاسترونيما، اللمفوما، الذرب الاستوائي، العوز المناعي) يمكن تفريقها عنه سريريا. الاستجابة السريرية للحمية الخالية من الغلوتين تضع التشخيص، وتلغي الحاجة عند الكهول لإثبات الشفاء عن طريق إعادة الخزعات. اختبارات الدم المصلية (مضاد الغليادين، مضاد endomysial، أضداد reticuline) تساعد في إجراء المسح للمرضى ذوي الأعراض اللانموزجية أو الأقارب اللاعرضيين للمرضى بالذرب البطني.

**المعالجة:** الحمية الصارمة. مدى الحياة، الخالية من الغلوتين هي العلاج الوحيد للذرب البطني. لابد من دعم المريض ببعض المواد الغذائية النوعية للوقاية من حدوث العوز، خاصة الحديد، الفيتامينات، والكالسيوم. الاستجابة السريرية قد تشاهد خلال عدة أسابيع. يجب مراقبة المرضى باستمرار للتأكد من الاستجابة الكافية والالتزام بالحمية. الإنذار على المدى الطويل ممتاز عند المرضى الملتزمين بالحمية. على الرغم من احتمال وجود ارتفاع طفيف بمعدل حدوث الخباثات، خاصة اللمفوما.

#### تناذر فرط النمو الجرثومي.

القسم القريب من الأمعاء الدقيقة يحوي في الحالة الطبيعية فقط أعداد قليلة من الجراثيم، أقل من  $10^4$  عضية في كل ملم سائل، مع عدم وجود العصوانيات اللاهوائية ووجود أعداد قليلة جداً من الكولونيات. إن فرط نمو الجراثيم في لمعة الأمعاء الدقيقة يمكن أن يؤدي إلى إسهالات وسوء امتصاص بواسطة عدة آليات: (1) فك الارتباط مع الأملاح الصفراوية، مما يؤدي لاضطراب تشكل المذيلات micelle وتأذي التقاط الدهون. (2) أذياد ببقية للخلايا المعوية (الخلايا الظهارية للأمعاء الدقيقة). (3) التنافس المباشر على استخدام الغلوتين (مثال استهلاك فيتامين B12 من قبل الجراثيم سلبية الغرام أو دودة العوساء العريضة). (4) تحريض إفراز الماء والشوارد بواسطة نواتج الاستقلاب الجرثومي، مثل الحموض الصفراوية المهدر كسلة والحموض العضوية قصيرة السلسلة (الطيارة).

حساسية صورة طبقي محوري للبطن يمكن إجراؤها بعد ذلك بهدف التعرف على السبب البكتيري. إذا كان الإفراز البولي للدي كسيلوز غير طبيعي، فإن اختبار قياس الهيدروجين في هواء الزفير قد يجري لتشخيص فرط النمو الجرثومي مع استخدام الغلوكوز من أجل تحميل الكربوهيدرات في حال عدم وجود فرط نمو جرثومي، لابد من إجراء خزعة من المخاطية (أنظر الجدول 32-6)، الدراسة الشعاعية للأمعاء الدقيقة باستخدام الباريوم قد تكون مفيدة في بعض الحالات.

معظم حالات سوء الامتصاص يمكن تشخيصها بواسطة التسلسل المنطقي للاختبارات المذكورة أعلاه. في حال بقاء السبب غير محدد لا بد من وضع الطفيليات بالحسبان، مثل إنسان الأمعاء الدقيقة بالجيارديا لامبليا أو وجود دودة أسكارس ضمن القناة البكتيرية (أكثر شيوعاً في الدول النامية). هذا يتطلب فحص دقيق للبراز للبحث عن البيوض والطفيليات، أو دراسة المستضدات البرازية. في بعض الحالات التجارب العلاجية للحالات القابلة للعلاج يجب البدء بها، مثل الحمية الخالية من الغلوتين في الداء الزلاقي، إعاضة الخمائر البكتيرية في حالات قصور وظيفة الإفراز الخارجي للبكتيريا، الميترونيدازول في حال الإلتان بالجيارديا لامبليا أو الصادات الحيوية واسعة الطيف في حال الشك بوجود فرط نمو جرثومي.

المعالجة النوعية لسوء الامتصاص تعتمد على التعرف على السبب المستبطن، التغذية الوريدية قد يكون لها دور في تحقيق حالة تغذية مقبولة. خيارات المعالجة تم مناقشتها وذكرها في الأقسام الخاصة بكل داء.

#### الاضطرابات المرافقة.

يمكن أن ينجم سوء الامتصاص عن عدد كبير من الاضطرابات. بعضها تم ذكره في الجدول 32-4، اثنان من هذه الاضطرابات وهما الذرب البطني وفرط النمو الجرثومي تم مناقشتها في هذا القسم لتوضيح الفيزيولوجية المرضية الخاصة بهما.

#### الذرب البطني (الذرب غير الاستوائي،

#### أو الاعتلال المعوي الحساس للغلوتين).

الداء الزلاقي يتصف بوجود أذية في مخاطية الأمعاء الدقيقة ناجمة عن تخريب مناعي من الغلوتين عند الأشخاص المؤهين وراثياً لهذه الحالة. انتشار الداء عند أقارب المريض يصل إلى 10% تقريباً. هناك ترافق قوي ما بين الذرب البطني ومستضد الكريات البيضاء البشرية HLA المرتبة الجزئية II، وخاصة HLA-DQ2 و HLA-DQ8. هذا الداء يحدث نتيجة التعرض للبروتينات المخزونة في الحبوب النباتية مثل القمح (الذي يحوي الغليادين)، الشعير والشيلم ومنتجاتها، الشوفان أيضاً متهم ليس لأنه يحوي الغليادين ولكن بسبب تلوثه بالقمح أثناء النقل والتعبئة. التعرض يحرض استجابة مناعية خلوية تؤدي إلى تخرب المخاطية، خاصة في القسم القريب من الأمعاء الدقيقة. نتائج الدراسات تقترح أن الخمائر، الترانس غلوتاميناز النسيجي، قد تكون المستضد الذاتي للذرب البطني.

**التظاهرات السريرية** يمكن أن يتظاهر هذا الداء بمجموعة من الأعراض والعلامات الكلاسيكية لتأخر سوء الامتصاص. ليس من غير الشائع أن يكون غير وصفي، مع أعراض هضمية غير نوعية مثل

**المعالجة.** المعالجة النوعية عندما تكون مناسبة مثل الجراحة في حال وجود انسداد أمعاء. يجب أن تجرى بشكل شائع. يعالج المرضى بالصادات الحيوية. ويبدو أن أكثرها فعالية هي التي تقضي على اللاهوائيات والهوائيات. يعتبر التتراسيكلين. الستريميثوبريم. سلفاميثاكسازول. أو الميترونيدازول بالمشاركة مع السيفالوسبورينات عوامل مناسبة. شوط واحد من المعالجة لمدة 7-10 أيام قد يكون شافياً لعدة أشهر. عند المرضى الآخرين. المعالجة المتقطعة (أسبوع كل 4 أسابيع) أو حتى المعالجة الممتدة لفترة مستمرة قد تكون التدبير الأكثر فعالية.

الحالات المترافقة مع فرط النمو الجرثومي. أهم العوامل المسؤولة عن الندرة النسبية للفلورا في القسم العلوي من الجهاز الهضمي هي (1) الحموضة المعدية. (2) الوظيفة الحركية (الحركات التمعجية). (3) الغلوبولينات المناعية المعوية (IgA). وبالتالي فإن أي حالات تؤدي هذه الوظائف تؤدي إلى فرط النمو الجرثومي. تؤدي حركية الأمعاء يمكن أن ينجم عن الاضطرابات الحركية (مثل تصلب الجلد. الداء النشواني. أو الداء السكري). أو التبدلات التشريعية (مثل العروة العمياء المصنعة جراحياً. الانسداد. رتوج الصائم). اللاكلوريدية (تتجم عن التهاب المعدة الضموري. المعالجات الجراحية للداء القرصي. أو النهي الدوائي لإفراز حمض كلور الماء). قصور البنكرياس. وتناذرات نقص المناعة (مثل نقص الغاما غلوبولين بالدم) كل هذه الحالات تترافق مع فرط النمو الجرثومي. ولكن من غير الشائع أن تؤدي سريراً إلى براز دهني.

**التشخيص.** يعتبر الزرع المباشر لمحتويات الصائم التي تم رشها أكثر الاختبارات التشخيصية حسماً. ولكنه اختبار باضع. غير مريح. ومكلف من الناحية المادية. يعتبر اختبار التنفس  $^{14}\text{C}$  Xylose اختباراً دقيقاً وحساساً. وعلى الرغم من أن اختبار هيدروجين التنفس بعد الإعطاء الفموي للفلوكون أسهل. ولكنه ليس بحساسية ونوعية الاختبار الأول. يعتبر العلاج التجريبي باستخدام الصادات بديلاً مقبولاً كاختبار تشخيصي.

## د- الإسهال.

### التعريف.

يعتبر الإسهال عرض وعلامة في نفس الوقت. كمرض. تتم الشكوى غالباً من نقص في كثافة البراز مع زيادة في حجمه. وعادة ما يستخدم المريض هذه الكلمة للتعبير عن التكرار. الإلحاح. والسلسل البرازي. أما كعلامة فيعرف الإسهال بأنه تجاوز وزن البراز (أي محتواه من الماء) أكثر من 200 غم/يوم. هذا القسم سيناقد فيزيولوجية النقل للماء والمواد الذوابة. والفيزيولوجية المرضية والتدبير لأمراض الإسهال.

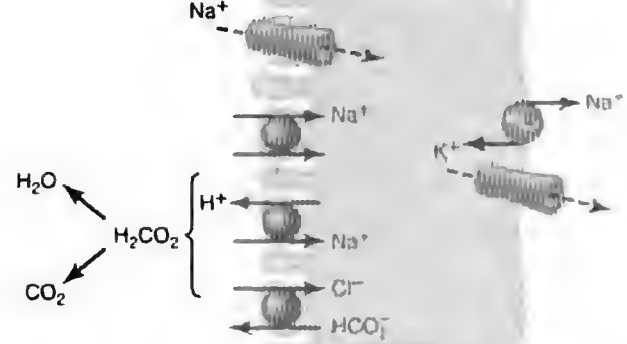
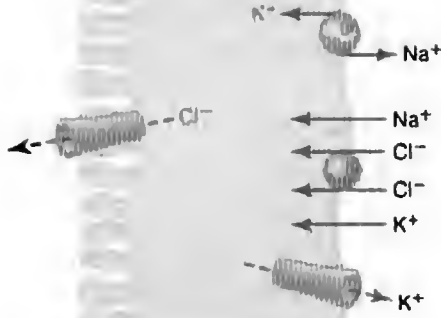
### الفيزيولوجية الطبيعية.

يدخل يومياً حوالي 9 لتر من السوائل إلى الأمعاء الدقيقة: 1-2 لتر تأتي من الحمية المتأولة. بينما البقية تمثل المفرزات اللعابية. المعدية. البنكرياسية. الصفراوية. والمعوية. تمتص الأمعاء الدقيقة معظم هذه السوائل. لذلك يمر فقط 1-1.5 لتر من السوائل إلى الكولونات. في الكولونات يحدث امتصاص إضافي للماء والسوائل وبالتالي فإن الناتج اليومي النهائي من السوائل عن طريق البراز يتراوح ما بين 100-200 مل/يوم. تبطن الأمعاء الدقيقة والكولونات بواسطة أنواع مختلفة من

الخلايا الظهارية المتخصصة. ومع ذلك. فإن كل هذه الخلايا الظهارية تمتلك: (1) القطبية. أي كل منها له سطحين قمي Apical (يواجه اللمعة) والثاني يدعى basolateral (يواجه الدم). (2) وجود ارتباطات قوية ما بين الخلايا تصل ما بين أقطابها القمية. (3) مضخة الصوديوم على القطب basolateral ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -ATP ase) والتي تحافظ على المدرج الكيماوي الشاردي. خلال العرى المعوية الدقيقة والغليظة المختلفة. فإن الخلايا الظهارية تتوسط طيف من عمليات النقل المختلفة. ولكنها تشارك في الحقيقة الفائلة أن الشوارد تنتقل بواسطة عمليات فعالة محتاجة للطاقة. بينما الماء ينتقل بطريقة منفصلة حسب المدرج التناضحي. حركة الشوارد عبر الظهارية يمكن أن تكون إما منفصلة من خلال المدرج الكيماوي الشاردي واختلاف التركيز. أو تكون فاعلة ضد هذا المدرج وتستدعي استهلاك الطاقة. النقل الشاردي الفعال يحدث دائماً عبر الخلايا. أي من خلالها. وبسبب شحنتها. فإن الشوارد لا تخترق بسهولة الطبقة المزدوجة الشحمية وتنتقل عبر الغشاء البلازمي بطريقة منتظمة عبر بروتينات متخصصة تعرف بالمضخات. الحوامل. والقنوات.

المضخات هي نواقل تحتاج للطاقة (ATP) قادرة على تحريك الشوارد والمواد الذوابة ضد المدرج الكيماوي الشاردي. أكثر





الشكل 32-4. نواقل الصوديوم القمية. الصوديوم يحرك مدرجه الكيمائي الكهربائي عبر الغشاء القمي للخلايا الظهارية. مسارات القنات الصوديوم القمية تتضمن: (1) قنوات بروتينية نوعية للصوديوم يمكن أن تنغلّق بواسطة الأميلورايد. (2) حوامل تربط حركة الصوديوم مع حركة الغذبات مثل الغلوكوز. (3) حوامل مضادة للفحة Antipon تتواسط الدخول الكهربائي المتعادل للصوديوم بالتبادل مع شوارد الهيدروجين داخل الخلية (أي الحمض) أما مسار الخروج الشائع عبر الغشاء Basolateral فهو مضخة الصوديوم.

الشكل 32-5. إفراز الكلور. خطوات الدخول عبر Basolateral وخطوات الخروج عبر Apical متممة لإفراز الكلور. الحوامل تربط حركة الصوديوم، البوتاسيوم، والكلور برياضيات كيميائية بنسبة 2:1:1 وتسمح للكلور بالتراكم في الخلية فوق توازنها الشاردي الكيمائي. الكلور يخرج من الخلية عبر الغشاء القمي بواسطة قنوات الكلور. الصوديوم والبوتاسيوم اللذان دخلا مع الكلور إلى الخلية يخرجان عبر مضخة الصوديوم وقنوات البوتاسيوم في الغشاء basolateral.

## الفيزيولوجية المرضية

عدة آليات يمكن أن تسبب الإسهال، وهي مذكورة في الجدول 32-7. مع ذلك، معظم حالات الإسهال تتجم إما عن الامتصاص غير الكافي للشوارد، المواد الذوابة، والماء. أو بواسطة زيادة الإفراز للالكتروليتات الناجم عن تراكم الماء في اللمعة.

### الإسهال الإفرازي.

هذا النوع من الإسهال ينجم عن النقل غير الطبيعي للشوارد عبر ظهارية الأمعاء، والذي يؤدي إلى تناقص الامتصاص، زيادة الإفراز أو كلاهما. الإسهالات الإفرازية تتجم بشكل نموذجي عن وسائط عصبية خلطية و/أو ذيفانات جرثومية تؤثر على المستويات داخل الخلايا لكل من cAMP، cGMP، و/أو الكالسيوم. ارتفاع مستوى هذه الرسل الثانية ضمن الخلايا يؤدي بدوره إلى تثبيط وصفي لامتصاص كلور الصوديوم المتعادل الكهربائية ويحرض إفراز الكلور، النتيجة النهائية هي تراكم الماء ضمن لمعة المعى. من الأمثلة التقليدية عن الإسهالات الإفرازية هي الهيضة (الكوليرا). الذيفان الناجم عن الجراثيم يرتبط مع المستقبلات الغشائية للخلايا المعوية وينشط بشكل غير عكوس البروتين الرابط للفوانين نيوكليوتيد (البروتين G) والذي يؤدي إلى تعزيز إنتاج cAMP، إن زيادة cAMP داخل الخلايا تؤدي إلى (1) تثبيط الامتصاص المتعادل الكهربائي لكلور الصوديوم (تتواسط بالتبادل ما بين ارتباط  $Na^+$ ،  $K^+$  و  $Cl^-$ - $HCO_3^-$ ) (2) تنشيط متزامن لإفراز الكلور عن طريق تفعيل قنوات الكلور القمية. هذه الأحداث تؤدي إلى إسهال شديد، فقدان الحجم داخل الخلوي، وغياب سوائل الانعاش. ووهط دوراني محتمل الحدوث. نقطة العلام في الإسهالات الإفرازية ذيفانية المنشأ والمتوسطة

المضخات أهمية في ظهارية الأمعاء هي مضخة  $Na^+$ ،  $K^+$ -ATPase. وهي تقوم بإزالة الصوديوم من داخل الخلايا عبر الغشاء basolateral ضد المدرج الشاردي الكيمائي. مع كل دورة للمضخة، 3 شوارد من الصوديوم تخرج من الخلية بينما شاردتين من البوتاسيوم تدخل إلى الخلية مؤدية إلى سلبية كهربائية فقيرة بالصوديوم داخل الخلية مما ينشط من عملية الامتصاص عبر الظهارية للصوديوم والماء (الشكل 42-4).

إفراز السوائل عبر المعى يعتمد على إفراز الكلور الكهربائي المنشأ، الإفراز الفعال للكلور يتواسط بشكل أساسي بواسطة الخلايا ضمن الخبيثات crypts والتي تمتلك مسارات تسمح بالاتقاط عبر الغشاء Basolateral والخروج عبر الغشاء Apical لشوارد الكلور. بشكل نموذجي، آلية التقاط الكلور عبر basolateral ترتبط مع مدرج الصوديوم، وهكذا تحافظ على تركيز الكلور داخل الخلية فوق التوازن الشاردي الكيمائي. نتيجة لذلك زيادة نفوذية الكلور عبر الغشاء القمي التالية لتنشيط قنوات البروتين القمية Apical الخاصة بالكلور تؤدي إلى خروج الكلور من الخلايا إلى اللمعة، وبالتالي يحدث إفراز للكلور والماء. إحدى قنوات الكلور على الخصوص، تم التعرف عليها كسائج للمورثة المعيبة في داء التليف الكيسي. وتعرف باسم المنظم عبر الغشاء للتليف الكيسي (CF TR) وهي تنفعل بارتفاع AMP الحلقي (cAMP) داخل الخلايا بالإضافة إلى وسائط أخرى عديدة متورطة في الإسهال الإفرازي. إن عملية الإفراز الفعال للكلور موضحة في الشكل 32-4.

وعلى الرغم من أن الأمعاء الدقيقة والكولونات تتشارك بآليات عديدة أساسية تتعلق بنقل الشوارد، فإنه توجد فوارق. ونتيجة لذلك، فإن سوائل الأمعاء الدقيقة التي تدخل إلى الكولونات لها تراكيز شاردية مشابهة لمصل الدم، بينما سوائل البراز تحوي تراكيز بوتاسيوم ضعف تراكيز الصوديوم.

| النوع                   | الآلية  | أمثلة   | الصفات والخصائص  |
|-------------------------|---|---|--|
| الإفرازي                | زيادة الإفراز و/أو نقص امتصاص $Na^+$ و $Cl^-$           | الكوليرا<br>الزهر المفرد للبيبتيد المعوي الفعال وعائياً<br>اعتلال الأمعاء بالأملاح الصفراوية<br>الحموض الدسمة المسببة للإسهال | حجم كبير، إسهال مائي<br>لا يوجد غار أو قيح<br>لا يوجد فجوة ذوائب<br>استجابة بسيطة أو لا استجابة للصيام                       |
| التضاضي                 | جزيئات غير ممتصة في لعة المعوي                          | عدم تحمل اللاكتوز (عوز خميرة اللاكتاز)<br>سوء الامتصاص المعوي (حاصة الكربوهيدرات)<br>الملينات الحاوية على المانغرينيم         | إسهال مائي، لا يوجد دم أو قيح يتحسن مع الصيام<br>البراز قد يحتوي كريات دهنية أو ألياف لحمية أو قد يوجد زيادة في فجوة الذوائب |
| الالتهابي               | تخرب المخاطية<br>تأذي الامتصاص<br>خروج الدم والقيح      | التهاب الكولون القرخي<br>داء الشيغيلات<br>الزحار الأميبي  | تعود متكرر قليل الكمية مع الدم والقيح<br>ارتفاع حرارة  |
| نقص المصلح<br>الامتصاصي | تأذي إعادة الامتصاص للشوارد و/أو<br>الغذيات             | استئصال الأمعاء<br>النواسير المعوية   | متغيرة   |
| اضطرابات الحركية        | زيادة الحركية مع نقص زمن امتصاص<br>الشوارد و/أو الغذيات | فرط نشاط الدرق<br>تأذي الأمعاء الهيوجة  | متغيرة<br>سوء امتصاص   |
|                         | نقص الحركية مع فرط النمو الجرثومي                       | تصلب الجلد<br>الإسهال في أثناء السكري   |  |

الجدول 32-8. بعض أسباب الإسهالات الإفرازية.

- الإنتانات
- الذيفانات الجرثومية (F.coli السامة معوية).
- الملينات المحرصة
- زيت الخروع، السباميك، البيزاكوديل.
- سوء امتصاص الحموض الصفراوية والحموض الدسمة.
- الاستئصال المعوي.
- الأورام العصبية الصماوية.
- تأذي زوليخ، اليسون (الفاسترين).
- تأذي الكارسينويد (السيروتونين، المادة P، البروستاغلاندين)
- السرطان اللي في الدرق (الكالسيوم، البروستاغلاندين)
- تأذي الهيضة البنكرياسية (البيبتيد المعوي الفعال وعائياً VIP).

### الإسهال التضاضي

حركة الماء والذوائب Solute مرتبطة مع بعضها في السبيل الهضمي. ولا يوجد مدروج تضاضي يحافظ عليه عبر المخاطية. نتيجة لذلك، الإسهال التضاضي ببساطة ينجم عن وجود مفرط للذوائب غير الممتصة، والفعالة تضاضياً في لعة المعوي. بعض أسباب الإسهال التضاضي ثم ذكرها في الجدول 32-9. هناك خاصيتين سريريتين هامتين للإسهال التضاضي، وهما: أولاً: يتوقف الإسهال عندما يصوم المريض؛ وذلك بسبب توقف تناول الأطعمة والجزيئات الممتصة بشكل

بالحرمونات هي أنه لا يوجد أذية مرافقة في الظهارية. وتترك النقل القمي لارتباط الصوديوم مع الغذيات سليماً (سكر  $Na^+$ ، حموض أمينية  $Na^+$ ) لأن هذا النقل لا يتببط بالرسلة الثانية الموجودة داخل الخلية. لذلك يتم استثمار هذه الطرق البديلة لامتصاص الصوديوم بواسطة المعالجة الميعة عن طريق الفم الحاوية على الفلوكوز والنشاء. سريراً، الإسهالات الدهنية (1) عالية النتاج (غالباً أكثر من التريوم)، (2) تستمر أثناء الصيام، (3) تبدي فجوة تضاضية بسيطة بالبراز (>50 ميلي أوسمول). لأن إفراز الملح فقط هو الذي يسبب الإسهال، بعض أسباب الإسهالات الإفرازية ثم ذكرها في الجدول 32-8. على الرغم من أن هذه الخصائص تعتبر تقليدية لحالات الإسهالات الإفرازية الصرفة، فإنه يمكن أن تشاهد صورة أكثر تعقيداً في حال وجود أكثر من آلية. مثلاً، في تاذرات سوء الامتصاص مثل الداء الزلاقي، القوى التضاضية الناجمة عن سوء امتصاص الحموض الدسمة تثبط امتصاص الماء في كلا من الأمعاء الدقيقة والكولونات. بينما تتداخل الحموض الصفراوية مع امتصاص الماء والالكتروليتات إضافة إلى تحريض إفراز الكلور في الكولون. وهكذا فإن مقدار الضياع المائي الناجم عن سوء امتصاص الدهون يمكن أن يهبط بشكل واضح أثناء الصيام (انظر مناقشة الإسهال التضاضي لاحقاً). الفجوة التضاضية قد تكون موجودة كنتيجة لسوء امتصاص الكربوهيدرات التخمرية وإنتاج الصواعد العضوية. وقد تبقى محتويات إفرازية أيضاً إذا، على سبيل المثال، حدث سوء امتصاص واضح للحموض الصفراوية.

الجدول 32-9: بعض أسباب الإسهال القفاحي.

- الملينات الحاوية على صواعده ضعيفة الامتصاص
- المصنوع هرسفات
- الملينات الحاوية على هروميد ضعيفة الامتصاص
- سبترات الماغريوم، عبيروكسيد الماغريوم
- عوز السكريات الثنائية
- عدم تحمل اللاكتوز
- الكريو هيدرات ضعيفة الامتصاص
- اللاكتولوز، السوربيتول، المانيتول، سوء الامتصاص الولادي لللاكتوز
- الماناكتوز أو العروكتوز
- ثنائيات سوء الامتصاص العامة

مفيدة بشكل خاص لأن معظم الإسهالات الحادة تتجم عن العوامل الجرثومية وتراجع بشكل وصفي ومستقل عن التداخل. الإسهالات المزمنة هي التي تستمر لأكثر من 4 أسابيع، ومن غير المحتمل أن تكون انتيابية المنشأ. وجود الدم يعتبر أيضاً من المفاتيح المفيدة لأنه يقترح وجود الالتهاب، التشق، الإقفار، أو الإنتان بالعضويات الغازية. الإسهالات ذات الحجم الكبير تقترح وجود مرض في الأمعاء الدقيقة أو القسم القريب من الكولون. وبالعكس. الإسهالات المتعددة صغيرة الحجم المترافقة مع الإلحاح تقترح وجود آفات بالكولون الأيسر و/أو المستقيم.

يجب معرفة كل الأدوية الحالية والمأخوذة من وقت قريب (خاصة الأدوية الجديدة، الصادات، ومضادات الحموضة) وقصة تعاطي الكحول. تناول المعينات الغذائية يجب أن يتم البحث عنه وخاصة بدائل السكر التي تحوي كربوهيدرات ضعيفة الامتصاص. بدائل الدهون، منتجات الحليب، الأسماك، والتناول المفرط للفاكهة، عصير الفاكهة، والكافيين. القصة الاجتماعية يجب أن تتضمن السفر. مصادر شرب المياه (مياه الآبار، أو مياه نظامية معالجة)، استهلاك الحليب الطازج في المناطق الريفية، التعامل مع الحيوانات في المزارع والتي يمكن أن تنقل السالمونيلا أو البروسيلا. والنشاطات الجنسية، كما يجب السؤال عن وجود قصة عائلة للداء الزلاقي، أمراض الأمعاء الالتهابية، أو تآذرات الأورام الصماوية المتعددة. الفحص السريري في الإسهال الحاد يساعد على تحديد شدة المرض وحالة الإمالة، الموجودات السريرية تكون أقل فائدة في الإسهالات المزمنة، على الرغم من وجود بعض الموجودات المعينة مترافقة مع بعض الأمراض النوعية: مثل قرحات الفم، تقيح الجلد المواتي مع أمراض الأمعاء الالتهابية، أو التهاب الجلد الحلي الشكل في الداء الزلاقي، أو اعتلال العقد اللمفية في اللمفوما. التقييم الإضافي بالتحاليل المخبرية المناسبة يعتمد بشكل كبير على مدة وشدة الإسهالات. ووجود الدم سواء كان خفياً أو عياناً في البراز.

### الإسهال الحاد

ويعرف بأنه الإسهال الذي يستمر لأقل من 4 أسابيع، وهو ينجم بشكل شائع جداً عن العضيات الجرثومية أو الديدان. وهو عادة ما يجد نفسه بنفسه، وفي حال غياب الدم في البراز، فإنه يبقى عادة غير مشخص. إذا شوه المريض في المراحل المبكرة من المرض وكان لديه إسهال طفيف، بدون أي أعراض جهازية أو دم بالبراز، فإن التدبير المتوقع هو المراقبة والمتابعة. وهذا هو الإجراء الأكثر مناسبة. وإلا وخاصة في حال وجود الدم بالبراز، فإنه يجب تقييم البراز للبحث عن العضويات الممرضة مع البدء بإعطاء المضادات الجرثومية. إذا لم يتم التعرف على العامل المسبب، يجب إجراء تنظير سين وأخذ عدة خزعات. الاستقصاءات الإضافية تتم بتوجيه من موجودات تنظير السين (مثلاً في حال الشك بوجود داء معوي التهابي). شدة الإسهال القدرة المناعية للمريض، ووجود السمية الجهازية. مقارنة الإسهال الحاد تم توضيحها في المخطط 32-6.

### الإسهال المزمن

الأطباء يملكون عدداً هائلاً من الفحوص من أجل استقصاء المرضى المصابين بالإسهالات المزمنة، والمقاربة المنطقية يجب أن تتم باتباع الخيارات الأكثر ملائمة. مدة الإسهال، دلائل على وجود إصابة جهازية.

ضعيف. ثانياً: تحليل البراز يظهر فجوة تناضحية مرتفعة بسبب وجود العوامل الفعالة تناضحياً و/أو غير المنصبة في البراز.

### حركية الأمعاء غير الطبيعية.

إن تغيرات حركية السبيل الهضمي يمكن أن تسبب الإسهال بواسطة آليتين:

1. فرط الحركية: حيث تؤدي لعبور سريع عبر المعى، وإنقاص فترة التماس ما بين محتويات المعدة والخلايا الظهارية المنصبة. نقص زمن العبور وزيادة التقلصات الدافعة تعزى إلى حالات ما بعد قطع المبهم، ما بعد قطع المعدة، الكارسينويد، فرط نشاط الدرق، الإسهالات في داء السكري. وتآذر الأمعاء الهيجرة ذات الإسهال المسيطر.
2. نقص الحركية، الناجم عن أمراض مثل تصلب الجلد أو السكري. هذه الأمراض تؤدي لركودة في الأمعاء الدقيقة تحرض فرط النمو الجرثومي لكميات هائلة من اللاهوائيات التي تفك ارتباط الحموض الصفراوية، محدثة براز دهني وإسهال.

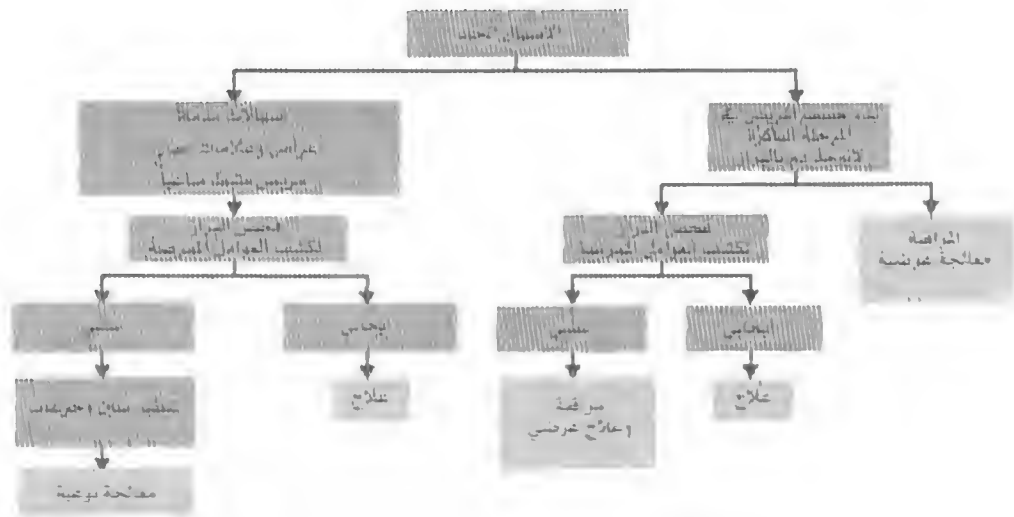
### الإسهالات النضحية.

الحالات الالتهابية أو الإنتانية التي تؤدي لأذية في مخاطية الأمعاء يمكن أن تسبب الإسهال بواسطة عدة آليات. يحدث ضياع للدم والمخاط وبروتينات المصل، بدرجات تعتمد بشكل واسع على شدة الأذية. مع ذلك، التخرب بالمخاطية والالتهاب الموجود يمكن أن يتداخل مع الامتصاص. ويحرض الإفراز، ويؤثر على الحركية، وكل ذلك يساهم في إحداث الإسهال.

### تقييم الإسهال.

#### القصة والفحص السريري

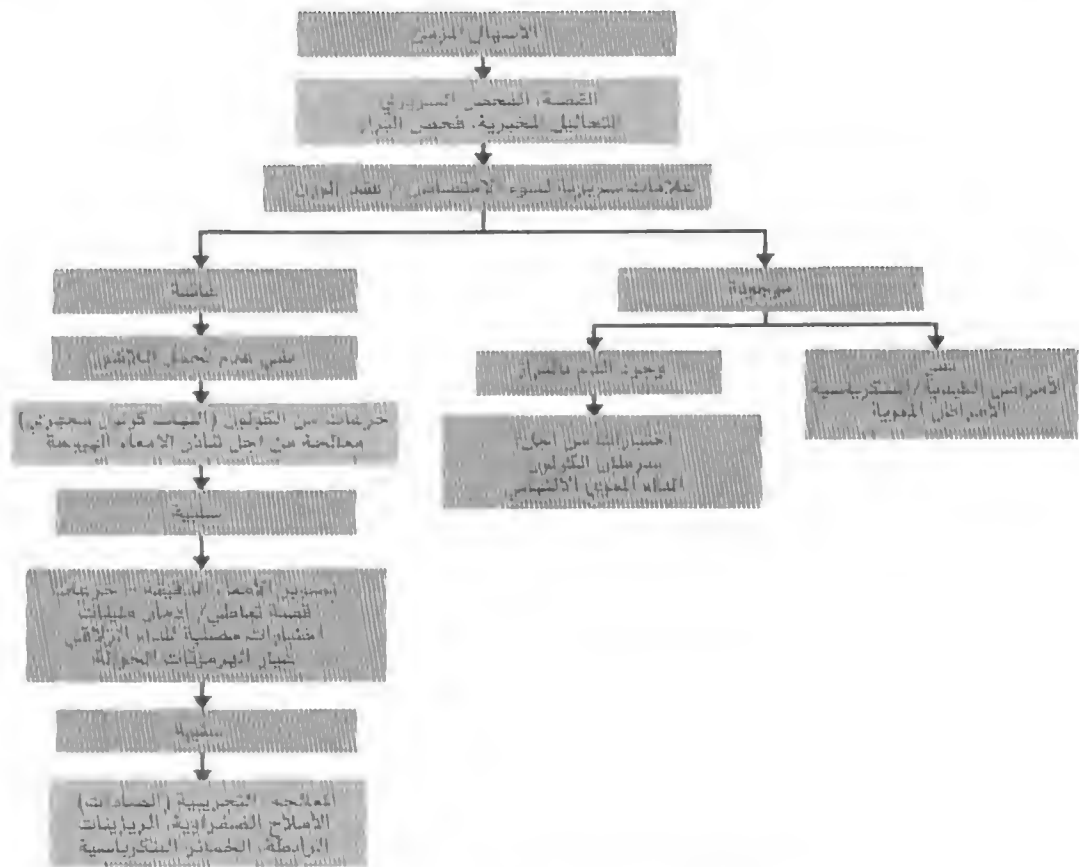
القصة التي يتم الحصول عليها بعناية سوف تقدم مفاتيح قيمة وتوجه نحو استقصاءات مناسبة وأقل كلفة لداء الإسهال، إن مدة الإسهال



الشكل 32-6 مخطط يوضح كيفية تقييم مرضى الإسهالات الحادة.

تؤدي إلى نأذي الحافة الفرجونية الخمائرية وفعاليات النقل. يمكن أن تتظاهر في صورة إسهالات مع سوء امتصاص مزمن. فقدان الوزن والدلائل على وجود عوز تغذوي تقترح وجود سوء امتصاص ناجم عن عمليات مرضية في الأمعاء الدقيقة أو البنكرياس

عوز التغذية. والدراسات السابقة. كل ذلك يجب أن يوجه التقييم المجرى للمريض. وعلى عكس الإسهالات الحادة، فإن السببية الإنتانية غير شائعة في الإسهالات المزمنة ومع ذلك، بعض الإنتانات الطفيلية النوعية المستمرة مثل داء الجيارديا وتآذرات ما بعد الفيروسات والتي



الشكل 32-7 مخطط يوضح كيفية تقييم مرضى الإسهالات المزمنة.

الصفراوية) و/أو العوامل التي تنقص الحركية والإفراز بشكل عام (مثل: اللوبيراميد، دايفن أوكسيلات، وفي الحالات الشديدة الكودئين، الباريفوريك، أو مركبات السوماتوستاتين طويلة الأمد) يمكن تجربتها، المخطط الذي يوضح طريقة مقارنة مرضى الإسهال المزمن، تم توضيحه في الشكل 32-7.

والأخير يترافق مع قصة تناول كحول و/أو التهاب بنكرياس مزمن. الإسهال المدمى المزمن يقترح وجود داء معوي التهابي، وخصوصاً التهاب الكولون القرصي. الإسهال المزمن بدون أي دلائل على وجود اضطرابات تغذوية أو استقلابية يقترح وجود عدم تحمل لكتوز (شائع)، تناذر الأمعاء الهيجية خاصة عند ترافقها مع ألم بطني (شائع)، التهاب الكولون المجهرى (خاصة عند كبيرات السن)، سلس البراز، إساءة استعمال الملينات. سرطان الكولون لابد أن يوضع دائماً بالحسبان. الإسهال ذو الحجم الكبير مع غياب العيوب التغذوية مع خصائص لعمليات إفرازية، عادة ما يوجه نحو البحث عن الأورام المنتجة للهرمون. وغالباً لا تبقى هذه الأورام مختلفة. قدر الإمكان توجه المعالجة نحو السبب. في حال عدم وجود معالجة نوعية (كما في التهاب الكولون المجهرى) أو لم يتم معرفة السبب، فإن المعالجة التجريبية (مثلاً: الصادات لاحتمال وجود فرط نمو جرثومي، أو الإنتان بالجيارديا، الكوليسترامين في حالات سوء امتصاص الحموض

## الإجراءات النظرية والتصويرية

(1-5٪). أما حدوث الوفاة بسبب التنظير فإنه يعد من الأمور النادرة (0-0.01٪).

### تنظير المري والمعدة والعفج

ويدعى التنظير الهضمي العلوي، ويتم باستخدام منظار المعدة، حيث يسمح للطبيب المنظر برؤية المري، المعدة والعفج حتى القطعة الثالثة وفي بعض الأحيان القطعة الرابعة (الشكل 33-2). استطببات التنظير الهضمي العلوي تتضمن عسر البلع والبلع المؤلم، البحث عن مري باريت، البحث عن الدوالي المريئية المعدية، أعراض هضمية علوية تقترح داء قرحي أو خباثة، نزف هضمي علوي أو الشك بوجوده، وفي بعض الأحيان التحري عن بعض الأمراض الأقل شيوعاً مثل الذرب البطني، أو اعتلال الأمعاء المضيق للبروتين، أما التدخلات العلاجية التي تجري أثناء التنظير الهضمي العلوي تتضمن معالجة دوالي المري، توسيع تضيقات المري، تمزيق الحلقات والوترات المريئية، التوسيع في حالات اللارتخائية (الأكالازيا)، استئصال أو إزالة الآفات التشويبية مثل البوليبيات وبؤر عسر التصنع عالية الدرجة أو الخباثات الصغيرة، معالجة النزف الهضمي العلوي، ووضع الستات التلطيفية في حالات الانسداد بالخباثات في المري، البواب، أو العفج.

### تنظير الأمعاء وكبسولات التنظير الباطن

لا يمكن استقصاء الأمعاء الدقيقة ما بعد رباط ترايتز بواسطة منظار المعدة، مع ذلك، في حالات النزف الهضمي المبهم (يعرف بأنه استمرار ضياع الدم على الرغم من الموجودات الطبيعية أثناء التنظير الهضمي العلوي وتنظير الكولونات) فإنه من الضروري تقييم الـ 15 قدم أو أكثر من الأمعاء الدقيقة، بالإضافة لذلك، فإن شنوذات الأمعاء الدقيقة المشاهدة أثناء تصوير الأمعاء الظليل باستخدام الباريوم قد تستدعي أيضاً رؤية مباشرة لتحديد المعالجة المناسبة. حالياً، يوجد طريقتين للتنظير من أجل التصوير المباشر للصائم والدقاق، تنظير الأمعاء بالدفع وتنظير الأمعاء المنفعل. مناظير الدفع هي مناظير طويلة (>200سم) تسمح للطبيب المنظر برؤية الآفات في الأمعاء الدقيقة مع إمكانية أخذ خزعات وإجراء تخثير كهربائي. إن تمرير هذه المناظير إلى ما بعد الـ 50 سم الأولى من الصائم قد يكون صعباً جداً، وفي بعض الحالات قد يكون من الضروري إجراء تنظير للأمعاء الدقيقة أثناء العمل الجراحي. في مثل هذه الحالات يقوم الجراح بإجراء شق صغير في بطن المريض ثم يقوم بطي الأمعاء الدقيقة على المنظار، بينما يقوم

مقدار قام العالم ميكوليكز باستخدام النموذج الأصلي لمنظار المري لرؤية لمعة المري عام 1880. تمت محاولات عديدة من قبل الأطباء للوصول إلى وسائل تشخيصية تمكنهم من رؤية كل أجزاء السبيل الهضمي. وذلك في إطار الجهود المبذولة لفهم ومعرفة أفضل للأمراض وبالتالي معالجة المرضى. لا يوجد أي حقل أو اختصاص في الطب الباطني لديه مثل هذه الخيارات والبدائل التصويرية مثل اختصاص الهضمية، الذي يركز على السبيل الهضمي، البنكرياس، الكبد والشجرة الصفراوية بما فيها المرارة. ويتوافر حالياً العديد من الوسائل التصويرية الباضعة وغير الباضعة من أجل تقييم أعراض وعلامات الجهاز الهضمي، المسح للبحث عن السرطانات، والتحضير للتدخلات العلاجية. هذا الفصل سيراجع معظم الإجراءات التنظيرية والتصويرية الشعاعية المستخدمة في الوقت الحاضر، متضمناً الاستطببات والمعلومات الأساسية المتعلقة بأدائها وكيفية إجرائها.

### التنظير الباطن المعدي المعوي

لقد حلت المناظير والأدوات المرنة في الوقت الحاضر محل المناظير الصلبة القديمة. هذه المناظير تتكون من أجسام طويلة ذات أقطار تتراوح من 6-12 ملم (الشكل 33-1) تحوي بداخلها أسلاك تسمح بتحريك ذروة المنظار في عدة اتجاهات، مع معدات تصوير رقمية (رقائق فيديو حلت بشكل كبير محل أسلاك الألياف البصرية)، وقناة تسمح بإدخال الأدوات عبرها من ملقط الخزعات وغيره. النهاية البعيدة تحوي عدسات من أجل الإضاءة والرؤية، بينما النهاية القريبة تحوي عدة أزرار ومفاتيح تحكم تستخدم لتحريك وتوجيه ذروة المنظار. نفخ الهواء إلى داخل لمعة المعدي، غسيل العدسات، والرشف للهواء والسوائل من لمعة السبيل الهضمي.

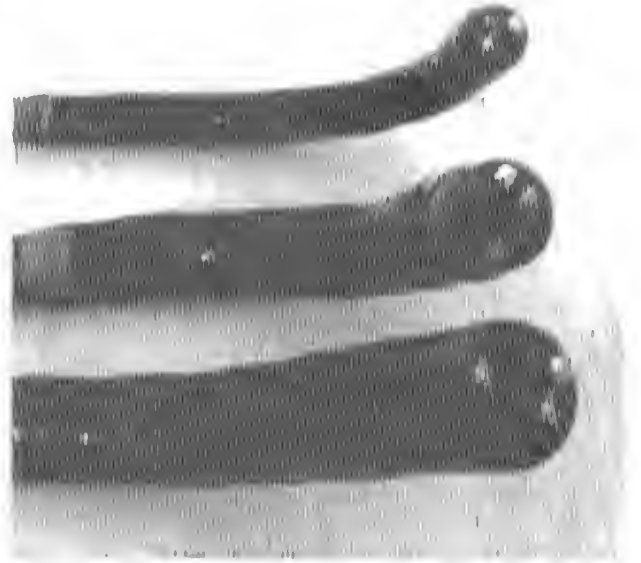
التنظير الباطن للسبيل المعدي المعوي يمكن أن يجري في الأقسام المخصصة للتنظير أو على سرير المريض في الحالات الإسعافية. بعد وضع المريض بالوضعية المناسبة، وإعطاء بعض المركبات في حال الضرورة، يتم إدخال المنظار بعد وضع مادة مزلفة عليه عبر الفوهة المناسبة ثم يتم إدخاله يدوياً من قبل طبيب التنظير. الالتفاف والانحناء. داخل لمعة المعدي تتم عن طريق عطف وتحريك ذروة المنظار أو عن طريق تدوير جسم المنظار على محوره الطويل. التنظير بشكل عام آمن. والاختلاطات تتضمن: النزف (0.3-1٪ بعد استئصال البوليبيات الكولونية)، الانثقاب (0.05٪ بشكل عام، و0.1-0.5٪ بعد استئصال البوليبيات)، ونقص الأكسجة وهبوط الضغط المرافق للتركيز

الأخرى لتنظير السين نذكر الإسهالات الحادة والمزمنة، النزف الشرجي، وتقييم الاستجابة للعلاج في حالات التهاب الكولون. تنظير الكولونات يسمح بالرؤية المباشرة لكامل الأمعاء الغليظة، بل وحتى بضعة سنتيمترات من الدقاق الانتهائي. تنظيف الكولونات من أجل التنظير يستدعي إعطاء المحاليل الفعالة تناضحياً مثل الصوديوم فوسفات أو البولي إيثيلين غليكول. بالمشاركة مع حماية على السوائل لمدة 24 ساعة قبل تنظير الكولونات، هذا الإجراء مزعج للمريض أكثر من تنظير السين. لذلك يستدعي إعطاء المركبات. استجابات تنظيف الكولونات تتضمن تلك المذكورة في تنظير السين. إضافة إلى فقر الدم بعوز الحديد، النزف الهضمي الواضح والخفي، وتقييم الداء المعوي الالتهابي متضمنة البحث عن عسر التصنع، التداخلات العلاجية التي يمكن إجراؤها أثناء تنظير الكولونات تتضمن: استئصال السليبات (البوليبيات)، النهي الحراري للتوسعات الوعائية، تنظير الكولون المتوسع المترافق مع حالات الانسداد الكاذبة، وفي بعض الأحيان السيطرة بواسطة التنظير على النزف الهضمي السفلي.

### التصوير بالطريق الراجع للطرق الصفراوية والبنكرياسية أثناء التنظير

وتدعى اختصاراً ERCP، وهي إجراء مشترك تنظيري وشعاعي لتصوير الأقنية الصفراوية والبنكرياسية. منظار العفج، وهو أداة مصممة خصيصاً للاستخدام أثناء ERCP، وتحتوي عدسات تصويرية متوضعة على جانب ذروة المنظار، مما يسمح بالرؤية المباشرة لجمل فاتر على الجدار الأنسي للقطعة الثانية من العفج. يوجد ناتئ صغير شبيه بالإصبع، يدعى المصعد يساعد الطبيب على توجيه القنطرة إلى القناة التي يريدتها. ثم تحقن المادة الظليلة عبر القنطرة، فتتملئ القناة ويتم التصوير بجهاز التنظير الشعاعي (الشكل 33-3). يستطب إجراء ERCP لتقييم اليرقان الانسدادي مع أو بدون التهاب الطرق الصفراوية القحجي. القولنج الصفراوية مع الشك بوجود حصيات في القناة الصفراوية، التهاب البنكرياس المزمن أو الحاد المتكرر، والشك بوجود التهاب طرق صفراوية مصطب بدئي. كما يمكن إجراء مسح بالفرشاة أو حتى أخذ خزعات لنفي وجود الخبائثات في القناة الجامعة. وباستخدام قناطر خاصة لقياس الضغط يمكن قياس ضغط مصرة أودي أيضاً وذلك في الحالات التي يشبه فيها بوجود خلل وظيفي لمصرة أودي. التداخلات العلاجية التي يمكن إجراؤها أثناء ERCP تتضمن: خزع مصرة أودي (إجراء شق عبر مصرة أودي باستخدام قنطرة مع سلك قاطع مختر كهربائي)، إزالة حصيات القناة الصفراوية، ووضع ستنت ضمن القناة الصفراوية أو البنكرياسية لتلطيف أعراض وعلامات الانسداد، ERCP له اختلاطات مهمة تصل إلى 5٪، وتتضمن التهاب البنكرياس، النزف بعد بضع المصرة، والانتقاب.

تنظير القناة الصفراوية وتنظير البنكرياس هما من التقنيات الحديثة التي يتم فيها إدخال منظار بقطر 3 ملم أو أقل عبر القناة الملحقة بمنظار العفج إلى القناة الصفراوية أو البنكرياسية، إن استخدام هذه المناظير الصغيرة يسمح بالرؤية المباشرة للشذوذات داخل القناة. يسمح بتوجيه مفتت الحصيات الكهربائي المائي للحصيات الكبيرة. ويسمح بأخذ خزعات تحت الرؤية المباشرة من الآفات القنوية.



الشكل 33-1 المناظير المستخدمة للتنظير الهضمي العلوي. مناظير بقياسات مختلفة تستخدم في حالات مختلفة. المنظار العلوي (القطر 6 ملم) يمكن استخدامه عند المريض غير المركز. أما المنظار الأوسط (القطر 9 ملم) فيستخدم لإجراء التنظير الهضمي العلوي القياسي. المنظار السفلي (القطر 12 ملم) يستخدم للأغراض العلاجية مثل وضع الستنتات.

الطبيب المنظر في نفس الوقت برؤية سطح اللمعة حتى يتم التعرف على الآفة. وبذلك يمكن للجراح أن يقوم بمعالجتها جراحياً عن طريق استئصال القسم المعوي المصاب.

التنظير المعوي المنفل كان يجري في السابق بواسطة مناظير سوند (وهي كلمة فرنسية تعني "مسبار" أو "قنطرة"). هذه الأداة كانت عبارة عن كاميرا صغيرة تدفع عبر الأمعاء بواسطة الحركات التمعجية وفي النهاية يتم استعادتها عن طريق سحب نهاية الكاميرا عبر الفم. هذه الوسيلة تسمح برؤية قسم كبير من مخاطية الأمعاء الدقيقة، ولكنها لا تستطيع السماح بإجراء أي تداخلات علاجية أو أخذ خزعات. إن مناظير سوند تم استبدالها في الوقت الحاضر بواسطة الكبسولة التنظيرية. وهي بحجم حبة الدواء يقوم المريض غير المركز بابتلاعها، ثم يتم التقاط صور فيديو للأمعاء المريض بمعدل صورتين. كل ثانية. ثم يتم نقلها بجهاز لاسلكي لجهاز التقاط الصور من أجل مراجعتها من قبل طبيب التنظير. وفي النهاية تخرج هذه الكبسولة مع البراز. وهي مثل مناظير سوند. تستخدم في الوقت الحاضر لأغراض الرؤية فقط.

### تنظير السين وتنظير الكولونات

مناظير السين المرنّة تسمح برؤية المستقيم. الكولون السيني والكولون النازل حتى مستوى الزاوية الطحالية. يتم إجراء عدة حقن شرجية قبل إجراء التنظير وذلك لتنظيف القسم البعيد من الكولونات من البراز. ولأن تنظير السين إجراء سريع (تحت 10 دقائق) وغير مؤلم، فإنه لا حاجة لإجراء تركين. مما يجعله وسيلة عملية ومقبولة لمعاملات المسح للبحث عن سرطانات المستقيم والكولون. من الاستجابات



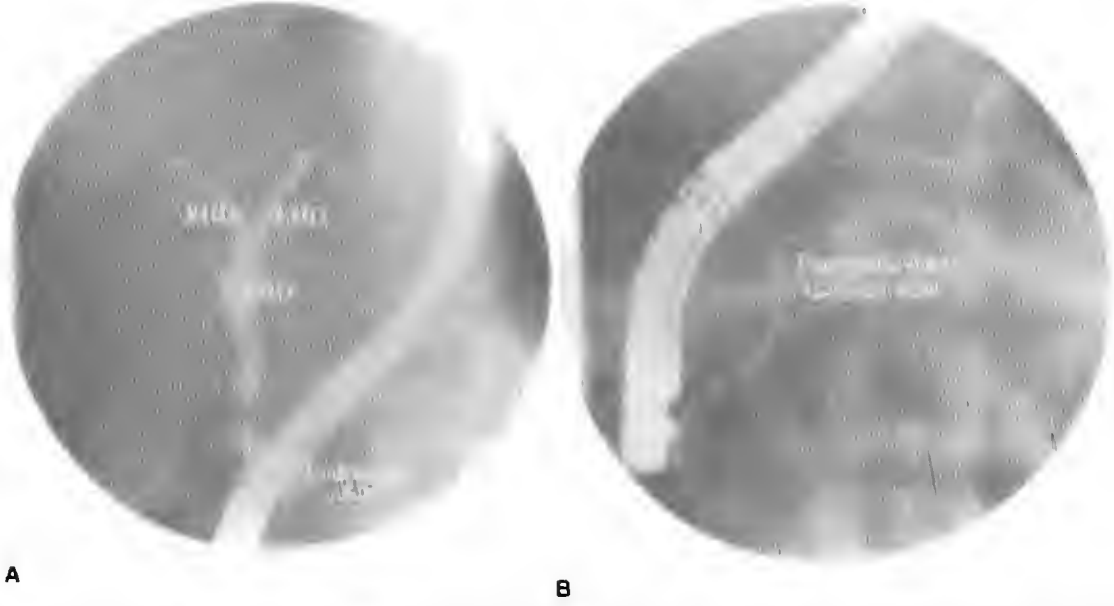
الشكل 33-2. (A) مشاهد نظيرية لأسفل المري. أسفل المري يحتوي على منطقة انتقال مفاجئ من مخاطية ذات خلايا شائكة إلى مخاطية عمودية في المعدة. (B) مشاهد نظيرية لمري باريت. حيث تحل مخاطية عمودية ظهارية محل الظهارية المخاطية الشائكة في أسفل المري. في هذه الصورة يشاهد لسان من المخاطية العمودية يمتد نحو الأعلى باتجاه المري. (C) مشاهد نظيرية للقرحة المعدة. حيث تشاهد قرحة ذات قاعدة صفراء مع بقعة مصطبغة على جدار المعدة في المنطقة ما بين الجسم والفار.

### الإيكو عبر التنظير

للمنصف، البنكرياس، الكبد، المرارة، والأوعية المساريقية، مسابر (بروبات) دقيقة يمكن تمريرها عبر القناة الملحقة بمنظار العفج ثم إلى داخل القناة الصفراوية أو البنكرياسية من أجل الحصول على صورة صدوية للأورام الصغيرة أو الحصيات، الخزعة بواسطة الإبرة الرفيعة FNA يمكن إجراؤها بتوجيه من الإيكو عبر التنظير مما يعزز من القدرة التشخيصية له، إن العينات التي يتم الحصول عليها بواسطة FNA ترسل للدراسة الخلوية وهذا يمكن من التفريق ما بين الآفات الحميدة والخبيثة والانتشار النقائلي للسرطان إلى العقد اللمفاوية والكبد. كما يمكن إجراء FNA لتفجير الآفات الكيسية، مثل التشنؤات الكيسية البنكرياسية، والكيسات الكاذبة.

الإيكو عبر التنظير يجرى باستخدام منظار يحوي محول لأمواج ما فوق الصوت في ذروته. ولأن هذا المحول يمكن أن يوضع ضمن لمعة السبيل الهضمي، فإن صور عالية الوضوح لجدار الأمعاء يمكن الحصول عليها، مظهرة الطبقات النسيجية بوضوح وهي المخاطية، تحت المخاطية، العضلية الخاصة، والمصلية (الشكل 33-4). هذه التقنية تسمح للطبيب المنظر بتحديد درجة عمق الورم، وتحديد الطبقة التي تنشأ منها الكتلة تحت الظهارية، إضافة لذلك، موجات الإيكو تستطيع اختراق جدار اللمعة، وبالتالي تعطي صورة صدوية





الشكل 33-3. التصوير بالطريق الراجع للطرق الصفراوية والبنكرياسية أثناء التنظير (ERCP). A: تصوير طرق صفراوية طبيعي. حيث تم حقن المادة الظليلة إلى الشجرة الصفراوية أثناء ERCP لإظهار البنية التشريحية للقناة الجامعة (CBD) والقناة الكبدية اليمنى (RHD) والقناة الكبدية اليسرى (LHD) وB: تصوير طبيعي للقناة البنكرياسية. حيث تم حقن المادة الظليلة إلى القناة البنكرياسية أثناء ERCP لتوضيح مسار القناة البنكرياسية على طول البنكرياس.

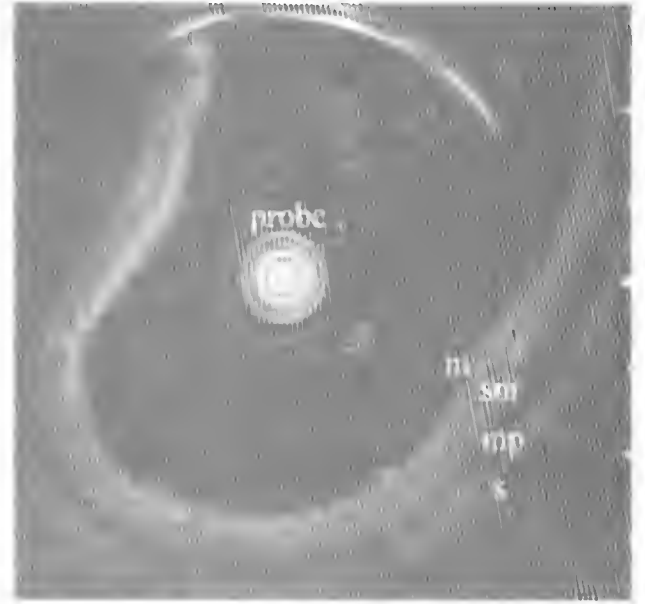
## الإجراءات التصويرية

### صورة البطن البسيطة.

وهي تتضمن إجراء صورة شعاعية قياسية بوضعية الوقوف، الاستلقاء، والاستلقاء الجانبي وبدون حقن مادة ظليلة. من الأسماء الأخرى لهذه الصورة نذكر KUB (كلية، حالب، مثانة) والصفيرة المسطحة. هذا الاسم الأخير يستذكر الاستخدام القديم لصفيرة زجاجية كبيرة مغطاة بمستحلبات خاصة لالتقاط الصور الشعاعية للبطن. الصورة الشعاعية البسيطة للبطن يمكن أن تظهر دلائل على وجود هواء بالبريتوان، توسع عرى معوية مع سويات سائلة غازية، كميات هائلة من البراز، أو تبدل مواقع العرى المعوية. هذه الموجودات تشير بالترتيب لوجود الانثقاب، الانسداد أو العلوص، الإمساك أو احتباس البراز، والانفتال أو الضخامات الحشوية (الشكل 33-5). التكلسات، مثل تلك المشاهدة في التهاب البنكرياس المزمن أو الحصيات المرارية، قد تشاهد أيضاً على هذه الصورة. الصورة البسيطة مفيدة جداً في التقييم البدئي للألم البطني أو الفثيان والإقياء.

### الدراسات باستخدام المواد الظليلة

المواد الظليلة، مثل الباريوم أو الدياتريزوات الذوابة بالماء (الفاستروغرافين) يمكن أن تعطى عن طريق الفم أو المستقيم لتحري شذوذات المخاطية (القرحات، الكتل)، التضيقات، الانتفاخ، الارتوج، والحركات التمعجية غير الطبيعية، ويمكن أن تستخدم لوحدها (التباين المفرد) أو مع حقن الهواء أو المواد المشكلة للغاز (التباين



الشكل 33-4. الإيكو عبر التنظير لجدار المعي. يستخدم مسبار (يسروب) 12 ميغاهيرتز. ويمر عبر القناة الملحقة بالنظر. في هذه الصورة تظهر الطبقات الطبيعية لجدار المستقيم. المخاطية (m) تبدو على شكل شريط أبيض سطحي مفرط الصدى وشريط أعمق أسود اللون نافس الصدى. تحت المخاطية (sm) تبدو كطبقة تالفة مفرطة الصدى. أما العضلية الخاصة (mp) فتبدو ناقصة الصدى. وأخيراً المصلية (s) فتبدو على شكل طبقة خارجية مفرطة الصدى.



الشكل 33-6 تصوير أمعاء دقيقة للمتابعة. الباريوم المتناول وصل لمنطقة الاتصال ما بين الدقاق والأعور. لاحظ منطقة التضيق (S) الطويل في القسم النهائي من الدقاق عند هذا المريض المصاب بداء كرون.



الشكل 33-5 صورة بسيطة للبطن. هواء في المعى الكولونية المتوسعة مع سويات سائلة غازية يمكن مشاهدتها عند هذا المريض المصاب بانفتال سين.

المنطقة التي تبدو مشتبهة. يمكن استخدام التنظير الشعاعي لمتابعة رحلة المادة الظليلة عبر الأمعاء الدقيقة. لا يوجه الانتباه فقط للخواص الشكلية للأمعاء الدقيقة. ولكن أيضاً للزمن الذي تستغرقه المادة الظليلة في المرور عبر الأمعاء الدقيقة حتى الوصول للكولونات. ومن أجل تفاصيل أكثر. يمكن إجراء تصوير أمعاء دقيقة ظليل. هذه الطريقة تستدعي حقن مادة ظليلة مركزة مباشرة إلى الأمعاء الظليلة عبر أنبوب أنفي صائمي يتم وضعه بتوجيه من التنظير الشعاعي. وعلى الرغم من أنها متعبة. فإنها الطريقة الشعاعية الأكثر حساسية والمتوافرة لتحري شذوذات واضطرابات الأمعاء الدقيقة. استطببات هذا التصوير تتضمن الشك بوجود انسداد تام أو جزئي في الأمعاء الدقيقة لأي سبب كان. الشك بوجود أمراض في مخاطية الأمعاء الدقيقة مثل داء كرون. وحالات النزف الهضمي المبهم (غير معروف المصدر).

الرحضة الباريئية بالتباين المفرد والمزدوج تستطيع تحري تضيقات الكولون. الرتوج. السليلات (البوليبيات). والتقرحات الكولونية. كما أنها تستطيع رد الانغلاف. يمكن أن تستخدم الرحضة الباريئية بالمشاركة مع تنظير السين بالمنظار المرن من أجل عمليات المسح للبحث عن سرطانات الكولون. أو قد تستخدم لرؤية الكولون القريب في حالات عدم القدرة على إتمام تنظير الكولونات لأسباب متعددة. بشكل عام التصوير الظليل للسبيل الهضمي العلوي والرحضة الباريئية قل اللجوء لهما حالياً بسبب التنظير الهضمي العلوي وتنظير الكولونات. وذلك لأن الإجراءات التنظيرية أكثر حساسية في تحري الآفات المخاطية. مع القدرة على الحصول على خزعات. وإجراء الاستئصال لبعض الآفات.

### الإيكو عبر البطن

يعتبر إيكو البطن أول الدراسات التصويرية التي تجرى للمريض لتقييم القولنجينات المرارية. اليرقان. ووظائف الكبد غير الطبيعية. الإيكو يستخدم الأمواج الصوتية لخلق الصورة متجنباً تعريض المريض للأشعة. إضافة تقنية دوبلر تسمح بتحري سلوكية الأوعية. الإيكو

المزدوج) طريقة التصوير بالتباين المفرد أكثر فائدة لتحري الآفات السادة واضطرابات الحركية. بينما طريقة التباين المزدوج تساعد في تحري الموجودات الصعبة التحديد مثل التقرحات الصغيرة والسليلات (البوليبيات).

تصوير المري الظليل يستدعي تصوير جوف الفم والبلعوم أثناء تناول المادة الظليلة بكثافة متبدلة. هذا النمط من التصوير يسمح بالتقييم الدقيق لقدرة المريض على التعامل مع لقمة الطعام. البلع بفعالية. وتجنب حوادث الاستنشاق. وهي تستطب لتقييم مرضى عسر البلع الفموي البلعومي وذات الرئة الاستشاقية المتكررة. تصوير المري الظليل يوجه الاهتمام نحو المري أثناء تناول وبلع المادة الظليلة (الباريوم). هذه الدراسة تستطيع كشف حلقات المري. الوترة. التضيقات. المشاكل الحركية التي قد لا تشاهد أثناء التنظير. تصوير المري الظليل باستخدام الباريوم قد يكون مفيداً في تقييم عسر البلع من منشأ غير الفم والبلعوم. والبلع المؤلم.

التصوير الظليل للسبيل الهضمي العلوي يتضمن سلسلة من الصور الشعاعية يتم إجراؤها أثناء مرور المادة الظليلة عبر المري. المعدة. والمفج. هذه الدراسة يمكنها إظهار الشذوذات المعوية مثل القرحات وتسمكات المخاطية. وهي تستطب لتقييم الألم البطني وحالات الشك بانسداد مخرج المعدة. إذا استمر التصوير الشعاعي بملاحقة مرور المادة الظليلة عبر الأمعاء الدقيقة فإن الإجراء يدعى حينها تصوير الأمعاء الدقيقة للمتابعة (الشكل 33-6). خلال هذه المرحلة يقوم الشعاعي بأخذ عدة صور. متضمنة صور بقعية أو قريبة لإظهار

يستدعي بقاء المريض بوضعية الثبات، غالباً ضمن أنبوب مغلق صغير، ولمدة طويلة نسبياً. المرنان يستطيع إظهار الآفات البارانشيمية مثل الكتل والكيسات. وقد يظهر الشذوذات المشاهدة بالتصوير الطبقي المحوري بشكل أفضل، مثل الأورام الوعائية الدموية، عقيدات فرط التصنع البؤري، وتشحم الكبد. كذلك المرنان يظهر صوراً أوضح للخراجات ما حول الشرج والنواصير في داء كرون. توجد مسابر (بروبات) أو حلزونات خاصة عبر الشرج للتصوير بالرنين المغناطيسي تستطيع تقديم صور تفصيلية لسرطان المستقيم مع إمكانية تحديد درجة الورم.

مرنان الأقتية الصفراوية والبنكرياسية (MRCP) هو طريقة غير باضعة تستطيع كشف التوسع القنوي، التضيقات، الحصيات، تغيرات البارانشيم البنكرياسي في التهاب البنكرياس المزمن، والتشوهات الولادية للقناة، مثل انقسام البنكرياس. ورغم أن هذه التقنية في طور التحسن إلا أنها تفشل في إظهار الحصيات الصغيرة للقناة الجامعة (>4مم) والتضيقات، وقد يكون غير دقيق في تشخيص التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. أما تصوير الأوعية بالمرنان فهي طريقة لإظهار الأوعية الدموية، وتعتبر وسيلة هامة غير باضعة لتقييم المريض الذي يشك بوجود إقفار مساريقي لديه.

### تصوير الأوعية الحشوية

تصوير الأوعية تقنية غازية (باضعة) تتم عن طريق إدخال قثطرة عبر الوعاء الدموي، ثم تحقن المادة الظليلة ضمن الوعاء مع المراقبة بجهاز التنظير الشعاعي لرؤية لمعة الأوعية. تصوير الأوعية الحشوية يستخدم لإظهار وتقييم الأوعية المساريقية في حالات النزف الهضمي وحالات الشك بحدوث إقفار مساريقي. في حالات النزف الهضمي، فإن هذه التقنية حساسة بشكل كافٍ لكشف حالات فقدان الدم التي تصل إلى 1-1.5 مل/دقيقة. وعندما يتم تحديد مكان النزف، يحقن الفازوبرسين (مقبض وعائي) أو يتم إطلاق صمات للوعاء باستخدام وشائع رقيقة أو مادة جيلاتينية للتأكد من الإرقاء. أما في حالات الإقفار المساريقي، يستطيع تصوير الأوعية تحديد مكان التضيق أو الانسداد الوعائي، يليه محاولة العلاج عن طريق حقن موسعات وعائية أو رأب الوعاء باستخدام البالون. الاستطابات الأخرى لتصوير الأوعية تتضمن: وضع تحويلية Shunt بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي (TIPS) عند مريض التشمع المصاب بدوالي نازفة شديدة أو حين معند، والتصميم الكيماوي لأورام الكبد.

### الومضان باستخدام النظائر المشعة

في الوقت الحاضر يعتبر التكنيتيوم  $^{99m}\text{Tc}$  النظير المشع الأكثر استخداماً في تصوير السبيل المعدي المعوي. نصف عمره (6 ساعات) وتوافره يجعلانه مناسباً للاستخدام السريري. يستخدم هذا النظير المشع لوسم مواد مختلفة لاستخدامها في التقنيات التصويرية المختلفة. حيث يستخدم الكبريت الغرواني الموسوم وكريات الدم الحمراء الموسومة في تحري النزف الهضمي الفعال. كريات الدم الحمراء يتم الحصول عليها من المريض ثم يتم استخدامها لحمل هذا النظير المشع عبر الجسم: هذه الطريقة تستطيع كشف حالات النزف البسيطة التي يصل ضياع الدم فيها إلى 0.05-0.4 مل/د. ومع ذلك فإن تحديد مكان النزف بهذه الطريقة أقل دقة مقارنة مع تصوير الأوعية. عادة ما

يستطيع كشف الشذوذات البارانشيمية، مثل تشحم الكبد أو التشمع، الكتل البؤرية أو الكيسات، الحبن، توسع الطرق الصفراوية، حصيات المرارة، وختار الأوعية الكبيرة. وقد يستطيع كشف التخانات في جدار المعى ومنطقة الانغلاف. كما يستخدم الإيكو لتوجيه إدخال الإبرة من أجل البزل أو أخذ الخزعات. الأمواج فوق الصوتية لا تستطيع اختراق العظم أو الهواء مما يحد من استخدام الإيكو في الوسائل التشخيصية العامة للسبيل المعدي المعوي.

### التصوير الطبقي المحوري وتنظير الكولونات الفعلي

التصوير الطبقي المحوري (CT) يعني إعادة البناء باستخدام الحاسوب للعديد من الصور الشعاعية المجراة بشكل دائري أو حلزوني حول المحور الطولاني للمريض. الأعضاء الداخلية يتم رؤيتها اعتماداً على اختلاف كثافتها النسيجية مقارنة مع الأحشاء المحيطة. لمعة السبيل المعدي المعوي يتم إظهارها عادة عن طريق إعطاء المريض مادة ظليلة عن طريق الفم. بالإضافة لحقن المادة الظليلة عبر الوريد لإظهار المناطق ذات التروية الدموية الزائدة. وبالتالي تحسن من كشف الآفات المرضية مثل الأورام، الطبقي المحوري يستطيع كشف الآفات البارانشيمية، مثل الأورام، الكيسات، والخراجات، وتحديد حجم، وشكل، والخصائص البارانشيمية للأعضاء. مثل الكبد والطحال، الشذوذات الوعائية، مثل الدوالي حول المعدة أو خثار الأوعية الكبيرة، والسوائل داخل البطن. مثل الحبن، يمكن أيضاً كشفها بواسطة التصوير الطبقي المحوري. قطر وحدود جدران السبيل المعدي المعوي يمكن إظهارها بواسطة الطبقي المحوري مما يساعد في تشخيص الآفات الانتهابية مثل التهاب الكولونات، التهاب الرتوج، والتهاب الزائدة. كما يستخدم لتوجيه إبرة أخذ الخزعات من الكتل البطنية ووضع اللكتروودات ضمن الأورام من أجل المعالجات النهائية، مثل النهي بالتشعيع. إن استخدام الطبقي المحوري لتوجيه قشاطر التفجير جعل بالإمكان المعالجة عبر الجلد للخراجات داخل البطن، الكيسات الكاذبة والتخر البنكرياسي.

يمكن استخدام الطبقي المحوري للحصول على صور عالية الوضوح للكولون. تصوير الكولون الطبقي المحوري، أو تنظير الكولونات الفعلي، يتم عن طريق استخدام برامج خاصة بالحاسوب لإعادة بناء الصور لخلق رؤية دقيقة للمعة الكولون، عند المريض المحضر بغسيل للكولونات مشابه لما يجري في حال التحضير لتنظير الكولونات. هذه الصور الطبقيّة المحورية لها حساسية 70-90% في كشف السليطات (البوليبيات) أو الكتل ضمن الكولون. وبالتالي تساعد في تحديد المرضى الذين سيحتاجون لتنظير كولونات علاجي. تنظير الكولونات الفعلي Virtual Colonoscopy يجري في الوقت الحاضر في بعض المراكز من أجل مشاهدة الكولونات بشكل تام في الحالات التي لا يمكن فيها إكمال التنظير التقليدي للكولونات.

### التصوير بالرنين المغناطيسي

#### ومرنان الطرق الصفراوية والبنكرياسية

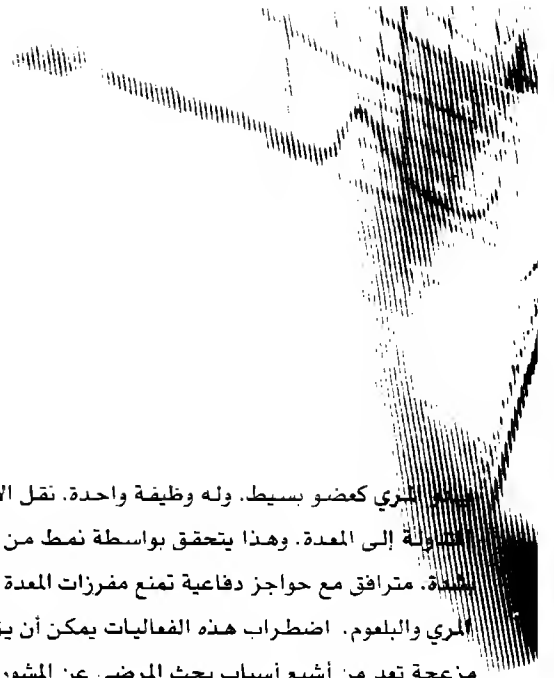
مثل الطبقي المحوري، المرنان يقدم صوراً مقطعية متعددة للبطن والحوض، هذه الصور تتولد باستخدام حقل مغناطيسي قوي لتوجيه أعداد صغيرة من النوى ضمن الجسم بطريقة منتجة للحظة مغناطيسية قابلة للقياس. لذلك المرنان يتجنب التعرض للأشعة، ولكن

### الفصل 33- الإجراءات التنظيرية و التصويرية 339

ونزف، ويصعب إظهاره بواسطة التنظير أو التصوير الشعاعي المعتاد. إن المادة  $^{99m}\text{Tc}$ -pertechnetate لها ميل شديد تجاه المخاطية المعدية ولذلك يتم استخدامها لإظهار وجود هذا التشوه الولادي.

يجرى الومضان قبل تصوير الأوعية وذلك لإثبات وجود نزف فعال قبل تعريض المريض إلى دراسة أكثر هجومية (باضعة) وأقل حساسية. إن الومضان باستخدام كريات الدم الحمراء الموسومة بالتكنيتيوم يمكن أن يستخدم أيضاً لتشخيص الأورام الوعائية الكبدية مع دقة تصل إلى 100٪ تقريباً.

ومضان المرارة باستخدام مستحضر اليمينوديأسيتيك أسيد الموسوم بالتكنيتيوم  $^{99m}\text{Tc}$  (IDA) هو أكثر دراسات الكبد المجرة من حيث الشيوع في الطب النووي. يلتقط التنظير المشع بواسطة الكبد، ثم يفرز إلى الصفراء، ويعبر عبر الشجرة الصفراوية إلى المرارة والعفج. إن فشل ارتسام المرارة خلال ومضان الكبد الصفراوي باستخدام IDA قد يشير لوجود التهاب مرارة حاد تالي لانسداد القناة المرارية بواسطة حصاة. رتج ميكل قد يسبب آلاماً بطنية



## أعراض الأمراض المريئية

**اللدغ (الحرقه):** وهو من أشيع أعراض أمراض المري، ويحدث عند 44% من الأمريكيين مرة واحدة على الأقل بالشهر. حوالي 10% من الأشخاص في الولايات المتحدة يعانون من اللدغ يومياً. غالباً ما يتم وصف هذا العرض على أنه الشعور بالحرقه في منطقة الشرسوف، وأن هذه الحرقه تصعد للأعلى باتجاه الصدر. غالباً ما يقوم المريض بتحريك يده للأعلى والأسفل ما بين الرهاى والزواوية القصية أثناء وصفه لهذا العرض. ولأن اللدغ من العلامات الأساسية للقلس المعدي المريئي، فإنه يميل للحدوث بعد الوجبات، أو عند استلقاء المريض، أو زيادة الضغط داخل البطن (الانحناء، الحمل). هناك أنواع معينة من الطعام مثل البهارات، الدهون، والشوكولاته تحدث أيضاً لللدغ. الأعراض غالباً ما تخف بشكل مؤقت بواسطة مضادات الحموضة. اللدغ قد يترافق مع قلس لسوائل مرة أو حامضة إلى القسم الخلفي من الحلق، أو مع إنتاج مفرط للعاب (وهذا ناجم عن منعكس مبهمي يحدث بسبب وجود الحمض بالمري).

**عسر البلع:** وهو الشعور بصعوبة البلع، حيث يقول المريض بأن اللقمة تعلق في حلقه أو أنها تمر ببطء نحو الأسفل. وعلى الرغم من أن المريض يشير إلى عنقه أو صدره لتحديد المكان الذي يشعر فيه بالفصه، إلا أن هذا التحديد يتماشى بشكل ضعيف مع مكان الانسداد الحقيقي. عسر البلع قد ينجم عن انسداد ميكانيكي للمري، التهاب في مخاطية المري، أو شذوذ في حركية المري.

**البلع المؤلم:** ويجب أن يفرق عن عسر البلع، لأنه يمكن أن يكون مفتاحاً هاماً لسببب اضطراب البلع. البلع المؤلم غالباً ما يترافق مع التهاب المري الإبتاني، أو قرحات المري الدوائية، وهو نادر الحدوث في حالات التهاب المري بسبب الحمض.

**الألم الصدري:** وهو قد يكون أيضاً علامة لأمراض المري. أشيع الأسباب هي القلس المعدي المريئي أو اضطراب حركية المري. ولسوء حظ الأطباء فإن أعراض الألم الصدري المريئي أو القلبي تتشابه فيما بينها وذلك بسبب المسارات العصبية المشاركة في نقل الإحساس بالألم من هذه الأعضاء. المظاهر الوصفية لحنق الصدر قد تحدث في الألم الصدري الناجم عن القلس بما في ذلك الانتشار إلى العنق والفسك. وتحسن الألم عند إعطاء النيترات (والتي تخفف حركية المري)، وظهور الأعراض عند الجهد. الألم الصدري الذي يوقظ المريض من النوم،

يتم المري كمضو بسيط، وله وظيفة واحدة. نقل الأطعمة والسوائل المتأولة إلى المعدة. وهذا يتحقق بواسطة نمط من الحركة متناسق وسلس. مترافق مع حواجز دفاعية تمنع مفرزات المعدة من الدخول إلى المري والبلعوم. اضطراب هذه الفعاليات يمكن أن يؤدي إلى أعراض مزعجة تعد من أشيع أسباب بحث المرضى عن المشورة الطبية.

## الوظيفة الطبيعية

### للمري

المري عبارة عن أنبوب عضلي مجوف مصمم ليقوم بنقل المواد المأكولة من الفم إلى المعدة بطريقة متناسقة. يتكون المري من عضلات مخططة (الثلاث العلوية) وعضلات ملساء (الثلاث السفليين). يوجد للمري معصرتين، العلوية تفتح لتسمح للقمة بالمرور إلى المري ثم تنغلق بسرعة لمنع ارتشاف هذه المواد إلى الرغامى. أما المعصرة المريئية السفلية تفتح عند بداية البلع وتبقى مفتوحة حتى مرور اللقمة إلى المعدة. ثم تنغلق لمنع حدوث قلس لمحتويات المعدة إلى المري.

إن عملية البلع تبدأ عندما يقوم اللسان بدفع اللقمة الممزوجة إلى البلعوم الفموي الخلفي. وخلال المرحلة التالية من البلع، تحدث عدة عمليات:

- يرتفع الحنك اللين للأعلى لإغلاق البلعوم الأنفي.
- تقوم الفلكة (لسان المزمار) بإغلاق الحنجرة، لمنع مرور الطعام إلى الرغامى.
- تسحب الحنجرة للأعلى لتسهيل فتح المري.
- ترتخي المعصرة المريئية العلوية.
- تبدأ المصبرات البلعومية بالانقباض لدفع اللقمة إلى المري.

متى ما دخلت اللقمة إلى المري، يتم دفعها للأسفل بواسطة سلسلة من التقلصات المتأغمة (حركة تمعجية أولية). حركية المري تتواسط بواسطة نواقل عصبية موضعية تتحرر من العصبونات المعوية. إن تقلص القطعة المريئية فوق اللقمة يحدث بواسطة الأستيل كولين، أما ارتخاء القطعة المريئية أسفل اللقمة فيتواسط بكل من أكسيد النيتريك والبيبتيد المعوي الفعال وعائياً VIP.

الصدري غير القلبي المنشأ (والتي تقلد أعراض الخناق) تعزى إلى داء القلس المعدي المريئي. إضافة لذلك هناك عدة أعراض مثل السعال المزمن، الربو، بحة الصوت، التهاب الحلق المزمن، والشعور بالغصة يمكن أن تكون ناجمة عن قلس معدي مريئي خفي.

### التشخيص

يتم تشخيص هذا الداء على الأغلب اعتماداً على الصورة السريرية عند مرضى لديهم أعراض وصفية. لا يعتبر التنظير الهضمي وسيلة حساسة لتشخيص هذا الداء لأن 15% فقط من مرضى القلس المعدي المريئي سوف يكون لديهم دلائل تنظيرية على وجود التهاب المري. مع ذلك، فإن التنظير الهضمي مفيد في التعرف على اختلالات هذا الداء، مثل القرحة المريئية، التضيق، ومري باريت، التصوير الشعاعي باستخدام الباريوم للقسم العلوي من الجهاز الهضمي قد يظهر وجود القلس للمادة الظليلة، ولكن هذه الصورة، أيضاً قليلة الحساسية كوسيلة تشخيصية لهذا الداء. في حال كان تشخيص هذا المرض موضع تساؤل (بسبب وجود أعراض لا وصفية أو وجود مرض آخر مرافق، فإن الاختبار التشخيصي المناسب هو اختبار PH الساتر ambulatory خلال 24 ساعة، حيث يدخل مسبار (بروب) أنفي معدي إلى المعدة، ويقوم محول (ترجام) transducer بمراقبة PH المري بشكل مستمر أثناء ممارسة المريض لروتين حياته المعتاد. الهجمات العرضية يتم تسجيلها في مذكرة ثم تقارن مع قيم PH المسجلة في نفس الوقت. وعلى الرغم من أن مراقبة PH هي أكثر الوسائل دقة لتشخيص داء القلس المعدي المريئي، فإنه لا يستخدم غالباً، لأن المعالجة التجريبية بمضادات الإفراز والتي تؤدي لزوال الأعراض تعتبر مشخصة، وغالباً ما تستخدم بدلاً من طريقة معايرة PH المكلفة والباضعة.

### المعالجة

يوجد العديد من الخيارات العلاجية لهذا الداء، ولقد تم تلخيصها في الجدول 34-1. تبدأ المعالجة بتعديل نمط الحياة مما يساهم في الإقلال من معدل حدوث القلس، هذه الإجراءات غالباً لا تتجح بشكل تام، ومعظم المرضى يحتاجون لإضافة المعالجة الدوائية حتى تخف أعراضهم. إن الفيزيولوجية المرضية المسؤولة عن حدوث هذا الداء هي بشكل أساسي الاضطراب في حركية المعصرة المريئية السفلية، ولكن العلاجات الحالية الموجهة لزيادة الحركية لم تحقق النجاح المأمول، بعض الأدوية مثل الميتوكلوبراميد استخدمت لمعالجة الداء القلبي المعدي المريئي، لكن بفعالية محدودة وأعراض جانبية هامة. لذلك فإن الركن الأساسية لمعالجة هذا الداء يعتمد على الأدوية المعدلة أو المثبطة للحمض، حيث تقوم بتعديل أو تثبيط إفراز الحمض من المعدة وتجعل المواد القلسية أقل تخريشاً لمخاطية المري. إن مضادات الحموضة مثل كربونات الكالسيوم، والمركبات الحاوية على الماغنسيوم، الألومنيوم تحقق تخفيف سريع ولكن مؤقت للأعراض. أما تخفيف الأعراض المستمر فيتحقق أفضل ما يمكن باستخدام حاصرات مستقبلات الهيستامين 2، ومثبطات مضخة البروتون. مضادات الحموضة وحاصرات مستقبلات الهيستامين 2 سواء لوحدهما أو بالمشراكة ما بينهما يحققان تخفيف عاجل وفعال للأعراض عند معظم المرضى الذي تتراوح أعراضهم ما بين الطفيفة إلى المتوسطة. أما مثبطات مضخة البروتون فتعتبر الأدوية الأكثر قوة في السيطرة على أعراض الداء

غير شائع في الأمراض القلبية الحقيقية. وبالتالي فهو يوجه نحو اضطرابات المري مثل الألم الذي يخف عند إعطاء مضادات الحموضة أو الألم الذي يستمر لعدة ساعات بدون أي أعراض مرافقة. سبب الألم الصدري المريئي المنشأ يعتقد غالباً أنه استجابة لتقلص المري، ولكن معظم المعلومات الحديثة تقترح أن القلس المعدي المريئي هو المسؤول عن معظم الحالات.

### داء القلس المعدي المريئي

هذا الداء يعتبر أشيع اضطرابات المري، حيث يحدث أعراضاً متقطعة من اللذع عند حوالي نصف السكان، وأعراضاً يومية عند 15% من سكان الولايات المتحدة. وهو مسؤول عن 10-12 بليون دولار تصرف سنوياً بشكل مباشر لعلاج، كما أن الأدوية المضادة للإفراز الحمضي المستخدمة لعلاج تعتبر أشيع الأدوية التي يتم وصفها في الولايات المتحدة.

### الإمراضية

يحدث داء القلس المعدي المريئي عندما تنسل مخاطية المري بواسطة المفرزات المعدية الحاوية على الحمض. في الحالة الطبيعية، توجد عدة آليات دفاعية للإقلال من تعرض المري للحمض. أهم هذه الآليات هي المعصرة المريئية السفلية والتي تبقى مغلقة ما بين البلعات، فتفصل بذلك ما بين الحيز المريئي والحيز المعدي. عند نسبة قليلة من المرضى تكون هذه المعصرة ضعيفة المقاومة، ولكن الشذوذ الأكثر مشاهدة عند هؤلاء المرضى هو زيادة في ارتخاءات المعصرة السفلية العابرة، هذه الارتخاءات العابرة تحدث عند جميع الأشخاص، ولكن عند مرضى داء القلس المعدي المريئي يكون تواتر هذا الارتخاءات أكبر بكثير، مما يؤدي لتعرض المري الزائد إلى الحمض، وجود الفتوق الفرجية يساهم باضطراب وظيفة المعصرة المريئية السفلية عن طريق إزالة هذه الفتوق للتأثير المقبض الإضافي لسويقة الحجاب الحاجز. لذلك تعتبر الفتوق الفرجية من المشاهدات الشائعة جداً عند هؤلاء المرضى، ومع ذلك قد يحدث كل من القلس المعدي المريئي والفتق الفرجي كل منهما بشكل منفصل عن الآخر. من العوامل الأخرى التي تساهم في حماية المري نذكر:

- إفراز البيكربونات في المري.
- حركية المري. موجود الحمض بالمري يحرض حدوث تقلصات (تدعى التمعجات الثانوية) تعمل على دفع المواد القلسية للأسفل، إن مرضى الاضطرابات الحركية لا يستطيعون دفع المواد القلسية للمعدة، مما يزيد من تعرض المري للحمض وظهور أعراض داء القلس المعدي المريئي.
- اللعاب. البيكربونات الموجودة باللعاب تساعد على تعديل الحمض القالسي. لذلك فإن مرضى تآذر الجفاف Sicca، لديهم معدل عالي لحدوث أعراض داء القلس المعدي المريئي.

### المظاهر السريرية.

يعتبر اللذع العرض الرئيسي في داء القلس المعدي المريئي، وفي حال وجوده، يتم تشخيص هذا الداء بسهولة. الشكوى من قلس مواد مرة الطعم أو ماء حامض تزيد من دقة التشخيص. ولكن هذه الأعراض ليست موجودة دائماً. في بعض الحالات، تظهر أعراض غير وصفية عند المرضى دون وجود قصة إصابة باللذع. معظم حالات الألم

المرضى المجري لهم تنظير هضمي بسبب أعراض داء قلبي معدي مريثي مزمن. تغيرات باريت قد تكون موضعية في منطقة الوصل المريثي المعدي أو قد تمتد لعدة سنتيمترات للأعلى. الأهمية السريرية لهذه الحالة تعتمد على احتمال حدوث تغيرات تشوية فيها وبالتالي حدوث السرطان الغدية. إن خطورة حدوث السرطان في مري باريت تقدر بـ 40-100 ضعف مقارنة مع المري الطبيعي مع خطورة حدوث سرطان بمقدار 0.5% لكن مريض بالسنة. إن كلاً من المعالجة المثبطة أو طي قعر المعدة غير قادرين على تحقيق تراجع في مري باريت. في الوقت الحاضر يوصى بالمراقبة التنظيرية لكل مريض مري باريت. حيث يجري التنظير مرة كل سنتين. ويتم أخذ خزعات من مناطق المخاطية غير الطبيعية. إذا كانت نتائج الخزعة درجة منخفضة من عسر التصنع فإنه يتم زيادة تواتر إجراء التنظير. أما في حال وجود تغيرات عسر تصنع عالية الدرجة وتم تأكيدها من طبيب تشريح مرضى آخر. فإن خطورة حدوث سرطان غدية لاحقاً تصبح أكثر من 25% ولابد من وضع الاستئصال الجراحي بالحسبان.

### عسر البلع

يبدأ تقييم المريض الذي يشكو من صعوبة بلع بالتمييز ما بين أعراض البلعوم الفموي والأمراض الحقيقية بالمري. عسر البلع الناجم عن البلعوم الفموي هو اضطراب في بدء عملية البلع ناجم عن مرض عصبي أو عضلي المنشأ. بما في ذلك، داء باركنسون، الفالج، التصلب المتعدد، الوهن العضلي الخيم، والتصلب الجانبي الضموري. مرضى عسر البلع البلعومي قد يشكون من عدم القدرة على تحريك اللقمة إلى القسم الخلفي من الفم، ويلاحظون تجمع الطعام في الخدين بعد البلع. حدوث السعال أو التقشع أثناء تناول الطعام قد يشير لحدوث استئصال للطعام. والقلس الأنفي يعد علامة تقليدية لعسر البلع الناجم عن البلعوم الفموي بسبب نقص التماسق للحنك اللين الذي يفشل بإغلاق البلعوم الأنفي أثناء البلع. معالجة عسر البلع الناجم عن البلعوم الفموي تتكون مع معالجة السبب المستبطن (إذا أمكن). مع معالجة مكثفة للكلام والبلع، حيث تقوم بتعليم المريض عدة تقنيات لتحسين وظيفة البلع لديه.

إما إذا كان عسر البلع مريثي المنشأ، فإن الخطوة التالية هي التفريق ما بين الانسداد الميكانيكي للمري والاضطرابات في حركية المري. المريض الذي لديه اضطراب بحركية المري غالباً ما يصف عسر البلع لديه بأنه يحدث للأطعمة الصلبة والسوائل، بينما مريض الانسداد يحدث لديه عسر بلع مترقي للأطعمة الصلبة حتى المراحل النهائية من الانسداد عندما يصبح المري متضيّقاً بشدة وعندها يحدث عسر بلع للسوائل أيضاً. من الملامح التشخيصية الهامة عند مرضى عسر البلع للمواد الصلبة هي: هل عسر البلع متقطع أم مترقي. عسر البلع المتقطع يشير إلى وجود حلقة مريثية أو وثرة، بينما عسر البلع المترقي فعلى الأغلب أنه ينجم عن تضيق أو آفة كتلية. التصوير باستخدام الباريوم مفيد في إظهار الآفات السادة للمري. رغم أن التنظير سوف يكون ضرورياً من أجل أخذ الخزعات واحتمال إجراء التوسيع. العديد من أطباء الهضمية يفضلون إجراء تنظير هضمي علوي لتقييم عسر البلع وذلك لتجنب إجراء العديد من الاستقصاءات.

الجدول 34-1 معالجة الداء القلبي المعدي المريثي.

|  |
|--|
| الوسائل البسيطة (نمط الحياة)   |
| - رفع رأس السرير   |
| - تجنب الأطعمة والسوائل قبل النوم بـ 2-3 ساعات   |
| - تجنب الأطعمة الدهنية والغنية بالبروتينات.  |
| - تجنب التدخين، الكحول.  |
| - إنقاص الوزن  |
| - السوائل المصادة للحموضة (هيدروكسيد الألومنيوم، شيدروكسيد الماغنسيوم) 30 مل بعد 30 دقيقة من الطعام وقبل النوم |
| الأعراض المستمرة   |
| - ندفون التهاب مري   |
| - مضاد الحموضة حمض الجليك (10 مل بعد الطعام بـ 30 دقيقة وقبل النوم)  |
| - إنيثونثيواميد (10 مل - 4 مرات باليوم)  |
| - أو السيزاميد (10 مل - 4 مرات باليوم)   |
| - حاصرات مستقبلات H2   |
| - السيميديدين 400 ملغ مرتين يومياً   |
| - الرايتيدين 150 ملغ مرتين يومياً  |
| - الفاموتيدين 20 ملغ مرتين يومياً  |
| - اليزاتيدين 150 ملغ مرتين يومياً  |
| - مع التهاب معوي   |
| - حاصرات مستقبلات H2 جرعة معادة أو مضاعفة حسب شدة الأعراض  |
| - حاصرات مستقبلات H2 مع الميتوكلوراميد   |
| - مضادات مصبغة التروبيون   |
| - الأوميزازول 20 ملغ صباحاً  |
| - اللانسوبرازول، 30 ملغ صباحاً   |
| - جراحة مضادة للقلس  |

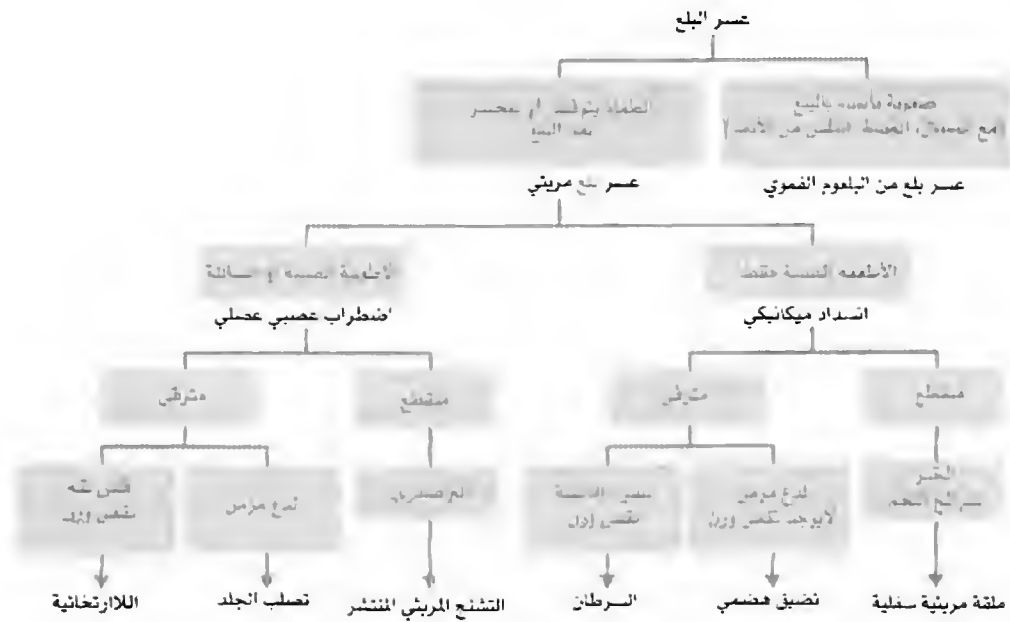
القلبي المعدي المريثي عند أكثر من 85% من المرضى وذلك بواسطة جرعة واحدة أو اثنين يومياً. مع ذلك فإن بدء التأثير لهذه الأدوية يكون متأخراً، ويجب أن تغطي هذه الأدوية صباحاً قبل الوجبة الأولى (وساعة قبل العشاء في حال إعطائها على جرعتين). لذلك، فهي أكثر فعالية عند استخدامها بفرض العلاج والوقاية عند مرضى الداء القلبي المعدي المريثي ذوي الأعراض المتوسطة إلى الشديدة.

### عقائيل داء القلبي المعدي المريثي

الاختلالات الشائعة تتضمن التهاب المري، التقرح، وتضيق المري. التضيق يتظاهر بشكل وصفي على شكل عسر بلع مترقي للأطعمة الصلبة، وغالباً ما يحتاج لتوسيع بالتنظير لتخفيف الانسداد. يليه معالجة مكثفة مضادة للإفراز لمنع النكس.

### مري باريت

وهو حالة يحدث فيها حوّل للمخاطية الشائكة للمري بحيث تصبح ظهارية عمودية مع خصائص مشابهة لمخاطية الأمعاء (خلايا goblet و خلايا paneth). هذه الظهارية المعوية الخاصة يبدو أنها تحدث كنتيجة للتعرض طويل الأمد للحمض، وهي تشاهد عند 5-15% من



الشكل 34-1. التشخيص التفريقي لعسرة البلع.

إجراء تنظير هضمي علوي لنفي وجود آفة سادة في أسفل المري أو فؤاد المعدة. والذي قد يقلد أعراض الارتخائية. التصوير الشعاعي باللقمة الباريئية عند هؤلاء المرضى يظهر النموذج الوصفي لهذه الآفة كما هو موضح في الشكل 34-3. حيث يشاهد مري متوسع بشدة يستدق بالأسفل على شكل منقار الطائر مما يقترح بشدة تشخيص

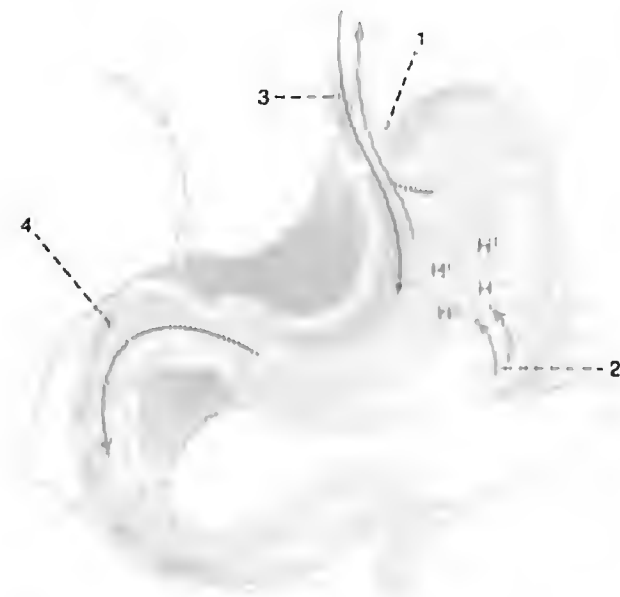
إذا فشلت الدراسة الشعاعية أو التنظير في إظهار آفة سادة. يجب تقييم حركية المري عن طريق قياس ضغط المري. وهو إجراء يتم عن طريق وضع أنبوب أنفي معدي يحوي محول (ترجام) للضغط يتوضع في المري. ويقوم بتسجيل ضغط المري أثناء البلع. وهذا يسمح بتشخيص اضطرابات الحركية مثل الارتخائية (الأكالازيا). التشنج المريئي المنتشر. وغيرها من اضطرابات الحركية اللاانوعية. الشكل 34-3 يحوي مخططاً يبين طريقة تدبير مرضى عسر البلع.

### اضطرابات حركية المري.

العديد من المرضى المصابين باضطرابات في حركية المري لديهم اضطراب غير نوعي لا يمكن تحديده بشكل حاسم. مع ذلك يوجد 3 أنواع شائعة من اضطراب حركية المري وهي: تصلب الجلد. التشنج المريئي المنتشر. والارتخائية (الأكالازيا). خصائص هذه الأمراض الثلاثة ثم تلخيصها في الجدول 34-2.

### الارتخائية (Achalasia)

هذا الاضطراب النادر في حركية المري يتصف بوجود معصرة مريئية سفلية متقلصة تفشل بالارتخاء بشكل مناسب أثناء البلع. مع مري متوسع فاقد للحركية. هذا الاضطراب ينجم عن تنكس في عصبونات ضفيرة myenteric في المري وفي نوى المبهمة المغذية للمري. مريض الارتخائية يتظاهر بشكل وصفي بعسر بلع متروقي مع نقص وزن. كذلك يعاني بشكل شائع من الألم الصدري وقلس للطعام غير المهضوم. يتم التشخيص عن طريق قياس ضغط المري. الذي يظهر وجود معصرة مريئية متقلصة بإحكام وتفشل بالارتخاء أثناء البلع. مع ضعف شديد أو غياب للحركات التمعجية في جسم المري. يستطع

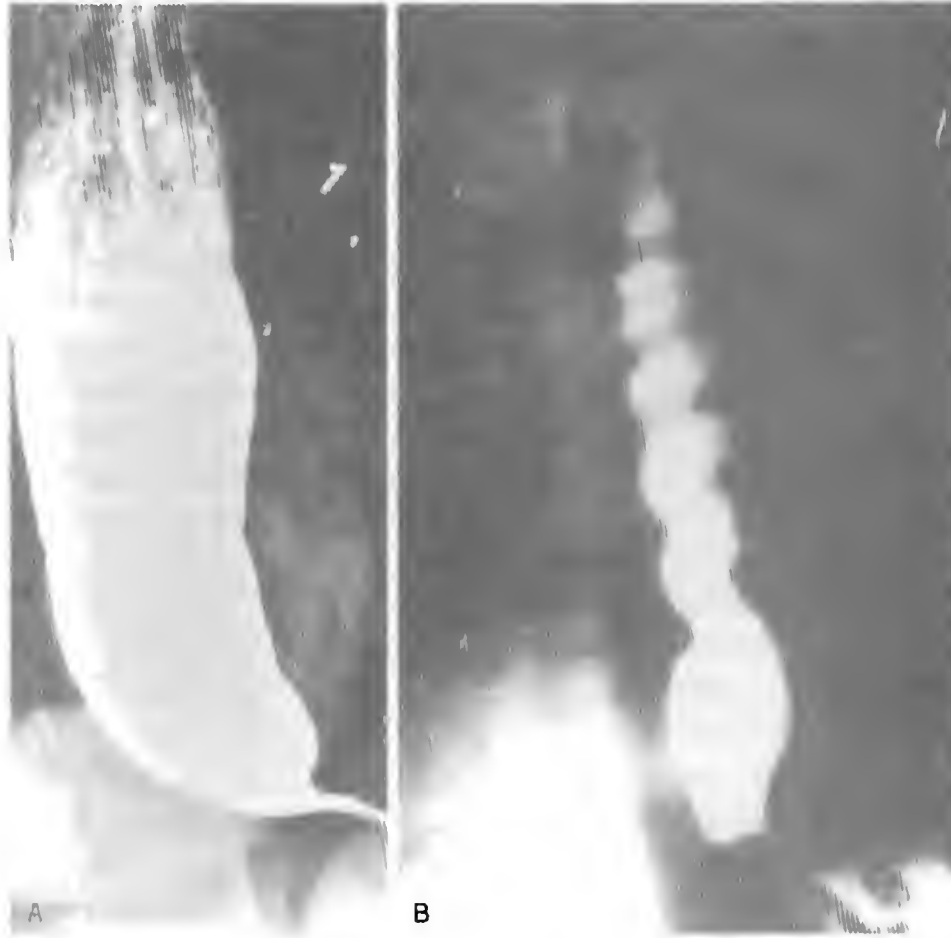


الشكل 34-2 الأمراض في الداء القلبي المعدي المريئي. (1) تأذي المعصرة المريئية السفلية - ضغط منخفض أو ارتخاء، عابر متكرر للمعصرة المريئية السفلية. (2) فرط إفراز الحمض. (3) نقص إزالة الحمض الناجم عن اضطراب الحركات التمعجية بالمري أو نقص إنتاج اللعاب. (4) تأخر الإفراز المعدي أو القلس المفجعي المعدي للأحماض الصفراوية والخمائر البنكرياسية.



الجدول 34-2. الاضطرابات الحركية للمري.

| الأعراض            | اللاارتخائية                             | تصلب الجلد                                 | التشنج المريئي المنتشر                                 |
|--------------------|--|--|--|
| عسر بلع            | قلس لمواد غير حامضية                     | داء قلس معدي مريئي                         | آلم صدري حلقه القص (مُصابه للحناق)                     |
| المظهر الشعاعي     | مري متوسع، مملوء بالسوائل                | مري فاقد للحركات التمعجية                  | عسر بلع مع ألم   |
|                    | تضييق على شكل منقار الطائر بالأسفل       | قلس حر                                     | تقلصات متزامنة غير متناسقة                             |
|                    |  | تضييق هضمي                                 |  |
| موجودات قياس الضغط | ضغط عالي أثناء الراحة                    | ضغط منخفض أثناء الراحة                     | ضغط طبيعي  |
| . المعصرة السفلية  | ارتخاء غير كامل أو غير طبيعي أثناء البلع |  |  |
| . جسم المري        | بعد البلع تقلصات متزامنة، منخفضة المدى   | تقلصات تمعجية منخفضة المدى و غياب التقلصات | بعض الحركات التمعجية                                   |
|                    |  |  | تقلصات غير تمعجية متزامنة ومفتشرة وأحياناً عالية المدى |



الشكل 34-3. المظاهر الشعاعية لمرض اللاارتخائية. A: التشنج المريئي المنتشر. B: في اللاارتخائية جسم المري متوسع وينتهي بالأسفل بتضييق على شكل منقار الديك. أما في التشنج المريئي المنتشر فتشاهد عدة تقلصات متزامنة في المري.

### التشنج المريئي المنتشر.

هذا الاضطراب في حركية المري عادة ما يتظاهر بهجمات من الألم الصدري وعسر البلع المتقطع لكل من الأطعمة الصلبة والسوائل. قياس ضغوط المري يظهر وجود تقلصات غير تمعجية. غير متناسقة ذات مدى طبيعي أو زائد. هذا الاضطراب صعب المعالجة. لأن العلاج

اللاارتخائية، ولكنه لا يلقي الحاجة لإجراء التطهير وقياس ضغط المري (الشكل 34-3). المعالجة توجه لفتح المعصرة المريئية السفلية المتقلصة إما بواسطة التوسيع بالبالون. أو جراحياً عن طريق بضع العضلة. يمكن حقن الديفان البوتولينيني أيضاً لإرخاء المعصرة المريئية السفلية. ولكن التحسن عادة ما يكون عابراً ودائماً هناك حاجة لإعادة المعالجة.

طريق الفم فعالة جداً بشكل عام. فيروس الحلا البسيط يحدث عدة قرحات بالمرى ويتظاهر سريرياً بألم شديد أثناء البلع. ويعتبر الاسيكلوفير العلاج المختار لهذه الحالة. الحمى مضخمة الخلايا (CMV) تسبب أيضاً تقرحات بالمرى وبلع مؤلم. التطير يظهر عادة قرحة كبيرة مفردة في القسم البعيد من المرى. والخزعة غالباً ما تكشف اشتغال inclusion فيروسى مما يؤكد التشخيص. كلاً من الجانسيكلوفير والفوسكارنت فعال في معالجة التهاب المرى بهذه الحمى. الإبتان بفيروس HIV يترافق مع تقرحات بالمرى وبلع مؤلم.

### التهاب المرى الدوائى.

توجد عدة أدوية قادرة على إحداث تقرحات بالمرى وذلك في حال بقاءها على تماس مع مخاطية المرى لفترة طويلة. أشيع هذه الأدوية التتراسيكلين، محضرات البوتاسيوم، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. سلفات الحديد والباي فوسفونات اليندرونات. المريض يذكر وجود ألم بالشرسوف. ينتشر في بعض الأحيان نحو الظهر. مع عسر بلع وبلع مؤلم. المعالجة توجه نحو الأعراض مع المستحضرات الموضعية التأثير مثل الليدوكائين اللزج الذي قد يكون مفيداً في تخفيف الأعراض. الوقاية من التهاب المرى الدوائى تتحقق عن طريق التأكد من أن المريض يشرب كمية كافية من الماء (>120مل) عند تناول هذه الأدوية عن طريق الفم. كذلك ينصح المرضى بعدم الاستلقاء مباشرة بعد تناول الدواء.

بالأدوية مثل النيترات وحاصرات قنوات الكلس غالباً ما يبدي فعالية محدودة. أما التوسيع بالبالون للمرى أو الجراحة عن طريق إجراء بضع للمضلية فإنهما يترافقان مع التحسن عند نسبة قليلة من المرضى.

## الاضطرابات المريئية الأخرى.

### الحلقات والوترات المريئية

حلقات المرى (تدعى أيضاً حلقات تشاتزكي أو حلقات B) هي حلقات من النسيج الليفي تحدث في القسم السفلي من المرى وتسبب عسر بلع متقطع للمواد الصلبة. بشكل تقليدي، المريض يشكو من عسر بلع عندما يتناول قطع كبيرة من اللحم أو الخبز (لذلك سميت تناذر شريحة اللحم المنزلية). ما بين هجمات عسر البلع، يذكر المريض وجود بلع طبيعى وبدون أي أعراض مرافقة. أثناء التطير الهضمي العلوي، تكون الحلقات مرئية في القسم السفلي من المرى. وقد تكون جزئية أو كاملة المحيط. المعالجة بالتوسيع باستخدام البالون أو الشمعات تكون فعالة في تخفيف الأعراض. وبعض المرضى يحتاجون لإعادة التوسيع حتى يبقوا خاليين من الأعراض. أما وترات المرى فهي مشابهة للحلقات ولكنها تميل للحدوث في القسم القريب من المرى. لقد ذكر وجود ترافق ما بين وتره المرى وفقر الدم بعوز الحديد (تدعى أيضاً متلازمة بلومر. فنسون، أو متلازمة باترسون. كيلي).

### أخماج المرى

قد يصاب المرى بالأخماج. ولكن هذا الأمر غير شائع عند الأشخاص ذوي المناعة الطبيعية. ومع ذلك، تعتبر هذه الأخماج، مصدر أساسي للإمراضية عند المرضى المثبطين مناعياً. مثل مرضى زرع الأعضاء، والمرضى المصابين بفيروس فقد المناعة المكتسبة (HIV)، والمرضى المعالجين بالستيروئيدات. يتظاهر خمج المرى بكل من عسر البلع والبلع المؤلم، والأخير يكون هو العرض المسيطر. التهاب المرى بالمبيضات غالباً ما يترافق مع سلاق بالفم، ويميل للتظاهر بعسرة بلع مع ألم بسيط أثناء البلع. وله مظاهر وصفية أثناء تطير المرى، خزعات المرى تظهر وجود خيطان فطرية. المعالجة بالفلوكونازول عن

# أمراض المعدة والعفج



عبارة عن تشارك ما بين طبقة داخلية مائلة وطبقة متوسطة دائرية وطبقة خارجية طولانية من العضلات المساء. المصلية طبقة رقيقة شفافة عبارة عن تمادي للبريتوان الحشوي، وتشكل الطبقة الأخيرة الخارجية لجدار المعدة، التعصيب الذاتي للمعدة يأتي من الجهاز العصبي الودي والجهاز العصبي نظير الودي. الجذع الأمامي والخلفي للمبهم يعطي المعدة التعصيب النظير الودي، بينما الضفيرة الزلاقية والتي تعطي فروعاً تسير مع تفرعات الأعوية تعطي التعصيب الودي للمعدة.

سطح مخاطية المعدة يتكون من طبقة وحيدة من الخلايا الظهارية العمودية الحاوية على المخاط. السطح المغطى يحدث فيه انغلاف للوحدات Pits المعدية، والتي تعمل كممر يصل ما بين غدد المعدة ولعة المعدة. إن غدد المعدة في المناطق المختلفة من المعدة تغطي بأنواع مختلفة من الخلايا المتخصصة. المنطقة المفرزة للحمض في المعدة تشاهد في القاع والجسم. حيث توجد فيها الغدد المعدية الحاوية على الخلايا الجدارية المميزة والتي تفرز كلاً من الحمض والعامل الداخلي. هذه الغدد تحوي أيضاً الخلايا الرئيسية الغنية بمولد الأنظيم zymogen، والتي تقوم بتصنيع الببسينوجين. والخلايا الصماوية المعوية المحبة للكرومافين والتي تقوم بإفراز الهيستامين. غدد الفار لديها خلايا صماوية مختلفة، تتضمن الخلايا G المفرزة للغاسترين والخلايا D المفرزة للسوماتوستاتين.

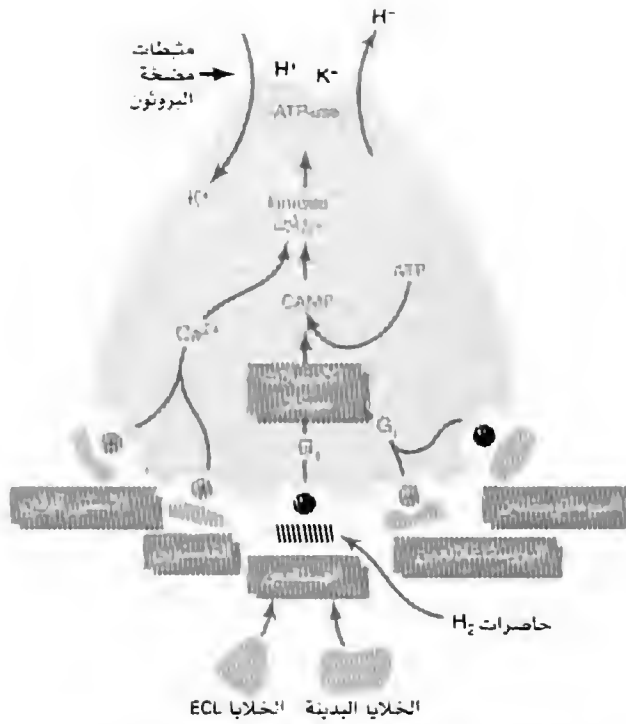
العفج. وهو القسم القريب من الأمعاء الدقيقة، يشكل عروة على شكل C حول رأس البنكرياس ويتمادي مع البواب في الأعلى ومع الصائم في الأسفل. (الشكل 35-1). يقسم العفج إلى 4 قطع. القطعة الأولى من العفج تدعى البصلة العفجية وهي تتصف بسطح لمي أملس عديم الملامح. أما باقي أقسام العفج فتحوي طيات دائرية مميزة تدعى الثنيات الحلقية، وهي تزيد مساحة السطح المتوافر للهضم. جدار العفج، مثل المعدة، يتكون من عدة طبقات، وهي: المخاطية. تحت المخاطية. العضلية. المصلية. مخاطية العفج مغطاة بخلايا عمودية تشكل الزغابات المحاطة بجريبات crypts ليبركوفن lieberkuhn. أما تحت المخاطية فتحوي غدد برنر التي تنتج المفرزات الغنية بالبيكربونات والمسؤولة عن معادلة الحمض. تعصيب العفج مشابه لتعصيب المعدة.

المعدة، والتي هي توسع على شكل L في السبيل الهضمي. تعمل كخزان للأغذية المتأولة حديثاً وتقوم ببدء عملية الهضم. وبسبب قدرتها التخزينية الكبيرة (1.5-2 لتر عند البالغين). فإن المعدة تسمح بالتغذية المتقطعة. ومتى ما صغر حجم الأغذية الصلبة الموجودة بالمعدة لتلائم مع الحيز الأصغر مساحة وهو العفج، فإن محتويات المعدة تنطلق باتجاه العفج عبر البواب بعملية واقعة تحت السيطرة. هذا الفصل سيركز على تشريح وفيزيولوجية المعدة والعفج إضافة إلى أشيع الأمراض التي تصيب هذين العضوين.

## تشريح المعدة والعفج.

المعدة هي عضو متمادي مع المري بالأعلى. ومع العفج بالأسفل. وهي بنية عضلية لمساء، دائرية، المعصرة المريئية السفلية تتوضع في النهاية السفلية للمري، وتشكل منطقة ضغط عالي. والتي في الحالات الطبيعية تمنع محتويات المعدة من القلس إلى المري. وبشكل مشابه، المعصرة البوابية وهي القسم الأكثر سفلية من المعدة، تلعب دوراً هاماً في سحق trituration الأطعمة الصلبة جزئياً وتكفل مرور الطعام نحو العفج، وتمنع حدوث القلس العفجي المعدي. تقسم المعدة إلى 4 مناطق (الشكل 35-1) الفؤاد. وهو منطقة محددة بشكل ضعيف انتقالية من منطقة الوصل المعدي المريئي إلى قعر المعدة. أما قعر المعدة فله شكل مشابه للقبعة يبرز للأعلى فوق مستوى الفؤاد وهو القسم الأكثر علوية من المعدة ويقع على تماس مع قبة الحجاب اليسرى والطحال. أما جسم المعدة فيقع مباشرة أسفل وبشكل مستمر مع القاع. وهو أكبر أقسام المعدة، ويتصف بوجود طيات طولانية تدعى الفضون rugae المعدية. الفار يمتد من الثلمة الزاوية. وهي منطقة ثابتة حادة تفيد كنقطة علام لنهاية جسم المعدة. إلى البواب، أو القناة البوابية، وهي بنية أنبوبية تصل ما بين المعدة والعفج.

الطبقة الداخلية من المعدة هي المخاطية، وتتكون من طبقة ظهارية عمودية. أما تحت المخاطية والتي تقع مباشرة أسفل المخاطية فهي تشكل هيكل كثيف من الأنسجة الضامة يحوي الخلايا اللمفاوية، البلازمية. والشريينات، الوريدات، والأقنية اللمفية. والصفائر العصبية myenteric. الطبقة النسيجية الثالثة تدعى العضلية الخاصة، وهي

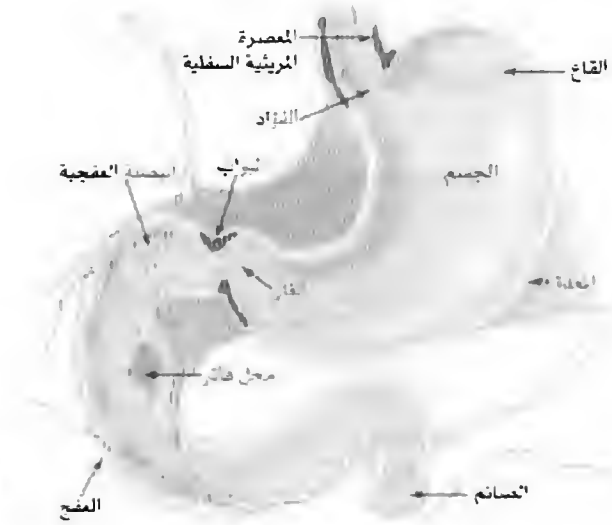


الشكل 35-1. المناطق التشريحية للمعدة والعفج.

## مفرزات المخاطية المعدية العفجية والعوامل الواقية

الشكل 35-2. رسم توضيحي لإفراز الحمض من الخلايا الجدارية. كل ناقل له مستقبل نوعي يتوضع على السطح الخارجي للخلايا الجدارية. تحريض هذه المستقبلات يؤدي لتفعيل جهاز الرسول الثاني داخل الخلية. الاستيل كولين والفاسترین يحرضان تراكم الكلس داخل الخلوي. بينما الهستامين يجعل البروتون المحرض G يقوم بتنشيط الأدينيلات سيكلاز والتي بدورها تولد cAMP. هذا الرسول داخل الخلوي يقوم بتنشيط البروتون كيناز. والذي ينشط بدوره مضخة البروتون ( $H^+K^+ATPase$ ) والتي تتوضع على السطح القمي للخلايا الجدارية والتي تقوم بإفراز شوارد الهيدروجين بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم. البروستاغلاندين والسوماتوستاتين يشيطان وظيفة الخلايا الجدارية عن طريق الارتباط مع المستقبلات التي تعمل عبر البروتين G المثبط (Gi) لتنشيط الأدينيلات سيكلاز. الأسهم الطويلة تشير إلى مواقع عمل الأدوية المختلفة التي تثبط الإفراز الحمضي. HCL: الخلايا الصماوية المعوية المحبة للكرومافين.

إنتاجه بواسطة الخلايا D الموجودة في جسم وقعر المعدة. ويقوم بتنشيط تحرر الفاسترين من الخلايا G. وقد يقلل أيضاً من إفراز الحمض من الخلايا الجدارية وتحرر الهستامين من الخلايا الصماوية المحبة للكرومافين. الحمض ضروري لتحويل مولد الببسين المفرز من الخلايا المعدية الرئيسة إلى الببسين. وهي خميرة حالة للبروتين تكون غير فعالة عندما تكون قيم  $pH < 4$ . الخلايا الجدارية تفرز أيضاً العامل الداخلي وهو عبارة عن غليكوبروتين يرتبط مع فيتامين B12 المتناول ليسمح بامتصاصه في القسم النهائي من الدقاق. توجد عدة آليات تقوم بدور واقٍ للمخاطية المعدية. المخاط والبيكربونات. العوامل الدافعية ما قبل الظهارية، بشكلان الخط الأول للدفاع عن المخاطية، المخاط يشكل طبقة ثابتة تمنع الانتشار الرجاء لشوارد الهيدروجين وتزلق المخاطية ويحمي من الأذيات الميكانيكية. ويحافظ على مدروج  $pH$  واضح ما بين لمة المعدة وسطح الخلايا الظهارية. العوامل الدافعية الداخلية للظهارية، مثل الهجرة والتكاثر. تؤدي إلى إعادة تجديد سريعة ومستمرة للمخاطية



على الرغم من أن حمض كلور الماء (HCL) هو المفرز المعدي الأساسي، فإن المعدة تفرز أيضاً الماء، الشوارد ( $H^+$ ,  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Cl^-$ ,  $HCO_3^-$ ), الخمائر (الببسين والليباز المعدي)، الجليكوبروتينات (العامل الداخلي، والمخاطين) لتساهم في العديد من الوظائف الفيزيولوجية. إن هضم البروتينات والشحوم الثلاثية وعملية الامتصاص المركبة لفيتامين B12 كلها تبدأ في لمة المعدة. الحمض المعدي يقي أيضاً من حدوث استعمار جرثومي في الأمعاء ومن الإنتانات الجهازية. المعدة عند الإنسان الطبيعي تحوي 1 بليون تقريباً من الخلايا الجدارية التي تقوم بإفراز شوارد الهيدروجين إلى لمة المعدة. وذلك استجابة لمحفزات فيزيولوجية متعددة. توجد الخلايا الجدارية ضمن الغدد المعدية في منطقة الجسم والقاع، وهي تتعرض لإفراز شوارد الهيدروجين بواسطة 3 مسارات مختلفة: صماوي، نظير صماوي وعصبي (الشكل 35-2). المسار العصبي يشمل تحرر الاستيل كولين من المبهم، الاستيل كولين يقوم بتحريض إنتاج شوارد الهيدروجين من الخلايا الجدارية بواسطة مستقبلات موسكارينية  $M_3$ . أما المسار نظير الصماوي فيتم عن طريق تحرر الهستامين من الخلايا البدنية والخلايا الصماوية المعوية المحبة للكرومافين الموجودة في المعدة. الهستامين يرتبط مع مستقبلات  $H_2$  النوعية في الخلايا الجدارية فينشيط الأدينيلات سيكلاز والتي بدورها تؤدي لزيادة مستوى cAMP وبالتالي زيادة إنتاج شوارد الهيدروجين. أما المسار الصماوي فيتشكل عن طريق تحرر الفاسترين من خلايا G في البواب. هذا الفاسترين يقوم بتحريض إنتاج شوارد الهيدروجين بشكل مباشر من الخلايا الجدارية وبشكل غير مباشر عن طريق تحريض إفراز الهستامين من الخلايا المحبة للكرومافين. مضخة البروتون (خميرة  $H^+K^+ATPase$ ) والمتوضعة على السطح القمي للخلايا الجدارية تعتبر الخطوة النهائية لإفراز الحمض. عروة التلقيح الرجاء السليبي تسيطر على كل من تحرر الفاسترين وإفراز الحمض. مما يمنع فرط الإفراز الحمضي ما بعد الطعام. السوماتوستاتين يتم

البواب. أما الجزئيات الأكبر فتدفع بالقوة بشكل متكرر وتعاد إلى القسم البعيد من المعدة بواسطة مخرج المعدة المسدود وذلك حتى تستطيع القوى الجازة السائلة والهضم الكيماوي سحنها.

## التهاب المعدة

### التظاهرات السريرية

التهاب المعدة هو التهاب غير نوعي لسطح المخاطية المعدية. سريرياً، أشيع 3 أسباب لحدوث التهاب المعدة هي: الهليكوباكتر البوابية، الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية (NSAID)، وتغيرات المخاطية المتعلقة بالشدة.

### الهليكوباكتر البوابية

وهي عصيات منحنية، مسوطة، سلبية الغرام، تشاهد فقط في ظهارية المعدة أو الظهارية الحؤولية المعدية. وهي أكثر الأخماج الجرثومية شيوعاً في العالم، حيث يقدر أن نصف عدد السكان في العالم أصيبوا بهذا الخمج. هذه الجرثومة تسبب بشكل واضح التهاب معدة نسيجي، وتشاهد عند 50-95% من مرضى القرحة المعدية العفجية. ومع ذلك، فقط عدد قليل من مرضى التهاب المعدة بهذه الجرثومة يحدث لديهم داء هضمي قرحي أو سرطان معدة. في الدول الغربية، توجد علاقة واضحة ما بين السن وانتشار المرض عند الأشخاص الطبيعيين، حيث ترتفع نسبة الإصابة من 10% عند الأشخاص الأصغر من 30 سنة، إلى 60% عند الأشخاص الأكبر من 60 سنة، وطريق الانتقال يبدو أنه عن طريق براز. فم. التحسن الحاصل في وسائل الصرف الصحي ومعايير الحياة، أدى إلى انخفاض في معدل الخمج، إن تشكل المستعمرات الجرثومية للهليكوباكتر أكثر شيوعاً عند الأشخاص ذوي المكانية الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة، في الدول النامية، الخمج شائع بكثرة. وأكثر من 80% من السكان الأكبر من 20 سنة مصابين بالخمج. الخمج بالهليكوباكتر البوابية يمتد مدى الحياة بشكل وصفي ما لم تعطى المعالجة المضادة للجراثيم.

الهليكوباكتر البوابية تقيم في طبقة المخاط المغطية للظهارية المعدية. وهي تمتاز بأنها عضوية غير غازية. العوامل الهامة المتعلقة بقدرة هذه الجرثومة على الاستيطان في المعدة تتضمن حركيتها، إنتاجها لليورياز، والالتصاق الجرثومي. الأمونيا الناجمة عن البولة بواسطة اليورياز المفرز من هذه الجرثومة. تقوم بمعادلة الحمض مما يؤمن وسط نموذجي تستطيع العيش فيه. كما أنها تملك القدرة على الارتباط بشكل نوعي مع ظهارية المعدة. وهذا يحميها من الانطراح أثناء عمليات التجدد الخلوي وإفراز المخاط أو أثناء حركة المعدة. كما أنها يمكن أن تحدث أذية بالأنسجة. إن إنتاج الدهن عديد السكريات، العوامل المنشطة للكريات البيض، وبروتينات CagA، VacA يترافق مع التأثيرات السمية. التهاب، وتحريض السيبتوكين، الاستيطان يسبب التهاب حاد ومزمن يتكون من العدلات، الخلايا البلازمية، خلايا T، وبالبعات مترافقة مع درجات متفاوتة من الأذية للخلايا الظهارية، وكل ذلك يتراجع بعد المعالجة.

وتكفل استمرارية المخاطية وتمازج الاتصالات المحكمة ما بين الخلايا. أما العوامل الدفاعية تحت الظهارية، مثل الجريان الدموي الكافي للمخاطية، تشكل خط الدفاع الثاني وتلعب دوراً أساسياً في الحفاظ على بيئة ذات قيم PH طبيعية وبالتالي تضمن سلامة المخاطية المعدية العفجية.

## الفيزيولوجية الحركية

### للمعدة والعفج

اعتماداً على الخصائص الفيزيولوجية والوظيفية للمعدة، يمكن تقسيمها إلى قسمين وظيفيين، القسم القريب من المعدة (القاع والثلاث القريب من الجسم) والذي يعمل كخزان للأطعمة المتأولة حديثاً، بينما القسم البعيد من المعدة يقوم بطحن ومزج وغرلة الجزئيات الطعامية. العضلات المساء للقسم القريب من المعدة لها تقلصات وصفية تسمح للمعدة بالتلائم، حيث يرتخي القاع كاستجابة للطعام والماء القادم، مع زيادة طفيفة بالضغط داخل المعدة. وهذه الخاصية الفريدة تفقد بعد عمليات قطع المبهم الجذعي أو القسمي، وعلى النقيض من ذلك، فإن القسم البعيد من المعدة يحدث تقلصات عالية المدى تنشأ من ناظم خطا موجود عند القسم المتوسط للانحناء الكبير للمعدة، وعلى عكس القلب فإن الفعالية الكهربائية للمعدة يتم تنظيمها وانتشارها بواسطة آليات عضلية المنشأ تخفف وتلطف بواسطة دارة منظمة ضمن الجهاز العصبي المعوي وتتأثر بالتعصيب الخارجي والهرمونات الجائلة.

الأحداث الحركية في المعدة والعفج تختلف بشدة ما بين حالة الصيام والطعام، أثناء الصيام، الفعالية الحركية للمعدة تتصف بنموذج من التقلصات الطورية تعرف باسم العقد الحركي المهاجر MMC، إن MMC يقوم بتنظيف المعدة والأمعاء الدقيقة من جزئيات الطعام غير المهضومة، المخاط، الخلايا الظهارية المتخشرة Sloughed، وبالتالي فهي تدعى مدبرة شؤون المنزل الخاصة بالسبيل المعدي المعوي. MMC تبدأ في المعدة وتهاجر للأسفل على طول الأمعاء الدقيقة وذلك خلال فترة زمنية تتراوح ما بين 84-112 دقيقة. مباشرة بعد تناول الطعام، الفعالية الحركية للمعدة والأمعاء الدقيقة تتغير من نموذج الصيام إلى نموذج الطعام. خلال هذه المرحلة تحدث فعالية تقلصية غير منتظمة تستمر لفترات مختلفة اعتماداً على محتويات الوجبة، وتقوم بدفع المواد المهضومة نحو القسم البعيد.

إفراغ المعدة للوجبة الصلبة السائلة يتضمن فعاليات متاعمة لمختلف مناطق المعدة مع تقييم راجع من الأمعاء الدقيقة. إفراغ المعدة يعتمد أيضاً على الخصائص المتعددة للمادة المتأولة، بما في ذلك محتويات وحجم الوجبة، بالإضافة إلى الخواص الفيزيائية والغذائية. تفرغ السوائل من المعدة بمعدل خطي نسبياً اعتماداً على الفوارق ما بين القوى المتشكلة في القسم القريب من المعدة والمقاومة الموجودة في البواب. أما الجزء الصلب من الوجبة يتم دفعه بعد ذلك بواسطة التقلصات المعدية نحو البواب، حيث تقوم تقلصات غانية المدى بسحن triturate المواد الصلبة عبر قوى فيزيائية وغازية سائلة. ومتى ما تم إنقاص حجم الجزئيات الطعامية الصلبة إلى 1-2 ملم يتم إفراغها إلى

المفاصل المزمّن المعالجين بهذه الأدوية. وهذه النسبة تمثل 5-15 ضعف احتمال الإصابة عند نفس المجموعة العمرية من الأشخاص الأصحاء.

### أذية المخاطية المعدية المتعلقة بالشدة.

أثناء الأمراض الشديدة. والحوادث مثل الصدمة. هبوط الضغط. وتحرر الكاتيكول أمين يحدث تناقص في جريان الدم وإقفار للمخاطية. عندما يصبح جريان الدم للمخاطية غير كافٍ. فإن الآليات الدفاعية الطبيعية للمخاطية تتبدل بما في ذلك التجدد الظهاري وإفراز البكتريونات والمخاط. إضافة لذلك تتحرر الوسائط مثل السيستوكيناز والجذور الخالية من الأكسجين. إن تشارك هذه الأحداث يقلل من مقاومة المخاطية للانتشار الراجع للحمض. مما يؤدي لحدوث تآكلات erosions قد تترقى إلى قرحات ونزوف. وبالرغم من أن أذيات المخاطية تحدث عند معظم المرضى المصابين بأمراض شديدة جداً. فإن قرحات الشدة عادة ما تبقى سطحية ولا تتفد عبر جدار المعدة وبالتالي لا تحدث انثقاب المشكلة الكبرى هي ضياع الدم. والذي يكون بشكل خفي في معظم الحالات. النزف الخفي من قرحات الشدة يحدث عند 20% من المرضى الموجودين في العناية المشددة منذ فترة طويلة. بينما النزف المعاني يحدث فقط عند 5% من هؤلاء المرضى.

### المعالجة.

الإنعاش الهجومي لتصحيح الحجم. السيطرة على الخراجات. والأكسجة الكافية عند المرضى العليلين بشدة تعتبر وسائل هامة قد تستطيع الإقلال من حدوث حالة نقص الجريان وما يليها من تآذي بالمخاطية. يمكن اللجوء لعدة استراتيجيات وقائية لمنع حدوث النزف الهضمي عند المرضى العليلين بشدة. العوامل الدوائية المستخدمة لهذا الغرض تبدي فعاليتها عبر ثلاث آليات أساسية: معادلة الحمض. حماية المخاطية. وتثبيط إفراز الحمض من المعدة. إن معادلة الحمض بواسطة مضادات الحموضة تعتبر وسيلة فعالة. ولكنها تتطلب إعطائها كل 1-2 ساعة عبر الأنبوب الأنفي المعدي والذي يعتبر مزعجاً ويزيد من فترة التمريض. التأثيرات الجانبية لمضادات الحموضة الحاوية على الماغنيزيوم تتضمن: الإسهال. فرط ماغنيزيوم الدم. والقولمية Al Kalemia. بينما مضادات الحموضة الحاوية على الألومنيوم تحدث نقص فوسفات الدم. إمساك. وقلاء استقلابي بالإضافة إلى احتمال حدوث مستويات سمية من الألومنيوم بالمصل عند مرضى نقص الوظيفة الكلوية. أما العوامل الحامية للمخاطية مثل السكرلفات. وهو ملح الألومنيوم للسكروروز سلفات، فإنها قد تحسن جريان الدم للمخاطية عبر آلية متواسطة بالبروستاغلاندينات. السكرلفات جيد التحمل بجرعة 1 غم كل 4-6 ساعات. الإمساك يحدث عند 2-4% من المرضى. وتحدث السمية بالألومنيوم عند مرضى القصور الكلوي المزمّن. مشابهاً البروستاغلاندين (مثل الميزوبروستول) تلعب دوراً هامياً لمخاطية المعدة. ولكنها لم تدرس بشكل كافٍ لاستخدامها في الوقاية من حدوث قرحات الشدة. لذلك فإن استخدامها هنا لا يمكن التوصية به. العوامل المثبطة للإفراز تثبط إفراز الحمض المعدي وتستخدم بشكل شائع في الوقاية من أذيات المخاطية المتعلقة بالشدة عند المرضى العليلين بشدة. حاصرات مستقبلات الهستامين H2 (مثل السيميتيدين. الرانيتيدين. القاموتيدين. النيزاتيدين) يمكن أن تعطى على شكل تسريب وريدي

وعلى الرغم من أنه من المستحيل التنبؤ بالنتيجة النهائية للخمج بالهيليكو باكتري البوابية. فإن التظاهرات السريرية يمكن أن تتماشى مع طيف واسع من التغيرات النسيجية المرضية في المعدة. التهاب المعدة بهذه الجرثومة في منطقة الفار يترافق مع القرحة المفجعية. بينما الاستيطان الجرثومي في منطقة الجسم والقاع فعلى الأرجح أنه سيؤدي إلى التهاب المعدة الضموري. من العوامل الهامة الأخرى التي يمكن أن تؤثر على نتائج الخمج نذكر: استجابة المضيف. العوامل البيئية. والعمر عند حدوث الخمج. في الواقع. كل المرضى المصابين بالخمج لديهم التهاب معدة سطحي مزمّن. ومع ذلك فإن القرحة المفجعية والمعدية تظهر فقط عند 20% من المرضى المصابين بالخمج. المرضى المصابين بالخمج مع التهاب معدة ضموري شديد. أو التهاب معدة مع استيطان جرثومي في منطقة الجسم. أو كلاهما. مع حؤول معدي. لديهم خطورة عالية لحدوث سرطان معدي من النمط المعوي. أخيراً. استجابة الخلايا للمفاوية في المخاطية للإنتان بالهيليكو باكتري البوابية قد يؤدي إلى تكاثر للخلايا B وحيدة النسيطة في المخاطية المترافقة مع النسيج اللمفي (MALT). إن اللمفوما MALT وتدعى أيضاً مالتوما. نادرة الحدوث. وتشاهد عند 1 من كل مليون مريض يحدث له هذا الداء.

### الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية

تعتبر هذه الأدوية من أكثر الزمر الدوائية استخداماً عبر العالم. وعلى الرغم من أنها بشكل عام جيدة التحمل. فإنها تترافق مع نسبة صغيرة ولكن هامة من التأثيرات الجانبية على السبيل الهضمي. لقد تطور المفهوم المتعلق بأذية مخاطية المعدة والعفج الناجم عن هذه الأدوية من الافتراض البسيط بوجود أذية موضعية إلى نظريات تتعلق بوجود عدة آليات لها تأثيرات موضعية وجهازية. وتبعاً لفرضيات الأذية اليومية. فإن هذه الأدوية لها تأثيرات سمية مباشرة على مخاطية المعدة والعفج وتأثيرات غير مباشرة عبر المستقبلات الكبدية الفعالة ونقص تصنيع البروستاغلاندين في المخاطية. المستقبلات الكبدية تفرز إلى الصفراء وبالتالي إلى العفج. وعندها تستطيع إحداث أذية في مخاطية المعدة في حال وجود قلس عفجي معدي أو أذية لمخاطية الأمعاء الدقيقة أثناء مرورها الطبيعي عبر السبيل الهضمي. أما تثبيط البروستاغلاندينات فيؤدي بدوره إلى نقص في مخاط الظهارية. نقص إفراز البكتريونات. تآذي التروية الدموية للمخاطية. نقص في تكاثر خلايا الظهارية. ونقص مقاومة المخاطية للأذية. إن تآذي مقاومة المخاطية يسهل تأذيها بواسطة العوامل داخلية المنشأ مثل الحمض. الببسين. والأملاح الصفراوية.

طيف الأذية الناجمة عن استعمال هذه الأدوية يتضمن التشارك ما بين النزف تحت الظهارية. التآكلات. والتقرحات والتي غالباً ما تدعى اعتلال المعدة بمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية. التآكلات تميل لأن تكون صغيرة وسطحية بينما القرحات تكون أكبر (أكثر من 5 ملم بالقطر) وأعمق. وعلى الرغم من أنه لا توجد منطقة بالمعدة أضعف مقاومة من غيرها تجاه هذا النوع من الأذيات. فإن المنطقة الأكثر شيوعاً لتوضع الأذية وتكون مصابة بشدة هي منطقة الفار. مجهرياً. يوجد نموذج ارتكاسي للأذية يتصف بنفاذ المخاطين وزيادة بسيطة أو بدون زيادة في الخلايا الالتهابية. الدراسات التطيرية أظهرت وجود قرحات معدية مفاجية عند 10-25% من مرضى اعتلال

التهاب المعدة للمفاوي. ويتصف بوجود ارتشاح بالخلايا T وحيدة النوى. عادة ما تشاهد في منطقة الفار. وغالباً ما تترافق مع الداء الزلاقي. التهاب الكولون للمفاوي/الفراشي، وداء مينتريه. التهاب المعدة بالحمضات يتصف بوجود ارتشاح للحمضات في المعدة. خاصة في منطقة الفار. وقد تصاب جميع طبقات جدار المعدة، ولكن قد يكون الارتشاح بشكل انتقائي في الطبقة تحت المخاطية، العضلية، أو تحت المصلية ما يجعل التشخيص بالخزعة صعباً. التظاهرات السريرية تتضمن أعراض تأخر انقراغ المعدة، أو تظاهرات فقر الدم الناجم عن النزف المزمن بسبب التفرح المرافق في المخاطية. تستخدم الستيروئيدات للسيطرة على الأعراض.

داء مينتريه Menetrier. وهو مرض نادر يتصف بوجود طبقات معدية عرطلة في قاع وجسم المعدة. من الناحية النسيجية، يلاحظ زيادة في ثخانة المخاطية، ضموور غدي، وزيادة في حجم الأوهاد Pits المعدية. كما يشاهد بشكل شائع نقص كلوريدية، ونقص ألبومين الدم. عند الأطفال، يعتقد أن هذا الدواء ناجم عن الحمة مضخمة الخلايا (CMV) بينما عند الكبار يتهم فرط التعبير overexpression لعامل النمو النسيجي.

بالإضافة إلى الهليكوباكتر البوابية، يوجد العديد من العوامل المرضية التي قد تصيب المعدة. أخماج المعدة تشاهد بشكل نموذجي عند المرضى المثبطين مناعياً كما في حالات الخمج بفيروس نقص المناعة البشري. المعالجة الكيميائية، وزرع الأعضاء. الأخماج الجرثومية مثل التدرن والزهري نادراً ما تصيب المعدة. كما يعتمل الإصابة بالحمة مضخمة الخلايا CMV، وفيروسات الحلا، بالإضافة إلى الفطور (المبيضات، داء النوسجات، الفطار العفني، داء المستخفيات، داء الرشاشيات) والإنتانات الطفيلية (مثل الأسطوانيات). الأمراض الأخرى مثل الفريناوية Sarcoidosis وداء كرون قد تصيب أيضاً المعدة. وجود الحبيبومات بالعينات النسيجية المدروسة مع التظاهرات السريرية للداء يؤكد التشخيص.

نادراً ما تصاب المعدة بداء الطعم. ضد. المضيف. التآكلات المعدية أو القرحدات قد تشاهد أثناء استقصاء مرضى زرع النقي العظمي مع ألم بطني أو نزف هضمي. لابد من أخذ الخزعات لنفي الإنتانات الانتهازية (مثل CMV).

الكحول، الأدوية (الكوكائين، الحديد، كلور البوتاسيوم، إلخ)، والعوامل الفيزيائية (الأنبوب الأنفي المعدي) تترافق أيضاً مع أشكال غير نوعية من التهاب المعدة. وبشكل مشابه، الأقفار الناجم عن الأذيات الوعائية، الانصمام، التهاب الأوعية، والداء النشواني يمكن أن تسبب التهاب المعدة.

### الداء القرحي الهضمي.

القرحة الهضمية هي مشكلة سريرية شائعة تتصف بوجود عيب مخاطي في مخاطية المعدة أو العفج. خميرة الببسين الحالة للبروتين والحمض المعدي وجد أن لهما الدور الأساسي في إمراضية القرحدات. لذلك فإن المقولة (لا حمض، لا قرحة) استخدمت بشكل واسع لسنوات عديدة. مع ذلك، في العقدين الأخيرين، تم إدراك دور العوامل الأخرى غير الحمض والببسين في حدوث القرحدات. الرجال والنساء لديهم نفس احتمال الإصابة بالداء القرحي الهضمي. واحتمال الإصابة عند كلا الجنسين هو 10%. القرحدات الهضمية غير شائعة عند الأطفال. ولكن الخطورة تزداد مع تقدم العمر. أكثر من 70% من كل القرحدات

### الجدول 35-1. استطبابات الوقاية من قرحدات الشدة.

|                                  |
|----------------------------------|
| الغثالات التخثر.                 |
| القصور التنفسي                   |
| رضوض الجهاز العصبي المركزي       |
| الحروق                           |
| زرع الأعضاء                      |
| قصة داء قرحي معدي مع أو بدون نزف |
| قصور الأعضاء المتعددة            |
| الرضوض أو الخراجات الكبرى        |

مستمر أو حقن دوري. وثبت أنها قادرة على الإقلال من معدل حدوث النزف الهام سريرياً من قرحدات الشدة. ارتفاع PH داخل المعدة لأكثر من 4 يعتبر من التأثيرات العلاجية لهذه الأدوية. ومع ذلك، فإن التحمل يحدث بسرعة وقد يقلل من فعاليتها السريرية. وعلى الرغم من أن حاصرات مستقبلات H2 تعتبر من الأدوية الآمنة جداً، فإن لها تأثيرات جانبية تتعلق بالدواء والشخص. من أهم تأثيراتها المتعلقة بها هي السمية للجهاز العصبي المركزي والتي تحدث بشكل شائع عند كبار السن. مثبطات مضخة البروتون تقوم بإحصار غير عكوس  $H^+K^+ATPase$  في الخلايا الجدارية. هذه العقاقير (مثل الأوميبرازول، لانسوبرازول، رابرابرازول، بانتوبرازول، إيسموبرازول) تعتبر طلائع دوائية. تتفعل بشكل طبيعي بعد الامتصاص الجهازي، وتوضعها في الوسط عالي الحموضة للقنيات الإفرازية للخلايا الجدارية المفعلة. يحدث التفعيل بعد الطعام. ولأن المرضى العليلين بشدة يكونون بشكل عام بحالة صيام، فإن هذه الأدوية عند إعطائها عبر الفم أو الأنبوب الأنفي المعدي تكون بشكل واضح أقل فعالية في هذا الموضع، وبالتالي غير موصى باستخدامها. البانتوبرازول هو الوحيد الذي يتوافر في الولايات المتحدة بأشكال يمكن أن تعطى وريدياً. وقد أظهر نتائج تدعو للتفاؤل في العديد من الدراسات والأبحاث الصغيرة. ويمكن أن يلعب دوراً هاماً في الوقاية من حدوث قرحدات الشدة.

يوصى بالمعالجة الوقائية عند مرضى اعتلالات التخثر، مرضى القصور التنفسي الذي يؤدي إلى وضع المريض على المنفسة الآلية لأكثر من 48 ساعة المرضى الآخرون الذين يوصى بالمعالجة الوقائية لديهم هم مرضى رضوض الجهاز العصبي المركزي، الحروق، زرع الأعضاء، قصة داء قرحي مع أو بدون نزف، قصور الأعضاء المتعددة، الرضوض، والجراحات الكبرى. (الجدول 35-1).

### الأسباب الأخرى لالتهاب المعدة.

التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي هو من الأمراض المنقولة وراثياً بالنمط الصبغي الجسدي المسيطر، وتترافق مع تشكل الأضداد الذاتية. من الناحية النسيجية. التهاب المعدة الضموري المناعي الذاتي يتصف بوجود التهاب مزمن، ضموور تدريجي للغدد، وفقدان للخلايا الجدارية. هذه التغيرات تتركز عادة في منطقة الجسم والقاع حيث تميل الغدد المعدية لأن يحدث لها حؤول معوي. إن فقدان الخلايا الجدارية يؤدي إلى اللاكلوريدية، عوز فيتامين B12، وفقر الدم العرطل (فقر الدم الوبيل)، هؤلاء المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث السرطان، خاصة في الدول السكندنافية. لم تلاحظ زيادة في معدل حدوث السرطان عند المرضى الأمريكيين. والمسح الروتيني غير موصى به في الولايات المتحدة.

يتعلق بوجود عدم توازن ما بين العوامل الدفاعية والعوامل الهجومية. الأشخاص المصابين بجمع بالهيليكوباكتر البوابية وجد لديهم نقص في عدد الخلايا D المفرزة للسوماتوستاتين. وهذا يقلل من حجم الاستجابة للحموضة المعدية. لذلك، المرضى المصابين بجمع بالهيليكوباكتر البوابية محصور في منطقة الغار. يكون التثبيط السلبي لتحرر الفاسترين لديهم متأثراً. مما يؤدي إلى قيم عالية للفاسترين وفقر إفراز للحمض بعد تناول الطعام. إضافة لذلك هذه الجرثومة تخترق طبقة المخاط وتلتصق مع سطح الخلايا الظهارية عن طريق الاتصال مع الفوسفوليبيدات والجليكوبروتينات. ومتى ما حدث هذا الاتصال تقوم هذه الجراثيم بتصنيع وتحرير الفوسفوليبيز والبروتياز. وهاتان الخميرتان لهما تأثير ضار لطبقة المخاط والخلايا الظهارية الموجودة تحتها. الانترليوكين-8 وغيره من السيتوكينات التي تساهم في أذية المخاطية تتحرر بالناتج من الخلايا الظهارية المعدية. حوالي 65% من الهيليكوباكتر البوابية المعزولة تنتج ذيفان مفعج vacuolating. السلالات المنتجة للذيفان تكون أكثر إمرضاً من تلك غير المنتجة للذيفان. ووجودها يتمشى مع وجود ارتشاح أكثر بالخلايا ذات النوى متعددة الأشكال. المورثة المرافقة للسيتوكينين (cag A) وجد أنها واسمة للسلالات المصنعة للذيفان المفعج. المرضى المصابين بجمع بسلالات إيجابية (cag A) لديهم احتمال أكبر للإصابة بالقرحات (الشكل 35-3).

على الرغم من أن عدداً كبيراً من القرحات المعدية المفجعة يترافق مع الجمع بالهيليكوباكتر البوابية، فإن 60% على الأقل من الأشخاص المصابين بالاختلالات القرحية (النزف أو الانتقاب) لديهم قصة تناول مضادات التهاب لاسيتروئيدية، بما في ذلك الأسبرين. الأذية المرضية الناجمة عن هذه الأدوية تساهم بالتأكيد وبشكل جلي بحدوث الأذية للمخاطية المعدية المفجعة. ومع ذلك، فإن التأثيرات الجهازية لهذه الأدوية يبدو أنها تلعب دوراً مسيطراً. وبشكل كبير عبر نقص تصنيع البروستاغلاندينات المخاطية. القرحات الناجمة عن مضادات التهاب اللاسيتروئيدية تحدث مع كل الأصناف التقليدية لهذه الأدوية بغض النظر عن تصنيفها بشكل مغلف معوي أو على شكل طلائع دوائية. خطورة حدوث هذه القرحات الناجمة عن تلك الأدوية ومعدل الاختلالات يزداد عند المرضى الأكبر من 60 سنة. الاستخدام المتزامن مع الستيروئيدات طول فترة المعالجة، وزيادة الجرعة الدوائية، المعالجة بمضادات التخثر. ووجود قصة سابقة لداء قرحي. المثبطات الحديثة الانتقائية للسيكلوأوكسيجيناز 2 (COX-2) (مثل السيليكوكسيب، الروفيكوكسيب، الفالديكوكسيب) أظهرت تحسناً في الأمان للجهاز الهضمي. مع نقص في معدل حدوث القرحات والاختلالات القرحية، وعلى الأقل فعالية مماثلة مقارنة مع مضادات التهاب اللاسيتروئيدية التقليدية.

تتأثر زولينجر - أليسون (ZFS)، ينجم عن الأورام المفرزة للفاسترين وبشكل 0.1% من مرضى الداء القرحي الهضمي. ويجب أن يوضع بالحسبان عند وجود قرحات في أماكن غير معتادة (القسم البعيد من الفعج، الصائم). قرحات متعددة، ناكسة، أو قرحات عفجية مختلطة. أو قرحات مترافقة مع إسهال مزمن.

### التظاهرات السريرية

يمكن أن تتظاهر القرحات الهضمية بمجموعة متفاوتة من الأعراض تتراوح من فقر الدم بعوز الحديد لا عرضي إلى الألم البطني، الانسداد، الانتقاب، والنزف الأعراض قد تقلد أعراض أمراض أخرى

تحدث عند الأشخاص الذي تتراوح أعمارهم ما بين 25-46 سنة. ومع أن معدل حدوث القرحات عند الشباب أخذ بالتناقص، فإن معدل حدوث القرحة أخذ بالزيادة عند الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 65 سنة وما فوق. وهذا يتمشى مع انخفاض معدلات الإنتان بالهيليكوباكتر البوابية ومع زيادة استخدام مضادات التهاب اللاسيتروئيدية عند الأشخاص كبار السن. أكثر عوامل الخطورة أهمية لحدوث الداء القرحي هو الجمع بالهيليكوباكتر البوابية واستخدام مضادات التهاب اللاسيتروئيدية. في حال عدم وجود أحد هاذين العاملين فلا بد من مشاهدة سبب بديل. مثل حالة فرط الإفراز (تأثر زولينجر - أليسون [ZES]) أو واحد من الأسباب الأقل شيوعاً مثل داء كرون، القصور الوعائي، الإنتان الفيروسي، المعالجة الشعاعية، والمعالجة الكيماوية للسرطانات، وعلى الرغم من أن عدداً من العوامل البيئية (مثل الشدة، طبيعة الشخصية، المهنة، تناول الكحول والحمية) يتم الربط ما بينها وما بين حدوث القرحات، إلا أنه لا يوجد أي أدلة مقنعة تقترح أن أي من هذه العوامل يمكن أن يكون المسبب لوحده لداء القرحي الهضمي.

### الفيزيولوجية المرضية

عن طريق قتل الجراثيم وغيرها من المضيفات الدقيقة التي يتم تناولها، فإن الحمض المعدى يقي من حدوث الاستيطان الجرثومي ويكفل كلاً من الامتصاص الفعال للغذيات والوقاية من الإنتانات الجهازية. كما أن الحمض المعدى عامل هام أيضاً لحمية البروتين والهضم، وتحت ظروف متغيرة قد يلعب دوراً في تحريض حدوث أذية لمخاطية المعدة والفعج. إفراز الحمض المعدى بعد تناول الطعام يتم تنظيمه بشكل بدئي عن طريق زيادة تعبير expression الفاسترين، والذي تتم السيطرة عليه بواسطة عروة تقيم راجع سلبي حيث أن إفراز الحمض المعدى المتواسط بالفاسترين بعد تناول الطعام يحرض تحرر السوماتوستاتين من خلايا D في الغار. ويبدو أن السوماتوستاتين يعمل بآلية نظير صماوية لتثبيط أي تحرر إضافي للفاسترين من الخلايا G. السوماتوستاتين المنتج من خلايا D في جسم المعدة وقاعها قد يثبط أيضاً بشكل مباشر إفراز الحمض من الخلايا الجدارية وقد يثبط تحرر الهيستامين من خلايا ECL. وعلى الرغم من أن وجود الحمض ضروري لتشكيل القرحة، فإن إفراز الحمض يكون طبيعياً عند كل مرضى قرحات المعدة تقريباً ويكون مزداداً فقط عند ثلث مرضى القرحة المفجعة. لذلك فإنه من الواضح أن الحمض ليس العامل الوحيد المسؤول عن إمرضية القرحة الهضمية، وأن التوازن ما بين العوامل الهجومية التي تعمل على أذية مخاطية المعدة والفعج والعوامل الدفاعية التي تعمل بشكل طبيعي على حماية المخاطية من العوامل المؤذية، يعد أيضاً أمراً هاماً جداً. وعندما يختل هذا التوازن الدقيق لأي سبب، فإن القرحة قد تحدث.

بالإضافة إلى تنظيم الحموضة داخل المعدة، فإن الآليات المتعلقة بوسائل حماية المخاطية المعدية تتضمن إفراز المخاط والبكتريونات، جريان الدم للمخاطية، إعادة الخلوية والإصلاح، والتغيرات في العوامل المناعية المرضية. تبدو الخصائص الدفاعية للمخاطية أنها تتواسط إلى مدى كبير بالبروستاغلاندينات الداخلية، وأوكسيد النتريك، وبروتينات trefoil. عندما يتناقص تصنيع أي منها أو كلها فإن قدرة مخاطية المعدة والفعج على مقاومة الأذية تقل، وبالتالي تصبح حتى المصادر الطبيعية من إفراز الحمض قادرة على أذية المخاطية. وكما ذكر سابقاً فإن إمرضية القرحة تكون مركبة وحدثها





B

## التشخيص

بما أن المظاهر السريرية للقرحات المعدية العفجية قد تتشابه مع الاضطرابات الأخرى، والفحص السريري غالباً ما يكون غير مفيد في التشخيص، فإن الدراسات التصويرية للسبيل الهضمي تكون ضرورية لتأكيد وجود القرحات الهضمية. وعلى الرغم من أنه يمكن إجراء تصوير ظليل للجهاز الهضمي العلوي (اللقمة الباريّة) فإنه غالباً ما يفضل إجراء تنظير هضمي علوي لأنه إضافة لرؤية القرحة وتشخيصها، يسمح بأخذ عينات نسيجية للدراسة بفرض نقي وجود خبائث، تقرير وجود خمج بالهيليكوباكتر البوابية، وفي حال وجود نزف فإنه قد يكون بالإمكان تدبيره تنظيرياً.

### الاختبارات التشخيصية للهليكوباكتر البوابية

في الوقت الحاضر، يوجد قناعة بأن إزالة الخمج بالهيليكوباكتر البوابية يترافق مع انخفاض واضح في النكس القرحي. لذلك فإن هذه الاختبارات أساسية عند كل مرضى الداء القرحي الهضمي.

مثل التهاب المرارة، التهاب البنكرياس، سرطان المعدة، والقلس المعدي المريئي، إقفار أو احتشاء العضلة القلبية. وخاصة في الجدار السفلي. يسبب ألم بطني يشابه ألم القرحة الهضمية. الألم البطني بشكل عام سرسوفي التوضع وعادة ما يوصف بأنه ألم كلي. وقد يكون حاداً أو حارقاً. أقل من 20% من المرضى يذكرون وجود ألم شبيه بالجوع الذي يرافق بشكل تقليدي كلاً من القرحات المعدية والعفجية. وبشكل مشابه، فإن خصائص الألم وعلاقته مع الطعام، خاصة تحسن الألم بعد تناول الطعام في القرحة العفجية، وازدياد الألم سوءاً بعد تناول الطعام في القرحة المعدية، لا يتماشى دوماً مع التشخيص أثناء التنظير. وهو أقل فائدة في توقع مكان القرحة. الألم الليلي، والألم الذي يخف بعد شرب الحليب أو مضادات الحموضة يكون أكثر شيوعاً في القرحة العفجية. ولكنه يمكن أن يشاهد أيضاً مع القرحة المعدية، القرحات المرافقة لمضادات الالتهاب اللاستيرويدي تتظاهر بشكل وصفي على هيئة نزف غير مؤلم، الفئيان والإقياء يرافقان بشكل شائع القرحات الهضمية. ويكونان أكثر شيوعاً بشكل طفيف مع القرحة المعدية. انسداد مخرج المعدة قد ينجم عن القرحات العفجية أو البوابية الغارية. ولكن يجب أن يفرق عن الانسدادات الخبيثة الناجمة عن سرطانات المعدة أو البنكرياس. نقص الوزن، وعلى الرغم من أنه يقترح وجود خيثة، إلا أنه شاهد بشكل متكرر عند مرضى القرحات الهضمية.

## الجدول 35-2 الاختبارات التشخيصية للهليكوباكتر البوابية.

| التشخيص البدئي                                   |
|--|
| اختبار الأضداد                                   |
| اختبار اليورياز بالخمزة                          |
| اختبار البولة في التنفس ( $C^{13}$ أو $C^{14}$ ) |
| اختبار المستنضد في البراز                        |
| التأكد بعد المعالجة من زوال الإنتان              |
| اختبار البولة في التنفس ( $C^{13}$ أو $C^{14}$ ) |
| اختبار اليورياز بالخمزة                          |
| اختبار المستنضد في البراز                        |

80٪ من الحالات، فإن معدل الوفيات من النزف يتراوح ما بين 5-10٪. مرضى القرحة النازفة يراجعون بإقياء دم، تقوط زفتي، أو تقوط دموي. غالباً بدون ألم بطني مرافق. أهم عوامل الخطورة للقرحات النازفة هو استخدام مضادات الالتهاب اللاستيرويدية، المشعرات التي تتبن بخطورة الموقف هي عدم التوازن الهيموديناميكي عند التشخيص. دم أحمر قاني بالمستقيم و/أو بالأنبوب الأنفي المعدي. العمر الأكبر من 60 سنة، الحاجة لنقل الدم بشدة. وزيادة عدد الأمراض المرافقة. كل مرضى النزف الهضمي العلوي يجب أن يجرى لهم تنظير هضمي علوي بشكل باكر مما يسمح بإجراء التداخلات العلاجية وتحديد المشعرات الأخرى لعودة النزف. معدل عودة النزف يصل إلى 5٪ في القرحة ذات القاعدة النظيفة، و10٪ في القرحة ذات البقع المسطحة. 22٪ في حال وجود خثرات ملتصقة، و43٪ في حال وجود أوعية مرئية غير نازفة، و55٪ في حال وجود نز فعال من القرحة. المرضى الذين يوجد لديهم قرحة كبيرة، أكبر من 1-2 سم بالقطر، أيضاً لديهم معدل عالي لمعاودة النزف والوفيات. المعالجة التنظيرية بتقنيات مثل التخثير الحراري أو متعدد الأقطاب، أو حقن الأدرينالين تحسن بشكل صريح النتائج عند مريض القرحة النازفة عن طريق إنقاص معدل الوفيات. وفترة المكث بالمشفى. عدد وحدات الدم المنقولة. والحاجة لجراحة عاجلة.

لأن معظم القرحة النازفة تعاود النزف خلال 3 أيام من القبول، فإن المرضى الذين لديهم نزف فعال أو سمات للنزف. مثل بقع مصطبغة مرتفعة في فوهة القرحة أو وجود خثرة، يمكن أن يتم تخريجهم من المشفى خلال 2-3 أيام إذا كان وضعهم مستقراً. الإنذار الممتاز يكون عند المرضى ذوي القرحة نظيفة القاعدة. ويتم تخريجهم بعد 24 ساعة من القبول أو مباشرة بعد إجراء التنظير. حوالي 20٪ من المرضى يعاودون النزف بعد المعالجة التنظيرية. و50٪ من هؤلاء المرضى يمكن إعادة معالجتهم بنجاح. البقية يمكن معالجتهم عن طريق تصوير الأوعية إما بحقن الفازوبريسين ضمن الشريان أو عن طريق تقنية إطلاق الصمات. بشكل عام تترك الجراحة للحالات التي يفشل تدبيرها بكل الطرق السابقة. على الرغم من أن المعالجة التنظيرية هي أول الخيارات العلاجية في تدبير القرحة المعديّة العفجية النازفة بشكل فعال، فإنه يوجد أيضاً بعض الأدلة على أن إعطاء الأدوية المثبطة للحمض يستطيع أن ينقص من معدل نكس النزف بعد المعالجة التنظيرية البدئية. التسريب المستمر للأوميبرازول وريدياً وبشكل واضح للإقلال من معدل حدوث النكس للنزف القرحي بعد المعالجة التنظيرية. لذلك، يوصى بإعطاء جرعة تحميل من بانتوبرازول مقدارها 80 ملغ وريدياً، يليها تسريب بمعدل 8 ملغ/ساعة وذلك عند المرضى الذين لديهم نزف هضمي علوي صريح ويشك بوجود قرحة هضمية لديهم. أثناء التنظير إذا لم يشاهد أي دلائل على وجود نزف فعال أو حديث العهد، وبدأ المريض يتناول الطعام، فإنه يمكن إعطاء الدواء عن طريق الفم بدلاً من الطريق الوريدي.

## الانتقاب

يحدث الانتقاب عندما تخترق القرحة الهضمية كامل سماكة الجدار المعدي أو العفجي. وهو اختلاط أقل شيوعاً من النزف. الانتقاب القرحي يؤدي عادة إلى التهاب بريتوان، والذي في حال عدم معالجته يؤدي لتشكيل خراجات والموت. يراجع المرضى بقصة حدوث مفاجئ

واستطببات استخدامها تم تلخيصها في الجدول 35-2. المعالجة المصلية للغلوبولينات المناعية G تعتبر الاختبار الأفضل غير الباضع لتشخيص الخمج بالهليكوباكتر البوابية عند المريض غير المعالج. مع ذلك، ولأن الأضداد الموجودة بالمصل قد تبقى لعدة سنوات، فإن هذا الاختبار لا يفيد كوسيلة لإثبات الشفاء من الخمج، النتائج الإيجابية لوجود هذه الأضداد قد تشير إلى تعرض سابق، وليس بالضرورة خمج حالي بالهليكوباكتر البوابية. من الاختبارات الأخرى الغير باضعة لتحري الخمج بالهليكوباكتر هو اختبار البولة الموسومة بـ  $C^{14}$  أو  $C^{13}$  في التنفس. في حال وجود الهليكوباكتر فإن اليورياز المفرزة من قبلها تقوم بشطر البولة والتي يمكن تحريها على شكل  $CO_2$  الموسوم في تنفس المريض. هذا الاختبار أكثر دقة من الاختبارات المصلية رغم أنه أكثر كلفة وأقل توافراً ولكنه الاختبار الغير باضع المفضل لإثبات نجاح المعالجة بالقضاء على هذه الجرثومة بعد إعطاء الصادات الحيوية. يجب ألا يعطى المرضى مشطبات مضخة البروتون لمدة 14 يوم على الأقل قبل إجراء هذا الاختبار لتجنب النتائج السلبية الكاذبة. اختبار للخمج تحري المستنضد بالبراز متوافر أيضاً ومفيد للتشخيص البدئي للخمج بهذه الجرثومة. في حال إجراء تنظير، فإن التشخيص يمكن أن يتم بواسطة اختبار اليورياز السريع أو الدراسة النسيجية. في اختبار اليورياز السريع، توضع الخزعات المأخوذة من المخاطية في وسط حاوي على البولة مع وجود مشعر حساس لتغيرات PH. حيث يتغير لونه عند تحرر الأمونيا من البولة بواسطة خميرة اليورياز المفرزة من هذه الجرثومة هذا الاختبار له حساسية ونوعية عالية مماثلة للدراسة النسيجية، وهو غير مكلف. المعالجة بالصادات الحيوية أو مشطبات مضخة البروتون قد تقلل من كفاءة هذا الاختبار. التحليل النسيجي يعتبر الوسيلة القياسية لكشف الخمج بالهليكوباكتر البوابية، وتقرير شدة، نمط، وتوضع الالتهاب. يجب أن تؤخذ الخزعات من الفار وجسم المعدة لأن هذه الجرثومة من غير المعتاد تواجدها خارج المعدة. وجود التهاب معدة مزمن فعال يقترح بقوة وجود خمج بالهليكوباكتر البوابية حتى لو وجدت صعوبة في كشف هذه الجرثومة.

## اختلاطات الداء القرحي الهضمي.

## النزف

يعتبر الداء القرحي الهضمي أهم أسباب النزف الهضمي العلوي. حيث يشكل حوالي 50٪ من الحالات وأكثر من 150.000 قبول بالمشفى سنوياً في الولايات المتحدة. وعلى الرغم من أن النزف يتراجع عفوياً في

## الجدول 35-3. توصيات المعالجة للقرحات المعدية المعوية المعالجة.

|   |
|---|
| حاصرات مستقبلات H2                        |
| سيميتيدين 800 ملغ                         |
| رانيتيدين/تيزانيدين 300 ملغ               |
| فاموتيدين 40 ملغ                          |
| يجب أن تعطى ما بين وجبة المساء ووقت النوم |
| مثبطات مضخة البروتون                      |
| أوميبرازول 20 ملغ                         |
| لامسوبرازول 30 ملغ                        |
| رابيبرازول 20 ملغ                         |
| إيسوميبرازول 40 ملغ                       |
| يجب أن تعطى قبل الإفطار                   |

\* يجب أن تعالج القرحة المعوية لمدة 4 أسابيع والقرحة المعدية لمدة 6 أسابيع.

مع ذلك، وبسبب الحاجة لأخذ هذه الأدوية 4 إلى 7 مرات باليوم، وشيوع ظهور التأثيرات الجانبية، فإن مضادات الحموضة نادراً ما تستخدم في الوقت الحاضر بغرض اندمال القرحات المعدية المعوية. حاصرات مستقبلات H2 تقلل إفراز الحمض عن طريق تثبيط انتقائي وتنافسي لمستقبلات الهيستامين على الخلايا الجدارية. هذه الأدوية تزيد PH داخل المعدة وتثبط فعالية الببسين. بشكل عام، هذه الزمرة الدوائية آمنة. وجيدة التحمل، على الرغم من أن استخدام السيميتيدين يترافق مع بعض التأثيرات الجانبية بسبب ارتباطه مع السيروتونين P450 وبالتالي يزيد خطورة حدوث التأثيرات الدوائية. هذه الأدوية تحقق اندمال 90-95% من القرحات المعوية و88% من القرحات المعدية خلال 8 أسابيع. وتعطى بجرعة وحيدة كاملة قبل النوم. كل واحد من المركبات المتوافرة له فعالية قابلة للمقارنة في إحداث الاندمال (الجدول 35-3).

مثبطات مضخة البروتون هي أقوى المثبطات لإفراز الحمض المعدي المتوافرة حالياً، ويحدث اندمال للقرحة المعدية والعفجية بشكل أسرع مقارنة مع حاصرات مستقبلات H2. مع ذلك، وبسبب أنهم أكثر فعالية عند تحرض الخلايا الجدارية لإفراز الحمض استجابة لتناول الطعام، لذلك يجب أن تعطى فقط قبل تناول الطعام، ويجب ألا تستخدم للمشاركة مع حاصرات مستقبلات H2 أو غيرها من مثبطات الإفراز، علاوة على ذلك، ولأن إفراز الحمض يجب أن يتحرض إلى الفعالية القصوى، هذه الأدوية يتم إعطاؤها قبل وجبة الإفطار. وهي أدوية آمنة. جيدة التحمل، والتأثيرات الجانبية غير شائعة وتتضمن الصداع، الإسهال، والغثيان. لقد تم تلخيص توصيات المعالجة للقرحات المعدية المعوية في الجدول 35-3.

## الاندمال بواسطة تقوية دفاعات المخاطية.

السكرلفات هو ملح مركب من سلفات السكروز وهيدروكسيد الألومنيوم. ويبدو أنه فعال بشكل مماثل لحاصرات مستقبلات H2 في معالجة القرحة المعوية. أما فائدته في علاج القرحة المعدية فهي أقل وضوحاً. هذا الدواء له تأثير بسيط أو ليس له تأثير على إفراز الحمض ويعمل بواسطة عدة آليات دفاعية مخاطية مختلفة. في لمة المعدة والعفج، يصبح هذا الدواء على شكل مادة هلامية ترتبط مع كل من المخاطية

لآلم بطني شديد والذي يبدأ بشكل وصفي في منطقة الشرسوف ثم ينتشر إلى كامل البطن. عند حدوث التهاب البريتوان فإن فحص البطن يظهر وجود آلم بطني. دفاع. مضطرب مرتد. وصلابة خشبية. الشك السريري بوجود انتفاخ قرحي يمكن تأكيده في معظم الحالات بوجود هواء حر داخل جوف البريتوان (استرواح البريتوان) وذلك على الصورة الشعاعية البسيطة للبطن بوضعية الوقوف والاستلقاء أو الصورة الشعاعية البسيطة للصدر بوضعية الوقوف. في الحالات الأقل وضوحاً قد يساعد إجراء تصوير طبقي محوري أو تصوير ظليل للجهاز الهضمي العلوي باستخدام المواد الظليلة الذوابة بالماء. الانتخاب القرحي يتطلب تدخلاً جراحياً. القرحة المعوية المتقوية تعالج بشكل نموذجي بواسطة الرقعة الثريية. بينما القرحة المعدية المتقوية. تستدعي إجراء إما رقعة ثريية أو الاستئصال.

## انسداد مخرج المعدة

في العصور ما قبل المعالجة المثبطة للحمض والقاضية على الهليكوباكتر البوابية، كان الداء القرحي الهضمي يشكل 60% من أسباب انسداد مخرج المعدة. لكن في الوقت الحاضر فإن معدل كلاً من القرحات والانسداد الذي يحتاج للجراحة قد انخفض. ويمتد أن أقل من 5% من مرضى القرحة المعوية، و1% من مرضى القرحة المعدية يتطور لديهم انسداد مخرج معدة صريح. انسداد مخرج المعدة ينجم بشكل وصفي إما عن قرحات القناة البوابية أو قرحات العفج وقد يشاهد في حالات التقرح الحاد، حيث أن الزئمة، التشنج، والالتهاب قد يؤدي إلى الانسداد، أو كنتيجة للتقرح المزمن وما يحدثه من تندب وتليف. المرضى عادة ما يشكون من شبع مبكر، التخمّة، النفخة، الغثيان، الإقياء، ونقص الوزن. التنظير هو أفضل الوسائل التشخيصية ولكن وجود بقايا طعامية في المعدة قد يعيق التشخيص. المرضى الذين يشك بوجود انسداد مخرج معدة لديهم يجب أن يجري لهم تنظير للمعدة مع رشف محتوياتها قبل إجراء التنظير. في الوقت الحالي تشكل الخزائات 50% من أسباب انسداد مخرج المعدة لذلك يجب نفيها بأخذ عدة خزعات وإرسالها للدراسة النسيجية. في بعض الأحيان، يمكن إجراء بعض التقنيات التصويرية مثل التصوير بالباريوم أو ومضان للنظائر المشعة لتحري الإفراغ المعدي. وهذا يساعد في تحديد طول القطعة المسدودة ومقدار الإفراغ المعدي. بالإضافة إلى إصلاح اضطراب السوائل، الشوارد، وPH الناتج عن الإقياءات المستمرة، يجب أن يوضع للمرضى أنبوب أنفي معدي لتنفيس المعدة لمدة 3-5 أيام، وخلال هذه الفترة يجب إعطاء معالجة مثبطة للحمض وريدياً إما بمضادات مستقبلات H2 أو مثبطات مضخة البروتون. يتم تقرير مدى الاستجابة عن طريق تجربة إطعام المريض. المرضى الذين يفشلون بالاستجابة للمعالجة الدوائية فإن خيارات المعالجة الأخرى تتضمن التوسيع بالبالون عبر التنظير والجراحة.

## معالجة الداء القرحي الهضمي

## اندمال القرحة بواسطة تثبيط

## إفراز الحمض

بفض النظر عن السبب، يبقى تثبيط إفراز الحمض المعدي حجر الزاوية في معالجة الداء القرحي الهضمي. مضادات الحموضة هي عوامل فعالة لتحقيق اندمال القرحة وقد تؤدي لتخفيف بعض الأعراض.

## المعالجة الداعمة

قبل البدء بالمعالجة الداعمة طويلة الأمد للداء القرصي الهضمي، يجب أن توجه عناية خاصة نحو إزالة كل عوامل الخطورة الأكثر أهمية لحدوث النكس القرصي وهما: الخمج بالهيليكوباكتر البوابية واستخدام الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدي. حالات فرط الإفراز مثل الورم المفرز للغاسترين يجب نفيها قبل التفكير بإعطاء معالجة داعمة عند الأشخاص المصابين بقرحات ناكسة بدون خمج بالهيليكوباكتر البوابية. المرضى الذين لديهم قصة حدوث اختلاطات قرحية، نكس قرصي متكرر، أو قرحات سلبية الهيليكوباكتر، وهؤلاء الذين يفشلون في التخلص من الخمج بالهيليكوباكتر بالرغم من المعالجة المناسبة، كل هؤلاء يجب أن يعتبروا مؤهلين للمعالجة الداعمة المضادة للإفراز. مع ذلك، حتى المرضى المصابين باختلاطات القرحة الهضمية قد لا يحتاجون للمعالجة الداعمة في حال القضاء على الخمج بالهيليكوباكتر البوابية. المعالجة الداعمة تتضمن إعطاء حاصرات مستقبلات  $H_2$  أو مثبطات مضخة البروتون بجرعة تماثل نصف الجرعة المستطبّة في المعالجة البدئية.

## المعالجة والوقاية من القرحات الناجمة عن

## مضادات الالتهاب اللاستيرويدية

المعالجة المثلى لمرضى القرحات المعدية العفجية الناجمة عن تعاظمي الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيرويدية هي التوقف عن تناول هذه الأدوية. إذا كان لا مفر من استمرار تعاظمي هذه الأدوية، فإنه يجب إعطاء معالجة مثبطة للإفراز بالمشاركة معها. اعتماداً على سلامتها العالية وقدرتها على شفاء القرحات المعدية العفجية بمعدل متسارع سواء استمر استخدام مضادات الالتهاب اللاستيرويدية أم لا، فإن مثبطات مضخة البروتون مفضلة على كل من حاصرات مستقبلات  $H_2$  والميزوبروستول في معالجة القرحات المعدية العفجية المرافقة لمضادات الالتهاب اللاستيرويدية.

وبسبب المعدل الهام لحدوث الاختلاطات الحرجة المترافقة مع هذه الأدوية والتراشق الضعيف مع الأعراض الهضمية (مثل الألم البطني، تمدد البطن، الغثيان و/أو اللدغ) مع وجود أدوية بمخاطبة العفج والمعدة، فإن الوقاية من التقرح أصبحت الهدف المبدئي في تدبير سمية السبيل الهضمي المتعلقة بهذه الأدوية. عوامل الخطورة للأذية المتعلقة بهذه الأدوية ثم تحديدها بشكل واضح وتتضمن: تقدم السن (أكبر من 60 سنة)، قصة سابقة لداء قرصي هضمي أو نزف قرصي. الاستخدام المتزامن للمميعات أو الستيرويدات، أمراض أخرى هامة مرافقة. واستخدام جرعات عالية من هذه الأدوية (الجدول 35-5). لقد استخدمت استراتيجيتين للوقاية من التقرح: الاستخدام المتزامن للأدوية مثل الميزوبروستول أو مثبطات مضخة البروتون. وتطور أدوية حديثة من هذه المجموعة أكثر أمناً مثل المثبطات النوعية  $COX-2$ . الميزوبروستول هو مشابه للبروستاغلاندين  $PGI_2$ . يقلل بشكل واضح حدوث كلاً من القرحات العفجية والمعدية عند المرضى الذين يستخدمون مضادات الالتهاب اللاستيرويدية عن طريق زيادة وتقوية المسار المعتمد على البروستاغلاندين. لذلك هذا الدواء يقلل إفراز الحمض المعدي ويعزز دفاعات المخاطية. مع ذلك، هذا الدواء يترافق مع تأثيرات جانبية هامة مع معدل عالي لإيقاف الدواء كنتيجة لهذه التأثيرات. خصوصاً عندما يعطى 4 مرات باليوم. أشيع الأعراض هي الإسهال. على الرغم من أن أعراضاً مثل الألم البطني، الغثيان،

المصابة والسليمة، حيث يعمل كحاجز فيزيائي لانتشار الحمض. الببسين، والأملاح الصفراوية. الجرعة الموصى بها هي 1 غم 4 مرات باليوم. مما يجعله أكثر إزعاجاً من بقية الأدوية المستخدمة لعلاج القرحة.

على الرغم من أن مركبات البزموت ومشابهات البروستاغلاندين أظهرت أنها تملك خصائص واقية لمخاطبة المعدة والعفج وأنه قد يكون لها بعض التأثيرات على اندمال القرحة. فإن هذه الأدوية لا تستخدم بشكل روتيني في المعالجة البدئية للقرحات الهضمية.

## علاج الخمج بالهيليكوباكتر البوابية

المعالجة المبكرة لهذه الجرثومة يجب أن تعطى لكل المرضى المثبت لديهم وجود داء قرصي هضمي قديم أو حديث العهد مع دلائل على وجود الخمج. وجود الأعشاش المتعددة لهذه الجرثومة ضمن مخاطية المعدة يشكل تحدياً للمعالجة بالصادات الحيوية. المعالجة الناجحة تتطلب المشاركة ما بين عدة أدوية بحيث تمنع ظهور المقاومة وتصل بفعالية إلى هذه الجراثيم. يجب أن تستمر المعالجة لفترة كافية لضمان عدم بقاء أي جراثيم حية. المشاركة ما بين صادين حيويين إضافة لمثبطات مضخة البروتون أو الرانتيدين بزموت سترات تستخدم لتحقيق أكبر قدر من القضاء على الجراثيم. خطط المعالجة المطبقة في الوقت الحاضر مذكورة في الجدول 35-4. من منبثات فشل المعالجة نذكر عوامل مثل المقاومة تجاه الصادات، وعدم الانسجام مع المعالجة، المقاومة للميترونيدازول هي الأكثر شيوعاً. إن مقاومة الميترونيدازول والكلاريثرومايسين أخذت بالتزايد بمعدل 37% و10% بالترتيب. ولأن الانسجام مع المعالجة أمر ضروري لنجاحها، فإن خطط المعالجة الحديثة قللت من عدد الجرعات مقارنة مع الخطط القديمة. فشل شوط المعالجة البدئية بالصادات يقترح وجود مقاومة تجاه الصادات، ويفترض أنه في حال كان المريض قد عولج بالميترونيدازول أو الكلاريثرومايسين في الخطة العلاجية الأصلية، فإنه يوجد مقاومة لهذه الصادات. عند الإمكان يجب تجنب استخدام نفس الصاد بشكل متكرر. الفترة الموصى بها لشوط المعالجة المعاد هي 14 يوم.

## الجدول 35-4. خطط العلاج للخمج بالهيليكوباكتر البوابية.

## المعالجة الثلاثية (معدل الشفاء 85-90%)

## المعالجة الثلاثية BMT لمدة 14 يوم

بزموت سبساليسيلات 524 ملغ - فموياً . 4 مرات/يوم

ميترونيدازول 250 ملغ - فموياً . 4 مرات/يوم

تتراسيكلين 500 ملغ فموي . 4 مرات باليوم +  $H_2RA$  لمدة 4 أسابيع إضافية

LAC لمدة 10 أو 14 يوم

لاتنوسيرازول 30 ملغ - فموي - مرتين/يوم

أموكسيسيللين اغم - فموي - مرتين/يوم

كلاريثرومايسين 500 ملغ - فموي - مرتين/يوم

OAC لمدة 10 أو 14 يوم

أوميبرازول 20 ملغ - فموي - مرتين/يوم

أموكسي سيللين اغم - فموي - مرتين/يوم

كلاريثرومايسين 500 ملغ - فموي - مرتين/يوم

RBC-AC (معدل شفاء >90%)

رانتيدين بزموت سلفات + أموكسيسيللين + كلاريثرومايسين.

MOC (معدل شفاء >90% في حال عدم وجود مقاومة للميترونيدازول)

ميترونيدازول + أوميبرازول + كلاريثرومايسين

$H_2RA$ : حاصرات مستقبلات  $H_2$

بالهليكوباكتر البوابية وإيقاف مضادات الالتهاب الستيروئيدية، فإن الجراحة في الوقت الحاضر لها دور هامشي في معالجة الداء القرصي الهضمي غير المختلط. في الوقت الحالي تستطب الجراحة فقط لتدبير الاختلاطات. وخاصة انسداد مخرج المعدة والانتقاب. بعض المقاربات الجراحية المختلفة تم توضيحها في الشكل 35-4.

### عسر الهضم غير القرصي

عسر الهضم هو عرض كلاسيكي للداء القرصي الهضمي. وهو من المشاكل السريرية الشائعة. وقد يشاهد عند 25-40% من الكهول. مع ذلك، فقط 15-25% من مرضى عسر الهضم وجد لديهم قرحة معدية أو عفجية. البقية شخص لديهم عسر هضم غير قرصي أو وظيفي. وهي حالة على الأرجح لها علاقة بإدراك غير طبيعي للأحداث في المعدة ناجم عن فرط حساسية حشوية واردة. الدلائل الحديثة تقترح أن 40% تقريباً من مرضى عسر الهضم غير القرصي (NUD) لديهم تآذي في استجابة التكيف لقاع المعدة. أعراض عسر الهضم قد تكون مزمنة، ناكسة، أو حديثة الوقوع. خطة العمل التشخيصية يجب أن تقوم على نفي الأسباب الأخرى لعسر الهضم مثل خزل المعدة وسرطان المعدة.

### التدبير

هناك 3 استراتيجيات ممكنة لتدبير مرضى (NUD) (الشكل 35-3) يستطب التقييم التنظيري العاجل للأشخاص الأكبر من 45 سنة أو الأشخاص الذين لديهم أعراض تدعو للريبة مثل نقص الوزن، الإقياءات المتكررة، عسر البلع، النزف الهضمي، فقر الدم. قصة عائلية قوية لوجود سرطان المعدة، أو كتلة غير طبيعية بالبطن، التنظير العاجل يستطب لنفي وجود أمراض خطيرة، خاصة سرطان المعدة وسرطان المري. في حال وجود قرحة معدية أثناء التنظير تؤخذ منها عدة خزعات من أجل الدراسة النسيجية لنفي وجود خباثات. ثم تعطى المعالجة القرصية ويعاد التنظير بعد ذلك للتأكد من الشفاء. لأن القرحة غير الشافية يمكن أن تكون في بعض الأحيان تظاهراً لسرطانة المعدة. التصوير الظليل باستخدام اللقمة البارييتية ضعيف الحساسية والنوعية لذلك لم يعد يوصى به في تقييم عسر الهضم.

الخيار الثاني، عند معالجة المرضى الأصغر من 45 سنة مع NUD بدون أعراض تدعو للريبة، نقوم بإعطاء معالجة تجريبية مضادة للإفراز لمدة 1-2 شهر. يستطب إجراء التنظير عند المرضى الذين يفضلون بالاستجابة لهذه المعالجة. من المهم تجنب الاستخدام الطويل للأدوية في هذه الحالة. خصوصاً بسبب وجود نسبة عالية من المرضى يحدث لديهم تحسن على الدواء الوهمي.

الاستراتيجية الثالثة: لتدبير NUD تتضمن إجراء الاستقصاءات غير الباضعة لتحري الهليكوباكتر البوابية. يليها معالجة بالصادات الحيوية للمرضى ذوي النتائج الإيجابية. هذه المعالجة تفترض تحقيق شفاء للقرحة في حال وجودها. إزالة الأهبة للتقرح. والحفاظ على المصادر. خاصة عند المرضى الأصغر من 45 سنة بدون أعراض مريبة. معدل الخمج بالهليكوباكتر البوابية في المجتمع يجب أيضاً أن يوضع بالحسبان لأن الاختبارات غير الباضعة تكون أقل دقة في حال كان انتشار هذا الخمج أقل من 10%. هذه المقاربة. على الرغم من تبنيها

الجدول 35-5. عوامل الخطورة لحدوث القرحة المتعلقة بمضادات الالتهاب الستيروئيدية.

| المؤكدة                              |
|--------------------------------------|
| تقدم السن                            |
| قصة سابقة للقرحة                     |
| معالجة مرافقة بالستيروئيدات          |
| معالجة مرافقة بالمميعات              |
| جرعات عالية من الدواء                |
| اضطرابات جهازية خطيرة                |
| المحتملة                             |
| الخمج المرافق بالهليكوباكتر البوابية |
| تدخين السجائر                        |
| تناول الكحول                         |

والنفخة قد تحدث أيضاً. جرعة منخفضة من الميزوبروستول (200 ميكغ 3 مرات باليوم) لها تقريباً نفس فعالية إعطاء الدواء لأربع مرات باليوم في الوقاية من القرحة المعدية والعفجية. مع انخفاض طفيف في حدوث التأثيرات الجانبية.

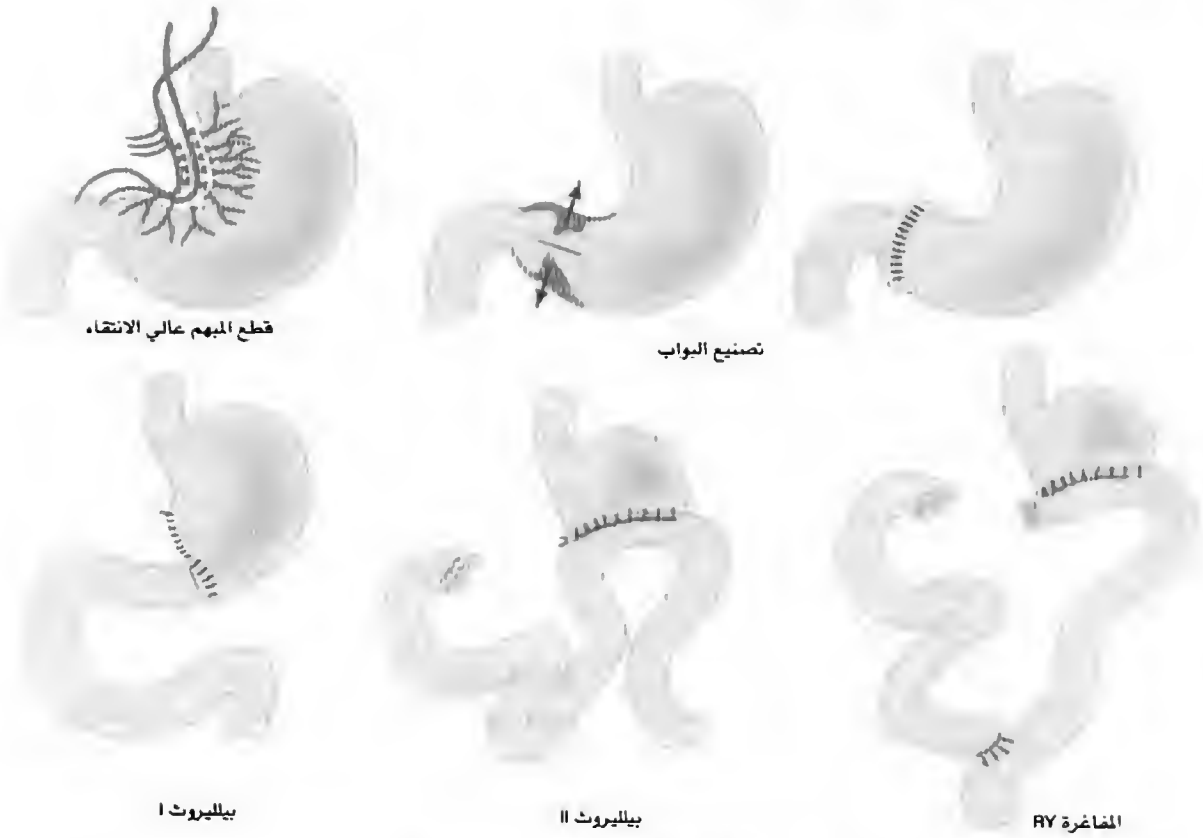
الاستراتيجية الثانية للوقاية من قرحات مضادات الالتهاب الستيروئيدية هي إعطاء المواد المثبطة للإفراز مثل مثبطات مضخة البروتون بالمشاركة مع هذه الأدوية. أو استبدال هذه الأدوية التقليدية بواحد من الأدوية الحديثة المثبطة النوعية ل COX-2. وطبقاً للمعلومات المتوافرة من التجارب السريرية. فإن مثبطات مضخة البروتون لها الأولوية عن حاصرات مستقبلات H2 في الوقاية من التقرح المعدي العفجي بالإضافة إلى تحسن الأعراض الهضمية أثناء استمرار المعالجة بمضادات الالتهاب الستيروئيدية. وبشكل مشابه فإن مثبطات مضخة البروتون لها قدرة على الوقاية من التقرح الهضمي تفوق الميزوبروستول مع أعراض جانبية مرافقة أقل. مع ذلك فإن الميزوبروستول وليس مثبطات مضخة البروتون وجد بالتجارب السريرية أنه يقلل من حدوث الاختلاطات القرصية.

عند مقارنة المثبطات النوعية ل COX-2 مع الأدوية المضادة للالتهاب الستيروئيدية التقليدية نجد أنه عند استخدام هذه الأدوية الحديثة يحدث نقص واضح في معدل حدوث القرحات المعدية العفجية. كما أن الدراسات تشير أيضاً إلى أن مثبطات COX-2 تقلل بشكل واضح الأعراض الجانبية الهضمية مقارنة مع الأدوية التقليدية. ورغم أن هذا الموضوع لا يزال موضع خلاف. فإن معظم الدلائل الحالية لا تقترح أن الهليكوباكتر البوابية تزيد من معدل حدوث القرحات المرافقة لاستخدام مضادات الالتهاب الستيروئيدية. لذلك، لا يوصى بإجراء اختبارات لكشف الهليكوباكتر البوابية ومعالجتها عند المرضى الذين يستخدمون مضادات الالتهاب الستيروئيدية بدون قصة داء قرصي. وبالعكس. المرضى الذين لديهم قصة سابقة للقرحات أو الاختلاطات القرصية يجب أن يجرى لهم اختبارات وعلاج للهليكوباكتر البوابية في حال وجودها قبل البدء بالمعالجة بمضادات الالتهاب الستيروئيدية.

حالياً توجد أدوية حديثة من مضادات الالتهاب الستيروئيدية أكثر أماناً للجهاز الهضمي تخضع للتجارب السريرية. مضادات الالتهاب الستيروئيدية المحررة للنيتريك أوكسيد أظهرت نقصاً في السمية للمعدة والعفج عند مقارنتها مع الأدوية التقليدية وذلك في دراسات صغيرة.

### الجراحة

بسبب التطور الهائل الحاصل في المعالجات الدوائية المثبطة للحمض. وإدراك أن الداء القرصي يمكن شفاؤه عن طريق معالجة الخمج



الشكل 35-4. العمليات الجراحية للداء القرحي الهضمي.

يجب أن يجري لهم استئصال جراحي على نية استئصال الداء المزمن والناجي. لسوء الحظ، وعلى الرغم من الاختبارات التشخيصية المتعددة، لا يشاهد ورم عند 10% على الأقل من حالات تناذر زولينجر - أليسون المشخصة.

يجب الشك بهذا التناذر عند المرضى الذين يحدث لديهم داء قرحي هضمي متكرر مع غياب الخمج بالهيليكوباكتر البوابية أو قصة استعمال مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، وأيضاً مرضى القرحة المفجئة المتعددة، والتوضعات غير الطبيعية للقرحات (القسم البعيد من الفج، الصائم)، والمرضى الذين يعانون من إسهال شديد أو عند داء القلس المعدي المريئي الشديد والمفند، على الرغم من أن الداء القرحي الهضمي يحدث عند أكثر من 90% من حالات تناذر زولينجر - أليسون. بينما 35% من المرضى يراجعون بشكوى إسهال فقط. يتم وضع التشخيص لهذا التناذر عندما يكون تركيز الفاسترين بالمصل أثناء الصيام أكثر من 1000 بيكوغرام/مل مع وجود فرط إفراز للحمض في المعدة، في حالات الشك (أي عيار الفاسترين >1000 بيكوغرام/مل) فإن إيجابية اختبار التحريض بالسيكرتين سوف تؤكد التشخيص. يعتبر هذا الاختبار إيجابياً عند حدوث زيادة >200 بيكوغرام/مل في عيار الفاسترين المصلي بعد حقن السيكرتين مقارنة مع ما قبل الحقن. هذا الاختبار إيجابي عند 90% تقريباً من مرضى تناذر زولينجر - أليسون مع ارتفاع متوسط لقيم الفاسترين. الناتج الحمضي القاعدي يرتفع (>15 ميلي مول/ساعة بدون جراحة سابقة للمعدة منقصة للحمض و<5 ميلي مول/ساعة في حال وجود جراحة سابقة) عند أكثر من 90% من مرضى هذا التناذر. ولأن الفاسترينوما

من قبل البعض، لم يثبت أنها فعالة في تحسن NUD. علاوة على ذلك، فإن المعالجة كيفما اتفق بالصادات الحيوية قد تترافق مع تغير في الفلورا المعوية الطبيعية، زيادة مقاومة الهليكوباكتر البوابية وغيرها من الجراثيم غير المستهدفة بالعلاج، وسلسلة من التأثيرات الجانبية مثل التهاب الكولون المرافق للصادات والتهاب الكولون بالمطثيات.

### تناذر زولينجر - أليسون

يتصف هذا التناذر بوجود مستويات مرتفعة للفاسترين في المصل. هذا الفاسترين يتم إنتاجه من الأورام المفرزة للفاسترين والتي تتوضع على الأغلب في البنكرياس والفج. فرط غاسترين المصل يحرض فرط إفراز الحمض والبسرين في المعدة، والذي قد يؤدي إلى قرحات هضمية، التهاب فج وصائم، التهاب مري، وإسهالات. هذا التناذر يعتبر سبباً غير شائع للداء القرحي الهضمي حيث يشكل أقل من 1% مجمل الأسباب. الأورام المفرزة للفاسترين في هذا التناذر تدعى الفاسترينوما، وتتوضع عادة في ما يسمى مثلث الفاسترينوما، وهذا المثلث يقع ما بين القطعة الثانية والثالثة للفج ومنطقة الاتصال ما بين رأس وجسم البنكرياس، والقناة المرارية. 75% من مجمل أورام الفاسترينوما تكون حالات إفرازية. البقية 25% تعتبر جزءاً من تناذر التششؤ الصماوي العديد النمط I، (MEN-I)، وهي حالة تنتقل وراثياً بشكل مسيطر مع توضع على الصبغي 11، وتترافق بشكل وصفي مع فرط نشاط جارات الدرق، وأورام نخامية. كل المرضى المصابين بالفاسترينوما الإفرازية وبدون وجود أي دلائل على حدوث نقائل للكبد



الشكل 35-5. المقارنة التشخيصية للعرضي الذين يراجعون بمسرح هضم غير مجرى له أي استقصاءات. الخصائص المشيرة للربمة تتضمن: نقص الوزن، الإقياء، فقر الدم، النزف الهضمي، أو كتلة بالبطن أو اعتلال عقد لفية: HP = الهيليكوباكتر البوابية.

فإن إثبات وجود حالة فرط إفراز الحمض بواسطة تحليل عسارة المعدة يعتبر أمراً ضرورياً لتشخيص تناذر زولينجر-أليسون. متى ما وضع تشخيص فرط غاسترين المصل، وتم نفي الأسباب الواضحة، يجب بذل كل الجهد لتحديد مكان الورم المفرز للغاسترين ثم استئصاله. أفضل اختبار تصويري مفرد لكشف الغاسترينوما هو اختبار ومضان مستقبلات السومانوستاتين (SRS)، وهو أكثر حساسية من أي وسيلة استقصائية أخرى بما في ذلك الطبقي المحوري والرنان والإيكو، على الرغم من أن الإيكو عبر التنظير (EUS) له حساسية

نعتبر سبباً غير شائع نسبياً لحدوث فرط غاسترين المصل، فإنه يجب وضع السبببات الأخرى بالحسبان. أشيع أسباب فرط غاسترين المصل هي الخمج بالبيليكلوباكتر البوابية المتوضع في الفار أو اللاكلوريديّة المتعلقة إما بنقص الحمض داخل لمة المعدة بسبب التهاب المعدة الضموري أو المعالجة المضادة للإفراز بمثبطات مضخة البروتون. فرط غاسترين المصل يمكن أن يتم ربطه بأسباب أخرى مثل الاحتباس في الفار المعدي (بعد جراحات القرحة)، الاستئصال الواسع للأمعاء الدقيقة، الانسداد المزمن لمخرج المعدة، والتقصير الكلوي المزمن. لذلك

**الجدول 35-6. أسباب تأخر الإفراغ المعدي.**

|   |
|---|
| أسباب ميكانيكية .                                     |
| الداء القرقي الهضمي. البواب المتندب                   |
| الخيئات: سرطان المعدة، لمفوما المعدة، سرطان البنكرياس |
| جراحة المعدة: قطع المبهم، استئصال المعدة، المغاغة RY  |
| داء كرون  |
| أسباب صماوية واستقلابية                               |
| السكري  |
| قصور الدرق  |
| حالة قصور الكظر                                       |
| اضطرابات الشوارد                                      |
| القصور الكلوي المزمن                                  |
| <b>الأدوية</b>  |
| مضادات الكولين  |
| الأفيونات   |
| شادات الدوبامين                                       |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة                         |
| اضطرابات العضلات الملساء في المعدة                    |
| تصلب الجلد  |
| الداء النشواني  |
| التهاب العضلات/التهاب الجلد والعضلات                  |
| الانسداد الكاذب                                       |
| الحثل التوتري العضلي                                  |
| <b>الاعتلال العصبي</b>                                |
| تصلب الجلد  |
| الداء النشواني  |
| الانسداد الكاذب                                       |
| اعتلال الأعصاب الذاتية                                |
| اضطرابات الجهاز العصبي المركزي أو الاضطرابات النفسية  |
| أورام جذع الدماغ                                      |
| أذيات الحبل الشوكي                                    |
| القهم العصابي   |
| الشدة   |
| <b>متفرقات</b>  |
| الخزل المعدي مجهول السبب                              |
| داء القلس المعدي المريئي                              |
| عسر الهضم غير القرقي (الوظيفي)                        |
| الدنف السرطاني أو القهم                               |

كان لديهم انسداد مخرج معدة قبل الجراحة كاختلاط للداء القرقي، مؤهين أيضاً بشكل شائع لحدوث خزل معدي لديهم. أخيراً، داء باركنسون، الاضطرابات الرثائية، فرط أو قصور الدرق، الانسداد المعوي المزمن الكاذب والعديد من التآثرات نظيرة السرطانية تترافق أيضاً مع الخزل المعدي.

التقييم التشخيصي لتأخر إفراغ المعدة يجب أن يركز على نفي الاضطرابات البنيوية والاستقلابية. يعتبر التطهير الاختبار البدئي المفضل لنفي وجود انسداد ميكانيكي في مخرج المعدة. كذلك الصور الشعاعية الظليلة للأعضاء الدقيقة قد تكون مفيدة لنفي آفات الأمعاء الدقيقة، شوارد المصل، تعداد كريات الدم، ودراسة الدرق، كلها استقصاءات لابد من إجرائها. وعندما تكون نتائج هذه الاستقصاءات

مساوية لتحديد مكان الورم البدئي في البنكرياس. في حال وجود نقائل للكبد لابد من أخذ خزعات عبر الجلد من هذه النقائل وذلك بتوجيه من الإيكو أو الطبقي المحوري. أما في حال عدم وجود نقائل كبدية، فإن اختبار SRS سوف يقوم بتحديد المكان البدئي للورم في 60% من الحالات. إذا كان المريض قابلاً للجراحة واختبار SRS إيجابي، فإنه لا حاجة لدراسات استقصائية أخرى من أجل تحديد مكان الورم البدئي. أما إذا كان SRS سلبياً، فإن إجراء مرنان، تصوير أوعية، أو EUS سوف يكشف الأماكن المحتملة للورم البدئي في 15% إضافية من الحالات. عادة ما يتم كشف أورام متعددة في البنكرياس والعفج عند مرضى تناذر MEN-1 وعلى الرغم من أن دور الجراحة عند هؤلاء المرضى أقل. فإن البعض يوصى بالجراحة إذا كانت الآفة ذات قطر أكبر من 3 سم وتم تحديد ذلك بواسطة الاستقصاءات التصويرية قبل الجراحة. وذلك للإقلال من احتمال حدوث النقائل الكبدية. مع ذلك، نادراً ما يحدث هجوع ناجح أو طويل الأمد عند هؤلاء المرضى.

كل مرضى تناذر زولينجر، أليسون، سواء كانت حالتهم إفرادية أو عائلية، يحتاجون للمعالجة بمضادات الإفراز بعد وضع التشخيص وأثناء التقييم البدئي لمحاولة تحديد موقع الفاسترينوما. هؤلاء المرضى يجب أن يعالجوا بالبدة بمشبطات مضخة البروتون وبجرعة ضعف الجرعة الطبيعية المستخدمة لمعالجة القرحات المعدية العفجية الشائعة. عند المرضى الذين لا يستطيعون تناول الأدوية عن طريق الفم يمكن إعطائهم البانتوبرازول وريدياً بجرعات تتراوح ما بين 80-240 ملغ يومياً، وكذلك المرضى المجرى لهم جراحة، هدف المعالجة هو أن يصبح الناتج الحمضي القاعدي أقل من 10 ميلي مول/ساعة وذلك في الساعة التي تسبق الجرعة التالية من الدواء. المعالجة المزمنة بمشبطات مضخة البروتون تؤدي إلى تثبيط مستمر لإفراز الحمض، سيطرة جيدة على الأعراض، شفاء تام لأي أذيات مخاطية، وتأثيرات جانبية قليلة.

**الخزل المعدي**

الخزل المعدي تناذر يتصف بوجود تأخر في إفراغ المعدة. مما يؤدي إلى تأذي العبور الطعامي من المعدة إلى العفج، مع عدم وجود أي انسداد ميكانيكي. أعراض الركودة المعدية تتضمن الشبع الباكر أو السهل، النفخة، الغثيان، والإقياء، ولأن الأعراض تزداد سوءاً مع تناول الطعام، فإن المريض عادة ما يراجع بقهم، نقص وزن، وعوز غذائي. يوجد طيف واسع من الاضطرابات السريرية التي تترافق مع تأذي الإفراغ المعدي (الجدول 35-6). يعتبر الداء السكري أشيع أسباب خزل المعدة، وأكثر من 60% من مرضى السكري يشكون من أعراض الركودة المعدية. وعلى الرغم من أن الخزل المعدي يشاهد بشكل وصفي عند الأشخاص المصابين منذ فترة طويلة بالسكري الشبابي (10 سنوات أو أكثر) النمط 1، والذين يوجد لديهم اختلالات أخرى مثل اعتلال الأعصاب المحيطية والذاتية، اعتلال كلوي، واعتلال الشبكية، فإن الأعراض الهضمية تكون شائعة أيضاً خلال العقد الأول من التشخيص. يبدو أن الخزل المعدي السكري يحدث كنتيجة لاعتلال دائم عصبي في الأعصاب الذاتية والمعوية، والتغيرات العابرة في السيطرة على السكر، أو المشاركة ما بينهما. خزل المعدة مجهول السبب شائع أيضاً وهو يشمل الحالات التي لا يمكن تحديد سبب واضح فيها. حوالي ثلث هؤلاء المرضى لديهم خزل معدي بسبب فيروسي، مع ارتشاح فيروسي في ضفائر Myenteric في المعدة، المرضى الذين أجري لهم جراحة على المعدة، خاصة الذين



المرضى المعدين على هذه المعالجات، فإنه قد يكون من الضروري اللجوء للجراحة، عن طريق وضع أنبوب صائمي مع أو بدون فغر معدة. التغذية الجهازية الكاملة TPN نادراً ما تستطب. أما الاستئصال الجراحي فيجب أن يوضع بالحسبان عند المرضى المصابين بركودة معدية معقدة تالية للجراحة. ناظم الخطأ المعدي وغيره من المواد المحركة، خاصة الحاصرات الحديثة لمستقبلات السيروتونين. هي قيد الدراسة والبحث حالياً وقد تكون خياراً علاجياً في المستقبل.

### إفراغ المعدة السريع

يعد إفراغ المعدة لسريع من المشاكل السريرية الأقل شيوعاً مقارنة مع خزل المعدة. تناذر الإغراق يصف التظاهرات الهضمية والجهازية الناجمة عن الوصول الباكر لكميات كبيرة فعالة تناضحية من الطعام إلى الأمعاء الدقيقة. تناذر الإغراق عادة ما يشاهد عند تأذي وظيفة المعدة التخزينية الطبيعية، وكذلك وظيفة السحن، والغلبة، وغالباً بعد إجراء جراحة للداء القرحي الهضمي. الإفراغ المتسارع للمواد الغذائية مضطربة التوتر إلى الأمعاء الدقيقة يؤدي إلى توسع الأوعية الحشوية وتحرر الببتيد الفعال وعائياً. تناذر الإغراق الباكر يحدث بعد 30 دقيقة تقريباً من تناول الطعام حيث يشعر المريض بامتلاء بالشرسوف، الألم، الغثيان، الإقياء، الشبع الباكر، وعلامات وعائية حركية مثل التوهج، الخفقان، والتمرق. الأعراض اللاحقة مثل التمرق، الرعاش، والضعف، تحدث بعد ساعتين تقريباً من تناول الطعام وقد تكون ناجمة عن نقص سكر الدم بسبب فرط إفراز الأنسولين الارتدادي. معالجة تناذر الإغراق تتضمن تعديل الحمية لتفسير الحجم والحمل التناضحي الذي يتم إفراغه إلى الأمعاء الدقيقة. الوجبات الصغيرة المتعددة الفقيرة بالكربوهيدرات، فصل السوائل عن الأطعمة الصلبة وتجنب السوائل مضطربة التوتر واللاكتوز عادة ما يكون مساعداً. عند فشل هذه الإجراءات، يعطى الأوكترتوتيد ocreotide بجرعة 25-50 ميكروغرام حقناً تحت الجلد قبل تناول الطعام بـ 30 دقيقة. هذا الدواء يعمل عن طريق إبطاء الإفراغ المعدي والعبور المعوي بالإضافة لتثبيط إفراز الأنسولين. الإجراءات الجراحية لإبطاء الإفراغ المعدي لها معدل نجاح محدود.

### انفتال المعدة

يحدث انفتال المعدة عند ما تلتف المعدة حول نفسها. هذا الحدث قد يكون عابراً مؤدياً إلى أعراض بسيطة، أو قد يؤدي للانسداد وحتى الإقفار والتنخر. الانفتال المعدي البدئي يشكل ثلث الحالات، ويحدث تحت مستوى الحجاب الحاجز، حيث تكون الأربطة المثبتة رخوة جداً لأسباب خلقية أو مكتسبة. أما الانفتال المعدي الثانوي يحدث فوق مستوى الحجاب الحاجز بالترافق مع الفتوق جنب المري أو غيرها من العيوب الحجابية. انفتال المعدة الحاد يتظاهر بألم شديد ومفاجئ في أعلى البطن أو الصدر. التهوع المستمر يؤدي إلى إقياءات صغير الحجم، مع عدم القدرة على إدخال أنبوب أنفي معدي. هذه الأعراض المشاركة، تدعى أيضاً ثلاثية بورشاردتز Borchardt's. يجب أن توجه إلى شك سريري قوي بوجود انفتال معدة حاد. انفتال المعدة المزمن قد يترافق مع أعراض بسيطة أو لا نوعية مثل الانزعاج

سلبية. فإن الدراسة بومضان النظائر المشعة (تفريسة إفراغ المعدة) باستخدام وجبة مختلطة صلبة. سائلة. تستطيع قياس تأخر الإفراغ المعدي. إن تحديد وتقييم إفراغ المواد الصلبة أهم من الناحية السريرية من إفراغ السوائل. في بعض الحالات الخاصة الصعبة، فإن قياس الضغط في السبيل الهضمي وتخطيط المعدة الكهربائي قد يساعدان بالتشخيص.

تدبير الخزل المعدي يبدأ بالتعرف على ومعالجة العامل المسبب القابل للإصلاح. الأدوية التي تقلل من الإفراغ المعدي مثل المخدرات، مضادات الكولين، ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، يجب تجنبها. ولأن إفراغ السوائل أسهل من إفراغ المواد الصلبة، وغالباً ما يتم المحافظة على قدرة المعدة على إفراغ السوائل في حالات الخزل المعدي. لذلك تعديلات بسيطة على الحمية قد تساعد بالعلاج. يجب تعديل الحمية لتتضمن الأطعمة المخفوقة والمطحونة إضافة للسوائل. كما يجب تجنب الأطعمة الغنية بالدهون والأغذية الحاوية على الألياف لأنها تثبط إفراغ المعدة في الحالات الطبيعية. وهي أقل قابلية للإفراغ. الخيارات العلاجية محدودة وتتضمن استخدام الأدوية طليعة الحركية Prokinetic، والتي هي أدوية تحسن العبور في السبيل الهضمي.

الميتوكلوراميد هو حاصر لمستقبلات الدوبامين ويسهل أيضاً تحرر الاستيل كولين من نهايات الأعصاب الكولينرجية في المعى، وبالتالي يسرع الإفراغ المعدي. فعالية الميتوكلوراميد متناقضة. والمعالجة طويلة الأمد تختلط بالتأثيرات الجانبية وحدوث التحمل. التأثيرات الجانبية تحدث عند أكثر من 20% من المرضى وتتضمن: الخمول، القلق، التعب، الأرق، التملل، الهياج، تأثيرات خارج هرمية، ثر الحليب، واضطراب الدورة الشهرية. الجرعة النموذجية هي 10 ملغ قبل الوجبات بـ 20-30 دقيقة وعند النوم. مع أنه يمكن زيادة الجرعة إلى 80 ملغ/يوم أو تخفيضها إلى 20 ملغ/يوم. يجب تعديل الجرعة في حال وجود قصور كلوي.

السيسابريد cisapride هو عامل يزيد الفعالية الحركية للمعدة عن طريق تسهيل تحرر الاستيل كولين في ضفائر Myentric، وهو لم يعد يستخدم في الوقت الحاضر وغير متوافر بشكل روتيني في الولايات المتحدة وغيرها من البلدان بسبب التأثيرات الجانبية الخطيرة المترافقة مع استخدامه. أشيع التظاهرات الجانبية هي الصداع، المفص، والإسهال. لقد ذكر حدوث تسرع قلب بطيني، رجفان بطيني، وتطاول المسافة QT عند إعطاء هذا الدواء مع الأدوية الأخرى المثبطة للسيبتوكروم P-450.

الاريثرومايسين صاد حيوي من زمرة الماكروليدات يحرض مستقبلات motilin في العضلات الملساء والموجودة في كل مستويات السبيل الهضمي. التأثير الحركي للاريثرومايسين له علاقة بقدرته على تقليد تأثير الببتيد المعدي المعوي المسمى motilin وبالتالي يحرض تقلص العضلات الملساء وبالتالي يساعد المعدة على تسريع إفراغ الأطعمة الصلبة والسوائل. الاريثرومايسين قد يحسن بشكل دراماتيكي إفراغ المعدة عند المرضى السكريين المصابين بخزل معدي شديد وذلك عند إعطاؤه وريدياً بجرعة 1-3 ملغ/كغ كل 8 ساعات. الاستخدام طويل الأمد لهذا الدواء بجرعة 250 ملغ -500 ملغ عن طريق الفم كل 8 ساعات عند مرضى الركودة المعدية، له فعالية محدودة، وذلك بسبب تسرع المناعة. الآثار الجانبية، أو كليهما.

معظم البازهر المعدي يمكن تحطيمه ميكانيكياً وبالتالي يمكن سحبه أو تركه ليمر بشكل تلقائي. البازهر الذي لا يمكن إزالته بواسطة التنظير أو غسيل المعدة. أو الذي يؤدي لحدوث اختلاطات قد يستدعي إجراء جراحة. بعد الاستئصال الناجح للبازهر، ينصح المريض بتجنب الخضار والفواكة النيئة. العوامل المحركة قد تساعد أيضاً في منع حدوث النكس. أما عادات تناول الشعر أو غيره من الأجسام الأجنبية غير القابلة للهضم فتتطلب إجراء استشارة ومعالجة نفسية.

الشرسوفي، اللذع، امتلاء البطن أو النفخة، والقرقرة، خاصة بعد تناول الطعام. تشخيص انفتال المعدة يتم بواسطة التصوير الظليل للجهاز الهضمي العلوي حيث يظهر وجود انسداد غير متوقع في مكان الانفتال. انفتال المعدة الحاد يستدعي إجراء جراحة عاجلة بسبب الخطورة العالية ومعدل الوفيات المرتفع في حال حدوث الإقفار المعدي أو الانتقاب. المعالجة تتضمن تثبيت المعدة جراحياً وإصلاح أي فتوق مرافقة جنب المري.

### البازهر Bezoar

يعرف البازهر بأنه تراكم مستمر لأجسام أجنبية في المعدة. وعلى الرغم من أنها قد تحدث كنتيجة لعادات الطعام غير المعتادة (عادة أكل الشعر)، فإن معظم البازهر عند الكبار يتكون بشكل رئيسي من مشتقات الخضار. وذلك عند المرضى الذين أجريت لهم جراحة سابقة أثرت على الوظيفة الحركية للمعدة. المضغ السيئ وتناول كميات كبيرة من المواد الصلبة غير القابلة للهضم يمكن أن يساهم في تشكل البازهر. المرضى عادة ما يراجعون بأعراض عسر هضم. وبشكل أقل شيوعاً، البازهر قد يؤدي إلى قرحات ركودية (قرحات دراجستيدت)، والتي قد تؤدي إلى نزف هضمي حاد أو مزمن أو إلى حدوث الانتقاب. التشخيص يتم عن طريق تصوير السبيل الهضمي العلوي أو التنظير.

## أمراض الأمعاء، الإنتهاية

بمقدار أكثر من 20 ضعف في الأهبة للمرض. بينما الطفرات متغايرة الريبية، الأشعة، الإقنار، إلخ) يمكن أن تؤدي لالتهاب الأمعاء. فإن المصطلح الداء المعوي الالتهابي IBD يشير بشكل عام إلى مرضين مجهولين السبب، التهاب الكولون التقرحي، وداء كرون. تشخيص IBD يتم عن طريق الربط ما بين الملامح السريرية، التطيرية، الشعاعية، والنسجية. التهاب الكولون التقرحي يتصف بوجود تغيرات التهابية تشمل مخاطية الكولون بطريقة مستمرة، تبدأ من المستقيم وتمتد للأعلى. اعتماداً على مدى امتداد المرض يمكن تقسم التهاب الكولون التقرحي إلى التهاب المستقيم (المستقيم فقط) التهاب المستقيم والسين، التهاب الكولون الأيسر (يمتد حتى الزاوية الطحالية)، أو التهاب الكولون الشامل. هذا التصنيف مهم لأسباب تتعلق بالإنداز والعلاج. وعلى عكس التهاب الكولون التقرحي، فإن داء كرون يمكن أن يصيب أي قسم من السبيل الهضمي، وغالباً بطريقة غير متواصلة، ويتصف بوجود التهاب عبر الجدار مما يؤدي لحدوث الاختلاطات مثل الخراجات، النواسير، والتضيقات. وبالرغم من الطبيعة المزمنة لهذين المرضين، فإن المعالجات الحديثة المضادة للالتهاب تحمل أملاً كبيراً في المساعدة على الإقلال من الأمراض وتحسين نوعية الحياة. عند الأشخاص المصابين.

مورثة المستند البشري للكريات البيضاء HLA التي تتوضع على الصبغي 6 لها دور هام في حدوث IBD، خاصة داء كرون، الذي في التوائم المتماثلة يكون معدل التوافق 50٪ تقريباً. مقارنة مع التهاب الكولون التقرحي الذي يكون فيه معدل التوافق 10٪. الأبحاث على كلا المرضين أظهرت وجود ترافق مع HLA النوعية النمط الفردي، ولكن لا يوجد أي نمط فردي مرتبط بشكل حاسم مع أي اضطراب.

حوالي 10٪ من مرضى IBD لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالمرض، كما أن أقارب الدرجة الأولى للمرضى المصابين بـ IBD لديهم خطورة بمقدار 10-15 ضعف للإصابة بـ IBD، وبشكل سائد داء مماثل للداء المصاب به المريض. أخيراً، تراكبات وراثية نادرة تم وصفها بالترافق مع IBD أو الأمراض الشبيهة بـ IBD. وتتضمن تناذر تورنر، تناذر هيرمانسكي-بودلاك، تناذر داون، داء خزن الجليكوجين النمط 1، وعدد من اضطرابات نقص المناعة.

### العوامل المناعية.

في الحالة المناعية الطبيعية للأمعاء، يوجد وفرة في الأنسجة اللمفية المفعلة حديثاً في المخاطية. وهذا تم وصفه بأنه التهاب مسيطر عليه أو فيزيولوجي. وهو على الأرجح حدث كاستجابة للمواجهة الدائمة للمواد المستضدية (المشتقة من الحمية، المضيف، أو المصادر الأجنبية) والتي عبرت الحواجز الطبيعية الظهارية من اللمعة.

في IBD يوجد زيادة في فعالية العديد من الخلايا المختلفة المناعية المخاطية، ولكن التي تبدو أنها تلعب الدور الهام هي خلايا CD4+ T المساعدة (Th). إن خلايا CD4+ Th يمكن تقسيمها أيضاً حسب منتجاتها من المواد طليعة الالتهابية إلى Th1 (العامل المنخر الورمي α، الانترفيرون δ) أو Th2 (الانترليوكين - 4، - 5، و - 13). هذا التفريق هام لأن استجابة هذه الخلايا تقرر نوع الالتهاب الذي سيحدث. يبدو أن داء كرون هو استجابة Th1، بينما التهاب الكولون التقرحي يبدو أنه مشاركة ما بين كلا من النمط Th1، Th2 للاستجابة. إذا كان هناك زيادة تفعيل، وعدم قدرة على إيقاف التفعيل، أو نقص في تنظيم خلايا T، فإنه يوجد فقدان للإرقاء في الوسط المجري للمخاطية في IBD. مع زيادة في نتائج الالتهاب المعوي..

### السبببات

في الوقت الحالي، النظريات المتعلقة بأمراض IBD تتضمن خلل التنظيم في الاستجابة المناعية المعوية الطبيعية إلى العوامل البيئية (مثل جراثيم اللمعة) عند الأشخاص المؤهين وراثياً. وعلى الرغم من أن أسباب IBD لا تزال غير معروفة، فإن التطورات الحديثة في فهم العوامل الوراثية، المناعية، والبيئية بدأت بفك الرموز المتعلقة بسبببات هذه الاضطرابات المعقدة.

### العوامل الوراثية

بسبب التطورات الحاصلة في علم الوراثة والمورثات، تم التعرف على عدد من المواقع المشتبهة على صبغيات متعددة في IBD، مما يدعم السبب المورثي المتعدد لهذا الاضطراب. تحليل أحد المواقع على الصبغي 16، والذي يدعى بالموقع IBD1، أدى لمعرفة إضافية بوجود نووي nucleotid مفرد متعدد الأشكال أو زيجان طفري لنواتج المورثة Nod2. الطفرات متماثلة الريبجوت للمورثة Nod2 تتوافق مع زيادة

## العوامل البيئية

الكولونيات. المرضى الذين لديهم إصابة في المستقيم أو المستقيم والسين قد يمتد الداء بعد 10 سنوات إلى أقسام إضافية من الكولون في 15٪ من الحالات، حوالي 20-25٪ من المرضى المصابين بالتهاب شامل للكولونيات. عادة سوف يحتاجون لاستئصال كولون خلال 2-5 سنوات من التشخيص اعتماداً على شدة التهاب الكولون لديهم. وعلى النقيض من ذلك، أقل من 10٪ من المرضى المصابين بداء طفيف أو إصابة بالمستقيم فقط سوف يحتاجون لاستئصال كولوني بعد 10 سنوات من التشخيص. المرضى قد يراجعون بتظاهرات خارج معوية مثل الحمامى العقدية، التهاب قزحية، التهاب غنبيه، أو التهاب مفاصل قبل ظهور الأعراض المعوية.

السير السريري الوصفي لهذا الداء هو هجمات متقطعة مزمنة يليها فترات من الهجوع. علامات السير السريري السيئ تتضمن حدوث الألم البطني، التجفاف، الحرارة، وتسرع القلب، التظاهرات السريرية التي تتضمن عدد مرات التغوط، الحرارة، معدل النبض، وجود الدم بالبراز، بالإضافة إلى وجود فقر الدم، وارتفاع سرعة التثفل ESR، تم استخدامها لتقييم شدة التهاب الكولون التقرحي.

## الاختلاطات الكبرى

الكولون العرطل السمي و/أو الانتقاب. الكولون العرطل السمي يتصف بحدوث توسع واضح عيانياً في الكولونيات يترافق مع ارتفاع حرارة، ألم بطني، تجفاف، تسرع قلب، والإسهال الدموي، والذي قد يتطلب تدخلاً جراحياً عاجلاً. قد يحدث الانتقاب في الكولون العرطل السمي أو عند مريض لديه التهاب كولون فعال، خاصة عند المرضى المعالجين بالستيروئيدات.

فقر الدم. وهذا بسبب فقدان الواضح للدم من الكولون المصاب إضافة إلى تثبيط النقي بفعل الحالة الالتهابية، النزف الصاعق غير شائع.

السرطانة الغدية بالكولون. يزداد احتمال حدوث السرطان بمقدار 10-20 ضعف (في حال كان المرض ممتداً بعد الكولون السيني) وذلك بعد 10-20 سنة من تشخيص المرض مقارنة مع الأشخاص الطبيعيين. يوصى بإجراء تنظير كولونيات مع أخذ خزعات للدراسة السيجية كل سنتين بعد 8 سنوات من تشخيص المرض في حالات التهاب الكولون الشامل، وبعد 12-15 سنة عند مرضى التهاب الكولون الأيسر، يليها تنظير سنوي بعد 20 سنة من الإصابة بالمرض، التهاب المستقيم لا يترافق مع زيادة في احتمال حدوث السرطان. المرضى المصابين ب IBD مع التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي لديهم خطورة عالية، ويوصى بإجراء المسح السنوي لديهم بعد التشخيص البدئي. متى ما شوهد عسر التصنع، وهو نذير للسرطان. يوصى باستئصال الكولون.

## داء كرون

هذا لداء قد يصيب أي قسم من السبيل المعدي المعوي، والذي يحدد التظاهرات السريرية هو مكان الإصابة ونوع الالتهاب. وعلى عكس التهاب الكولون التقرحي. في داء كرون يتوضع الالتهاب ضمن الجدار. ويمكن أن يصبح جدار الأمعاء سميكاً، متليفاً، ومتضيقاً. أما سطح المخاطية فقد يبدو مثل الحجارة المرصوفة بسبب حدوث الودمة مع التقرحات الخطية. يمكن أن تحدث أيضاً شقوق عميقة وتؤدي لحدوث

تعتبر العوامل البيئية أقل العوامل فهماً في سبببات IBD، العديد من العوامل الخامجة بما في ذلك المتفطرة نظيرة السلية وفيروس الحصبة. اتهمت في إحداث IBD، ولكن ولا واحد منها يفي بمعايير العامل الممرض الحقيقي. العوامل البيئية موضع شك بسبب أن الداء أكثر شيوعاً في البلدان الصناعية. مع ذلك، فإن العامل البيئي الوحيد حتى الآن الذي يترافق بشكل واضح مع IBD هو تدخين السجائر. تدخين السجائر يبدو أنه واقى لالتهاب الكولون التقرحي، بينما المدخنين المصابين بداء كرون يكون لديهم داء أكثر هجومية مقارنة مع غير المدخنين. لم يعرف أي دور للحمية في إحداث IBD، ولكن حماية العناصر الطبيعية وانحراف مجرى البراز يمكن أن يقلل من نكس الالتهاب في داء كرون.

## الوبائيات

معدل حدوث وانتشار IBD يعكس العوامل الوراثية والبيئية التي تساهم بهذه الاضطرابات. على سبيل المثال، كلا المرضين أكثر شيوعاً في المناطق الشمالية، والعرق الأبيض. وبشكل خاص عند السكان المنحدرين من أصول أوروبية شمالية، ويتضمن ذلك سكان شمال أمريكا، أستراليا، جنوب أفريقيا، كما وجد أن اليهود الاشكناز لديهم معدل إصابة أكثر بـ 2-8 أضعاف بهذه الاضطرابات مقارنة مع غير اليهود. وعلى الرغم من أنه أكثر شيوعاً في المجموعات السابقة الذكر، إلا أن IBD يمكن أن يصيب أي مجموعة عرقية أو دينية في أي مكان بالعالم.

في الولايات المتحدة الأمريكية يوجد أكثر من مليون شخص مصابين ب IBD، ومعدل الحدوث للحالات الجديدة هو 3-10 حالة جديدة لكل 100,000 من الناس. وخلال العقود الماضية، كان معدل حدوث التهاب الكولون التقرحي ثابتاً، بينما معدل الحدوث لداء كرون ازداد بالتدرج. كما أن معدل الإصابة يختلف حسب العمر مع ذروة حدوث ما بين العقد الثاني والرابع من الحياة، يليها ذروة ثانية حول العقد السادس من الحياة. هذا المرض يصيب كلا الجنسين بنفس النسبة.

## الملامح السريرية

## التهاب الكولون التقرحي

التهاب الكولون التقرحي يتصف بوجود التهاب مزمن في السطح المخاطي للمستقيم ويمتد للأعلى عبر الكولون بطريقة مستمرة، إن امتداد وشدة الالتهاب الكولوني تحدد الإنذار والتظاهرات (بدء مخايل أو حاد).

معظم المرضى يتظاهر لديهم الداء في البداية بإسهال، ألم بطني، الحاح للتبرز، نزف مستقيمي، ومرور المخاط عبر المستقيم. حوالي 40-50٪ من المرضى لديهم التهاب مستقيم أو التهاب سين ومستقيم، 30-40٪ من المرضى لديهم داء ممتد حتى الزاوية الطحالية، بينما الـ 20-25٪ من المرضى المتبقين لديهم إصابة تشمل كامل

عصبية في حال عدم معالجته). وسوء امتصاص الأملاح الصفراوية (وبالتالي حدوث الإسهال الناجم عن الإفراز الكولوني المحرض بالأملاح الصفراوية غير الممتصة). نقص الوزن قد ينجم عن سوء الامتصاص العام بسبب ضياع سطح الامتصاص.

**النواسير:** الالتهاب عبر الجدار قد يؤدي إلى نزح تلقائي إلى الأعضاء المجاورة مثل العرى المعوية (نواسير معوية معوية) والمثانة (نواسير معوية مثانية). الجلد (نواسير معوية جلدية). والمهبل (نواسير معوية مهبلية) أو قد يؤدي إلى تشكل الخراجات حول الأمعاء أو في غيرها من الأنسجة المحيطة.

**حصى الكالسيوم أو كزالات البولية:** سوء امتصاص الدهون المزمن يؤدي إلى ارتباط الحموض الدسمة الحرة الموجودة في اللمعة مع الكالسيوم، مما يسمح بامتصاص الأوكزالات (والتي في الحالة الطبيعية تكون ضعيفة الامتصاص بسبب تشكيلها معقدات غير ممتصة مع الكالسيوم في لمعة المعى). المرضى المجرى لهم فقر دقاق و/أو لديهم نقص حجم مزمن بسبب الإسهالات لديهم أيضاً خطورة متزايدة لتشكيل حصى حمض البول.

**السرطان:** في حال توضع الإصابة في الكولون فإن خطورة حدوث السرطان مشابهة لما ذكر في التهاب الكولون التقرحي (انظر سابقاً). معدل حدوث سرطان الأمعاء الدقيقة والمفوما يزداد بشكل بسيط عند مرضى داء كرون.

**النزف الصاعق:** النزف الصاعق في داء كرون غير شائع.

## التشخيص

إن تشخيص الإصابة بـ IBD يتم اعتماداً على الربط ما بين التظاهرات السريرية، التحاليل المخبرية، الموجودات التنظيرية والشعاعية، والخصائص النسيجية. التحاليل المخبرية غير نوعية وغالباً ما تعكس وجود حالة التهابية (ارتفاع البيض) مع/أو فقر دم. عيار الأضداد الهيولية المضادة للعدلات ما حول النواة perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody يكون إيجابياً في 70% من حالات التهاب الكولون التقرحي، ولكن نادراً ما يكون إيجابياً عند مرضى داء كرون. كما أن الأضداد الفطرية السكرية الجعوية Saccharomyces cerevisiae تكون أكثر شيوعاً عند مرضى داء كرون ونادرة عند مرضى التهاب الكولون التقرحي، مع ذلك، فإن هذه الاختبارات المصلية ليست نوعية بشكل كافٍ لكي تستخدم في الممارسة السريرية. زرع البراز للبحث عن البيوض والطفيليات وفحص البراز للبحث عن ذيفان المطثية والعوامل الممرضة المعوية يجب إجراؤه لأن هذه الإنتانات تقلد IBD.

تنظير الكولونات عند مرضى التهاب الكولون التقرحي يظهر وجود مخاطية محببة، نقص علامات الأوعية الدموية، نقص الانعكاس المخاطي، وتقرحات سطحية، (الشكل 36-1). في الحالات الأكثر شدة تكون المخاطية هشة مع تقرحات عميقة ونضجة exudate. المرضى المصابين منذ فترة طويلة يوجد لديهم سليلات (بوليبات) كاذبة، تمثل جزر من المخاطية السليمة موجودة في مناطق تقرح سابقة. التنظير في داء كرون (الشكل 36-2) قد يظهر وجود تقرحات قلاعية، قرحات

انتقابات مجهرية مع تشكل النواسير. الداء قد يكون مستمراً. ولكن غالباً ما توجد مناطق سليمة تتخلل مناطق الإصابة. المسارقات يمكن أن ترتشح بالدهن وتعرف باسم الشحم الزاحف. الحبيبومات تشاهد في 25-30% من العينات النسيجية في داء كرون. ولا تشاهد في التهاب الكولون التقرحي. هذا الداء غالباً ما يكون موجوداً لعدة أشهر أو سنوات قبل التشخيص. وعند الأطفال قد يكون تأخر نمو هو العرض الوحيد الظاهر.

هناك ثلاثة نماذج رئيسية لتوزيع المرض في داء كرون. أشيعها هو التوضع الدقافي الكولوني، والذي يشمل القسم النهائي من الدقاق والقسم القريب من الكولون. وهو يشاهد عند 40% من الحالات. داء كرون الدقافي الأعوري قد يقلد العديد من الأمراض الأخرى بما في ذلك التهاب الزائدة الحاد. الأعراض الشائعة تتضمن ألم في الربع السفلي الأيمن من البطن. ارتفاع حرارة، نقص وزن. وفي بعض الأحيان كتلة التهابية مجسوسة. الالتهاب المزمن والذي يؤدي للتليف والتضييق. قد ينجم عنه انسداد معوي جزئي أو كامل. ويتظاهر ذلك سريرياً بألم بطني. توسع بطن، غثيان، وإقياء. ولأن فيتامين B12 والأملاح الصفراوية يتم امتصاصهما في القسم النهائي من الدقاق، فإن داء كرون المتوضع في نهاية الدقاق أو العمل الجراحي المجرى لاستئصال نهاية الدقاق سوف يؤدي لعوز فيتامين B12 وعوز الفيتامينات الذوابة في الدهون A, E, K, D وذلك نتيجة لسوء امتصاص الأملاح الصفراوية.

ثاني المواقع من حيث الشيوع هو إصابة الأمعاء الدقيقة. خاصة القسم النهائي من الدقاق. وهو يشاهد عند حوالي 30% من المصابين بهذا الداء. تحدث نفس الاختلالات، مثل النواسير، والتي قد تحدث ما بين القطع المعوية المختلفة (معوية معوية أو معوية كولونية). الأمعاء والجلد الأمعاء والمثانة، والأمعاء والمهبل (مستقيمي مهبل).

المكان الثالث الأكثر شيوعاً لتوضع الداء هو الكولونات، وهو يشاهد في 25% من حالات داء كرون. وعلى الرغم من أن هذا الداء غالباً ما يتبعه عن إصابة المستقيم، فإن 30-40% من المرضى يظهر لديهم إصابات عجانية مزعجة مثل النواسير، الشقوق، والخراجات. ويعتبر الإسهال العرض الأساسي ولكن مع نزف أقل عادة مقارنة مع التهاب الكولون التقرحي. التفريق ما بين توضع داء كرون بالكولون والتهاب الكولون التقرحي قد يكون صعباً.

المواقع الأخرى لتوضع داء كرون نادرة (5%). وتشمل المري، المعدة، والعفج الجراحة ليست شافية في داء كرون. مع ذلك، فإنه بعد مرور 10 سنوات على تشخيص هذا الداء، فإن أكثر من 60% من المرضى سوف يحتاجون للجراحة. يوجد معدل نكس عالي. حيث أن 70% من المرضى يحدث لديهم نكس مشاهد بالتنظير بعد سنة من الجراحة و50% يحدث لديهم نكس عرضي خلال 4 سنوات.

## الاختلالات الكبرى

**تضييق الأمعاء الدقيقة أو الكولون:** وهذا قد يؤدي إلى انسداد معوي أو ركودي مع فرط نمو جرثومي.

**داء شديد في مخاطية الدقاق:** وهذا قد يؤدي إلى سوء امتصاص فيتامين B12 (وبالتالي حدوث فقر دم عرطل الخلايا وتأثيرات جانبية

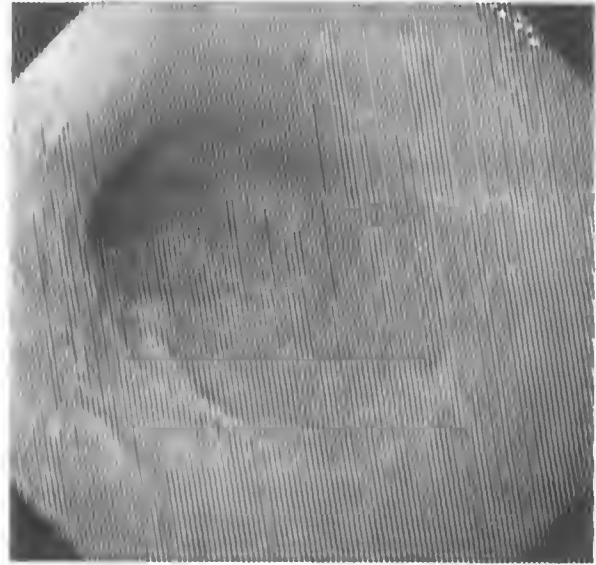


الشكل 36-3. صورة ظلية للأمعاء الدقيقة المصابة بداء كرون تظهر مناطق مصابة وأخرى سليمة - علامة خيط المسبحة.

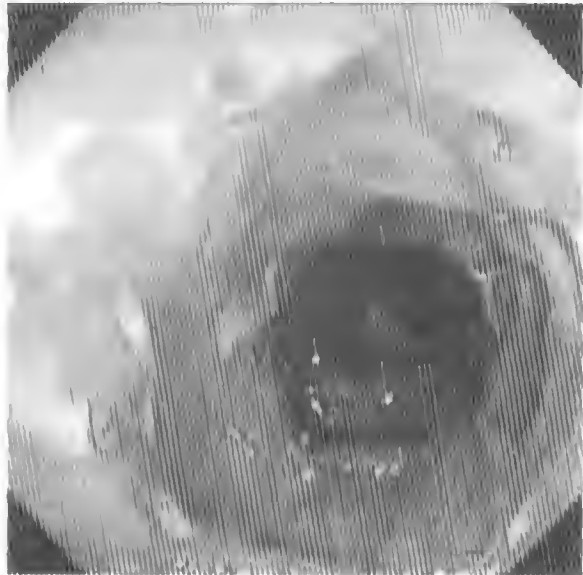
الخزعات من المخاطية في التهاب الكولون التقرحي تظهر وجود تشويه معماري خفي، مع خراجات في الخبيثات مع ارتشاح بالخلايا البلازمية، العدلات، اللمفاويات، والحمضات، (الشكل 36-4). في داء كرون، يكون الالتهاب ضمن الجدار وغالباً بؤري. تشكل الحبيبومات يشاهد في 30٪ من الحالات. ويساعد في تشخيص داء كرون (الشكل 36-5).

### التشخيص التفريقي

التشخيص التفريقي ل IBD يشمل التهاب الكولون الخمجي، التهاب الكولون الإقفاري، التهاب الأمعاء الشعاعي، الالتهاب المعوي الكولوني الناجم عن الأدوية المضادة للالتهاب الستيروئيدية NSAID. التهاب الروج، التهاب الزائدة، الخباثات المعدية المعوية، وتناذر الأمعاء الهیوجة. عند المرضى الذين يحدث لديهم بدء حاد لإسهالات دموية، فإن المسببات الخمجية التي يجب نفيها هي السالمونيلا المعوية، الشيغيلا، الكامبيلوباكتري الصائميه. العصيات الكولونية O157 . والمطثية. الخمج باليرسينيا المعوية يقلد داء كرون لأن هذه الجرثومة تحدث التهاب دقاق. اعتلال عقد مساريقية، ارتفاع حرارة، إسهال، وآلم بطني في الحفرة الحرقفية اليمنى. الخمج بالمتفطرة السلية، الأسطوانيات، والزحار يجب نفيه عند مرضى الخطورة العالية لأن هذه الأمراض يمكن أن تقلد IBD. والمعالجة بالستيروئيدات القشرية يمكن أن تؤدي إلى انتشار الخمج وحدوث الوفاة.

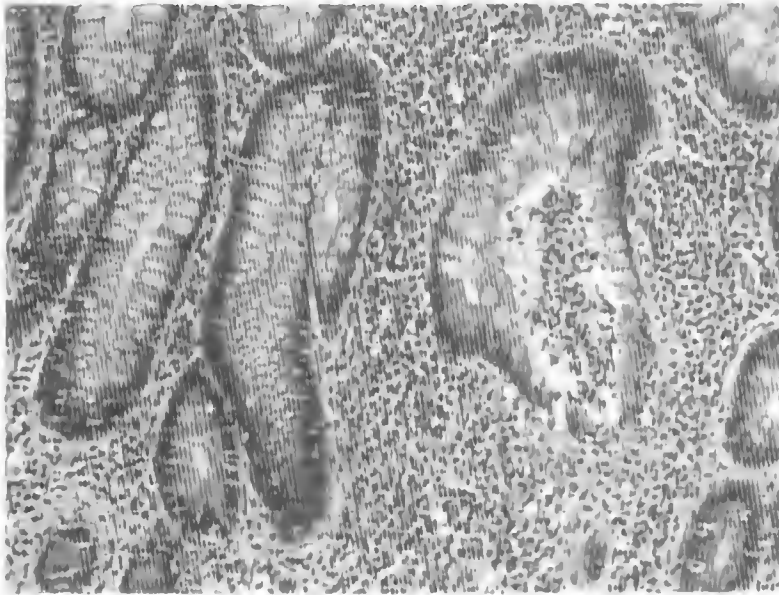


الشكل 36-1. موجودات التنظير في التهاب الكولون التقرحي. حيث يشاهد التهاب منتشر يتصف بالإحمرار، الوذمة، الهشاشة، والنزف.

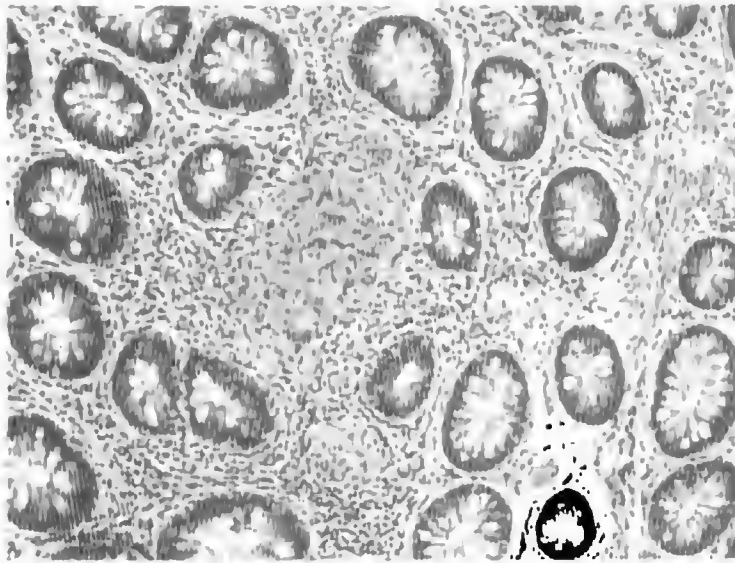


الشكل 36-2. موجودات التنظير في داء كرون. حيث يشاهد قرحات خطية في مناطق حاوية على مخاطية طبيعية.

عميقة خطية، وذمة، إحمرار، نضجة، وهشاشة مع مناطق ذات مخاطية طبيعية تتداخل معها (الأذيات القافزة skip lesions). في داء كرون، يبقى التصوير الظليل للأمعاء الدقيقة أفضل وسيلة للدراسة متوافرة حالياً لتحري الصائم والدقاق. المناطق المصابة تكون متوذمة ومتسمة الجدار مما يؤدي لحدوث انفصال ما بين العرى المعوية. وقد تظهر الصورة أيضاً وجود تقرحات بالمخاطية، نواسير، أو تضيقات، التضيق الطويل، الشديد في القسم النهائي من الدقاق يدعى بشكل شائع علامة خيط المسبحة string sign (الشكل 36-3). القرحات الخطية مع المخاطية المتوذمة أو غير المصابة يغطي مظهراً وصفاً للمخاطية يشبه الحجارة المرصوفة. التصوير الطبقي المحوري يمكن أن يكشف ثخانة الجدار المعوي مع الالتهاب المحيط بالإضافة إلى النواسير والخراجات داخل البطن.



الشكل 36-4. خزعة من المخاطية تظهر تفرعات الخبيثات وخراجات الخبيثات المميزة لالتهاب الكولون التقرحي.



الشكل 36-5. خزعة من الكولون تظهر وجود ارتشاح التهابي مزمن مع الحبيبيومات.

من التهاب المفصل العجزي الحرقفي و/أو التهاب الفقار الرثياني. التهاب الفقار الرثياني (5-10% من مرضى IBD) يتظاهر بألم أسفل الظهر وتيبس. وعلى الرغم من أن النمط المورثي IIA-B27 لا يزداد في IBD، فإنه وجد أن 75% من الأشخاص المصابين بـ IBD والتهاب الفقار الرثياني يكونون IIIA-B27 إيجابياً لديهم. التهاب المفصل العجزي الحرقفي لوحده (بدون التهاب فقار رثياني) أكثر شيوعاً في IBD (حتى 80% من المرضى) ولكن العديد من هؤلاء المرضى يكونوا لا عرضيين.

الاختلاطات الكبدية لـ IBD تتضمن كلاً من الأمراض داخل الكبد وأمراض الطرق الصفراوية. الأمراض داخل الكبد تشمل تشحم الكبد، التهاب ما حول الأوعية الصفراوية، التهاب الكبد المزمن الفعال، والتشمع. التهاب ما حول الأوعية الصفراوية هو الأكثر شيوعاً وعادة ما يكون لا عرضي، ويتم التعرف عليه بوجود شذوذات فقط بالفوسفاتاز القلوية والجاما جلوتاميل ترانس بيتيتاز في التحاليل

## التظاهرات الخارج معوية

على الرغم من أن كلاً من التهاب الكولون التقرحي وداء كرون يصيبان بشكل أولي الأمعاء، فإنهما يترافقان مع تظاهرات في الأجهزة العضوية الأخرى. مما يعكس الطبيعة الجهازية لهذه الاضطرابات. معظم هذه التظاهرات تحدث بشكل أكثر تكراراً في حال إصابة الأمعاء، وفي بعض الحالات تصبح أصعب علاجاً من الداء المعوي نفسه.

الشكوى الأكثر شيوعاً هي التهاب المفاصل، والذي يوجد منه نوعان الأول اعتلال مفاصل غير مشوه، محيطي، يصيب المفاصل الكبيرة، غير متناظر، سلبى المصل (20% من المرضى) والذي قد يصيب الركبة، الورك، المعصم، المرفق، هذا الاعتلال المفصلي المحيطي عادة ما يماشي سير الإصابة الكولونية (التهاب مفاصل كرون) وعادة ما يستمر لأسابيع قليلة فقط. أما النمط الثاني من التهاب المفاصل فهو مركزي في موضعه، وفعاليته لا تشابه الداء المعوي. وهو يتكون

## الجدول 36-1. المظاهر الخارجية المعوية للداء المعوي الالتهابي IBD.

على السطح الأمامي للظنبوب، وهي تشفى بدون ندبة. وتستجيب لمعالجة الداء المعوي المستبطن.

التظاهرات العينية ل IBD هي التهاب العينية والتهاب ظاهر الصلبة (5%). التهاب العينية (أو التهاب القرنية) هو آفة التهابية في الحجرة الأمامية وتظهر برؤية مشوشة، رهاب ضوء، صدام، واحتقان ملتصحة. المعالجة الموضعية تتضمن الستيرويدات والأدوية، التهاب ظاهر الصلبة هو حالة أقل خطورة وتظهر على شكل حرقلة بالعين، واحتقان بالصلبة. وتعالج بالستيرويدات الموضعية.

الاختلاطات الأخرى ل IBD تشمل فقر الدم المزمن (شائع)، تبقراط الأصابع واعتلال مفصلي عظمي ضخامي (غير شائع عند البالغين). وزيادة معدل حدوث الداء الصمي الخثري (غير شائع) والداء النشواني (نادر).

### التفريق ما بين التهاب الكولون التقرحي وداء كرون

بشكل عام، يمكن وضع تشخيص التهاب الكولون التقرحي وداء كرون اعتماداً على الموجودات التي تم وصفها في الفقرات السابقة، وتلك التي تم ذكرها في الجدول 36-2. وكما نلاحظ أن معظم مرضى داء كرون لديهم إصابة بالأمعاء الدقيقة، آفات قاهرة، والألم، بينما معظم مرضى التهاب الكولون التقرحي لديهم إسهال مدمى مع إصابة المستقيم، مع داء مستمر، سطحي الانتشار، المعايير التنظيرية، الشعاعية، والنسجية تساعد على التفريق ما بين هذين المرضين. مع ذلك، في بعض الأحيان يوضع تشخيص التهاب كولون غير محدد بسبب تداخل الموجودات. مثلاً، داء كرون في الكولون قد يتظاهر على شكل إصابة مستقيمة مستمرة، سطحية ومشباهة لالتهاب المستقيم التقرحي. ومن جهة أخرى التهاب الكولون التقرحي المزمن يمكن أن في بعض الأحيان أن يؤدي لإصابة التهابية في الدقاق الانتهائي. في العديد من الحالات غير المحددة، الفحص المتكرر والمعاد يكون ضرورياً، و/أو الاختلاطات التي تحصل تساعد في التعرف على نوعية الداء.

### المعالجة (تريض الهدأة [الهجوم] والمحافظة عليها)

كجزء من التدبير البدني لمرضى IBD، على الطبيب أن يقرر امتداد ويقيم شدة المرض. مرضى الداء الطفيف أو المعتدل يمكن تدبيرهم كمرضى خارجيين مع مراقبة لصيقة من طبيب أمراض الهضم. أما ذوي المرض الشديد أو الصاعق والذي يتظاهر بألم بطني، ارتفاع حرارة، تسرع قلب، فقر دم، وارتفاع البيض، فإن حالتهم تستدعي قبولهم بالمشفى مع تدبيرهم من قبل فريق طبي متكامل. ولأن IBD داء مزمن ناكس، فل المعالجة تركز على السيطرة على الهجمات الحادة مع تريض الهدأة والمحافظة عليها. الخيارات العلاجية لالتهاب الكولون التقرحي وداء كرون تم تليخيصها في الجدول 36-3.

|                         |                                      |
|-------------------------|--------------------------------------|
| الجلد                   | الحملي العقدة                        |
|                         | تقيح الجلد المواتي                   |
|                         | الكبد والطرق الصفراوية               |
|                         | التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدني |
|                         | التحصي الصفراوي                      |
|                         | التهاب الكبد المتاعي الذاتي          |
| العضلات والعمود الهيكلي | التهاب ليفايفل سبلي المصل            |
|                         | التهاب الفقار الرثياني               |
|                         | التهاب المفصل المفجري الحرقلي        |
| العين                   | التهاب العينية                       |
|                         | التهاب ظاهرة الصلبة                  |
| متفرقات                 | حالة فرط الخثر Hyper Coagulable      |
|                         | فقر دم انحلافي متاعي ذاتي            |
|                         | الداء النشواني                       |

المخبرية. ونسجياً بواسطة التهاب السبيل الباني وتتكس القنيات الصفراوية. وهو قد يترقى إلى التشمع. الالتهاب ما حول الأوعية الصفراوية غالباً ما يدعى التهاب الأوعية الصفراوية المصلب صغير القناة (انظر بالأفصل).

أمراض الطريق الصفراوي تشمل زيادة في معدل حدوث الحصيات المرارية والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدني PSC. وهو داء كبدي صفراوي مزمن يتصف بوجود تليف للقنوات الصفراوية داخل وخارج الكبد. ويحدث عند 1-4% من مرضى التهاب الكولون التقرحي وأقل شيوعاً في داء كرون. بشكل عام، حوالي 70% من مرضى PSC لديهم التهاب كولون تقرحي. التليف يؤدي للتضييق في الأفتية الصفراوية، والذي بدوره يؤدي إلى التهاب طرق صفراوية متكرر (ارتفاع حرارة، ألم في المراق الأيمن، ويرقان) ويترقى إلى التشمع. إضافة لذلك، 10% من المرضى يحدث لديهم سرطان طرق صفراوية. المعالجة الدوائية أو الجراحية ل IBD لا تعدل من سير PSC. ومعظم المرضى سيترقى لديهم الداء إلى التشمع وقصور الكبد خلال 5-10 سنوات ما لم يتم إجراء زرع كبد.

الاختلاطان الجلديان الكلاسيكيان ل IBD هما: تقيح الجلد المواتي والحمامي العقدة. تقيح الجلد المواتي (5% من المرضى) يتظاهر بقرحه وصفية ذات قاعدة متخرة، تتوضع عادة بالساق. القرحه قد تنتشر وتصبح أكبر وأعمق، ومخططة للأنسجة الرخوة. تقيح الجلد يتماشى مع فعالية IBD في 50% من الحالات. المعالجة عادة ما تكون بالستيرويدات الجهازية مع/أو الحقن ضمن الآفة. الخيارات العلاجية الأخرى تتضمن: الدابسون، السيكلوسبورين، وانفليكسيماب. الحمامي العقدة (10% من المرضى) عادة مع اعتلال مفاصل محيطية) تتظاهر على شكل عقيدة مرتفعة وممضة. عادة



| داء كرون                                       | التهاب الكولون التقرحي                    |
|--|---|
| أي مكان في السبيل المعدي المعوي                | يصيب الكولون فقط                          |
| يوهر المستقيم                                  | المستقيم دوماً مصاب                       |
| آفات قافزة                                     | مستمر                                     |
| عادة غير مدمى                                  | مدمى                                      |
| متكرر  | نادر                                      |
| 30% من المرضى                                  | لا يوجد                                   |
| موجودة   | لا توجد                                   |
| قرحات نفاطية الشكل وعميقة                      | تقرحات سطحية                              |
| منظر الحجارة المرصوفة                          | حمراء، هشّة                               |
| علامة خيط المسبحة في الدقاق الانتهائي          | مظهر أنبوبي بسبب فقدان التقيبات الكولونية |
| كتلة في الحفرة الحرقفية اليمنى، نواسير، خراجات |   |
| عبر الجدار (خلالي)                             | المخاطية فقط                              |
| خراجات خبيثة، حبيبومات (30%)                   | خراجات في الخبيثات                        |
| يسيء لسير المرض                                | واقي                                      |
| ASCA أكثر شيوعاً                               | pANCA أكثر شيوعاً                         |

ASCA- الأضداد السكرية الفطرية الجموعية، pANCA- الأضداد الهبلولية ما حول النواة المضادة للعدلات.

خلالي، وفقر الدم الانحلالي، المرضى الذين يتناولون السلفاسالازين يحتاجون لمعالجة تعويضية للفوليك أسيد. المشتقات الحديثة من مركبات 5-ASA أصبحت شائعة الاستخدام بسبب تأثيراتها الجانبية الأقل. ونذكر من هذا المركبات الحديثة المسالامين (Pentasa 4غم/يوم) مقسمة إلى عدة جرعات، 4.8-2.4 Asacol غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات)، أو لسالازين (Dipentun 1-2 غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات)، البالسالازيد (Colazal 6.75 غم/يوم مقسمة إلى عدة جرعات)، بالإضافة إلى الأشكال الموضعية (تحاميل Canasa 500 ملغ مرتين يومياً، أو Rowasa على شكل رضعات شرجية 4غم كل ليلة). معظم المرضى الذين لديهم حساسية للسلفاسالازين أو عدم تحمل، يستفيدون بنجاح من المركبات الحديثة ل 5-ASA. نظام التوصيل (المعتمد على PH، التحرر البطيء، إلخ) ل 5-ASA المعطاة عن طريق الفم يسمح بعلاج مناطق متعددة ضمن الأمعاء الدقيقة أو الكولون.

### الستيروئيدات

هذه العوامل يمكن استخدامها موضعياً، عن طريق الفم، وعن طريق الوريد، وهي فعالة جداً في السيطرة على الداء الفعال، ولكنها غير مفيدة في الحفاظ على الهدأة. تستطب هذه الأدوية في الحالات المتوسطة والشديدة وعند المرضى الذين تفشل 5-ASA في علاجهم. الداء الأكثر استعمالاً هو البريدنيزون، وتبدأ المعالجة بجرعة ما بين 40-60 ملغ/يوم. المرضى يتحسنون بسرعة والدواء عادة ما يتم إيقافه بالتدريج بمعدل 5-10 ملغ/أسبوع حتى إيقاف الدواء. المرضى الذين لا تحسن حالتهم بعد أسبوع من المعالجة عن طريق الفم، أو المصابين بمرض شديد فإنهم يعالجون بأفضل وجه ضمن المستشفى مع إعطاء الستيروئيدات وريدياً، مثل الهيدروكورتيزون، بجرعة 300 ملغ/يوم أو ميثيل بريدنيزولون والذي يمكن أن يعطى إما بشكل تسريب مستمر أو على شكل 3 جرعات يومياً. الستيروئيدات القشرية لها عدد كبير من التأثيرات الجانبية عند استخدامها لفترة طويلة. البوديسونيد

### الجدول 36-3. خيارات العلاج

| شدة المرض | التهاب الكولون التقرحي  | داء كرون   |
|-----------|---|--|
| طفيفة     | مركبات 5-ASA موضعياً وفمويّاً   | - مركبات 5-ASA<br>- الصادات الحيوية<br>- حمية عنصرية   |
| متوسطة    | مركبات 5-ASA موضعياً وفمويّاً<br>الستيروئيدات الفموية<br>أزاثيوبرين، 6-MP | - مركبات 5-ASA<br>- الصادات الحيوية<br>- البوديسونيد<br>- الستيروئيدات الفموية<br>- أزاثيوبرين، 6-MP<br>- ميثوتريكسات<br>- انفليكسيماب |
| شديد      | ستيروئيدات وريدية<br>سيكلوسبورين<br>أزاثيوبرين، 6-MP<br>الجراحة           | - ستيروئيدات وريدية<br>- انفليكسيماب<br>- أزاثيوبرين، 6-MP<br>- الجراحة  |

5-ASA أمينوساليسيليك أسيد، 6-MP ميركاتوبورين.

### 5. أمينوساليسيليك أسيد (5-ASA).

هذا الدواء يعطى إما عبر الفم أو موضعياً (تحاميل أو حقن شرجية). وهو دواء آمن وفعال في معالجة الداء الطفيف والمتوسط الشدة، وكذلك في الحفاظ على الهدأة. هذه المجموعة تتضمن السلفاسالازين، بجرعة 4-6غم/يوم مقسمة على عدة جرعات. والتي تتفعل بعد تحرر 5-ASA بعد الحل الجرثومي في الكولونات. التأثيرات الجانبية تشمل الصداع، الغثيان، والارتكاسات الجلدية. وقد تستدعي إيقاف المعالجة في 30% من الحالات. قد تحدث قلة نشاط قابلة للعكس عند إعطاء السلفاسالازين. أما الاختلالات الخطيرة النادرة فتتضمن التهاب التامور والجنب، التهاب البنكرياس، ندرة المحببات، التهاب كلية

الكاملة TPN أو الحمية العنصرية بعد فترة طويلة (4 أسابيع على الأقل). العديد من مرضى داء كرون والتهاب الكولون التقرحي يحدث لديهم نقص وزن أثناء سورات المرض ويحتاجون لدعم بالسعرات. الفيتامينات والمعادن يمكن إعطاؤها على شكل فيتامينات متعددة مع حمض الفوليك عن طريق الفم. يجب إعاضة فيتامين B12 جهازياً عند المرضى الذين لديهم إصابة شديدة في الدقاق أو الذين استؤصل الدقاق لديهم. المرضى المعالجين بالستيروئيدات القشرية يحتاجون لمعالجة تمويضية بالكلس وفيتامين D. أما المرضى المصابين إصابة شديدة بالأعضاء الدقيقة يحدث لديهم أيضاً سوء امتصاص الفيتامينات الذوابة بالدهن (K, E, D, A). عوز حديد. ونادراً المعادن الزهيدة. الحمية الخالية من اللاكتوز قد تكون ضرورية إضافة إلى الحمية ناقصة الألياف عند مرضى الداء الفعال أو في حال وجود تضيق.

### مضادات الإسهال والرائجات الرابعة للأملاح الصفراوية

الأدوية المضادة للإسهال يجب أن تستعمل بحذر أثناء سورات التهاب الكولون لأنها يمكن أن تحرض حدوث توسع الكولون السمي. دورها الأساسي هو في السيطرة على الإسهال عند المرضى الذين أجري لهم استئصال سابق. عند استئصال أقل من 100 سم من الدقاق النهائي، فإنه يحدث عند المرضى سوء امتصاص للأملاح الصفراوية، وبالتالي تدخل الأملاح الصفراوية إلى الكولونات وتحدث إسهالاً إفرازياً. الراتنجات الرابطة للأملاح الصفراوية مثل الكوليستيرامين هي معالجات فعالة جداً. عندما يجري للمريض جراحة استئصالية أوسع، فإن حوض الأملاح الصفراوية يستنزف، ويحدث سوء امتصاص للدهون. لذلك لا يعطى هؤلاء المرضى الراتنجات الرابطة للأملاح الصفراوية، ولكنهم يستجيبون للحمية ناقصة الدهون والإعاضة بالشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة مع مضادات الإسهال.

### التدبير الجراحي

يستطع التداخل الجراحي لمرضى الداء الشديد الذي لا يستجيب للمعالجة الدوائية (التهاب الكولون السمي، توسع الكولون السمي)، وللمرضى المصابين بتضيقات مسببة للأعراض، والمرضى الذين يعانون من التأثيرات الجانبية للمعالجة الدوائية، الاستئصال الآخر الأساسي للمعالجة الجراحية هو وجود عسر التصنع أو السرطان. عند مرضى التهاب الكولون التقرحي وبغض النظر عن امتداد المرض لديهم، فإنه يجب استئصال كامل الكولون، والمعالجة شافية. تاريخياً، كان العمل الجراحي البدئي للتهاب الكولون التقرحي هو استئصال كامل الكولونات مع المستقيم مع فغر دقاق حسب Brooke. في الوقت الحاضر أصبحت العملية المختارة هي تصنيع خزان من الدقاق ومفاغرتة مع القناة الشرجية عند معظم المرضى. في هذه العملية يتم استئصال الكولونات ويتم تصنيع خزان ثم مفاغرتة مع الشرج مما يسمح بالتغوط عبر الشرج. اختلاطات هذه العملية هي حدوث التهاب بالخزان. يتم تجنب الجراحة عادة عند مرضى داء كرون بسبب معدل النكس العالي في مواقع الجراحة والحاجة لجراحات لاحقة. العديد من الإجراءات الجراحية عند مرضى داء كرون تم إجراؤها لتدبير

(Entocort، 9 ملغ عن طريق الفم، يومياً) هو ستيروئيد قشري حديث مع استقلاب كبدي شديد للمرور الأول. وهو متوافر حالياً لعلاج داء كرون الدفاقي الأعوري. وقد يحقق نتائج طويلة الأمد مع تأثيرات جانبية قليلة.

### الصادات الحيوية

تستخدم الصادات الحيوية بشكل أساسي عند مرضى داء كرون الذين لديهم إصابة بالكولون أو المعجان. الصادات الحيوية عبر الوريد تعتبر أيضاً جزءاً من المعالجة البدئية عند مرضى التهاب الكولون الشديد، السمي، أو الصاعق. أشيع الصادات المستخدمة هو الميترونيدازول (فلاجيل) والسيبروفلوكساسين (سيبرو). جرعة الميترونيدازول هي 20 مغ/كغ/يوم مقسمة إلى 3 جرعات. يجب تنبيه المريض للأعراض الجانبية للدواء مثل تأثير الديسلفيرام واعتلال الأعصاب المحيطية.

### معدلات المناعة

هذه المجموعة تضم الأزابيرين (Imuran) بجرعة 2.5 ملغ/كغ/يوم) ومستقلبه الفعال 6- ميركابتوبيورين (6-mp) (Purinethol) بجرعة 1.5 ملغ/كغ/يوم) وكذلك الميثوتريكسات والسيكلوسبورين. يعتبر الأزابيرين و6-MP من المعالجات الفعالة من أجل الحفاظ على الهدأة في كل من داء كرون والتهاب الكولون التقرحي. وتستخدم بشكل بدئي كمعامل بديلة عن الستيروئيدات. تأثيرها العلاجي له بدء بطيء (عدة أشهر) ولكنها بشكل عام آمنة وجيدة التحمل. خطط العلاج الأخرى تتضمن الحقن العضلي للميثوتريكسات (25 ملغ عضلي/أسبوع) من أجل إحداث الهدأة والحفاظ عليها في داء كرون الفعال، وإعطاء السيكلوسبورين وريدياً كمعالجة لحالات التهاب الكولون التقرحي الشديد المعندة على الكورتيزون. وبسبب التأثيرات الجانبية لهذه الأدوية بالإضافة إلى ضرورة المتابعة للصيقة للمرضى، فإن المرضى الذين يحتاجون لهذا النوع من العلاج يتم تدبيرهم على أفضل وجه من قبل طبيب أمراض الهضم.

### المعالجة الحيوية

وهو صنف حديث من الأدوية الهامة التي تستهدف بشكل انتقائي المظاهر النوعية للجهاز المناعي من أجل التثبيط. الأضداد وحيدة النسيلة الخيمرية (infliximab) ضد العامل المنخر الورمي α (Remicade 5 ملغ/كغ وريدياً) أظهر أنها فعالان في تدبير داء كرون المتوسط، إلى الشديد الفعالية وكذلك عند مرضى الداء المتوسر.

### الطلائع الحيوية

وهي عبارة عن عضويات حية عند تناولها تكون قادرة على منع أو معالجة الداء المعوي. لقد تم تجربتها لمعالجة IBD لمنع حدوث النكس بعد الجراحة في داء كرون. ولعلاج التهاب الخزان بعد إجراء المفاغرة ما بين الخزان الدفاقي والقناة الشرجية.

### الدعم الغذائي

وهو من المعالجات المساعدة الهامة في تدبير مرضى IBD. مع ذلك فإن دورها في المعالجة البدئية محدود عند مرضى داء كرون المعوي. هؤلاء المرضى قد يحققون الهدأة ويحافظون عليها بواسطة التغذية الجهازية

اختلاطات هذا الداء، ويتضمن ذلك الاستئصال القطعي، راب التضييق، استئصال الناسور، تفجير الخراج، يمكن تحسين نوعية الحياة بواسطة الجراحة عند مرضى IBD المزمنين بعد الاستئصال.

# تنشؤات السيل المعدي المعوي

## سرطان المري

عمودية معوية النمط متخصصة محل المخاطية الشائكة الطبيعية في المري كاستجابة لداء القلس المعدي المريئي. لقد افترض أن الحزول المعوي يترقى إلى عسر تصنع خفيف الدرجة ومن ثم إلى عسر تصنع عالي الدرجة وفي النهاية إلى السرطان الغدية. خطورة حدوث السرطان الغدية في حال وجود مري باريت هي حوالي 0.5% كل سنة. الداء القلسي المعدي المريئي طويل الأمد. تدخين التبغ متهمان أيضاً بأنهما من عوامل الخطورة المحتملة. يوصى بالمراقبة التنظيرية مع أخذ خزعات عند مرضى مري باريت ولكن ليس في داء القلس المعدي المريئي المزمن.

## التظاهرات السريرية

سرطان المري الباكر والقابل للشفاء عادة ما يكون لا عرضياً ويكشف بالصدفة. وجود الأعراض يتماشى في أغلب الأحيان مع حالات متقدمة غير قابلة للشفاء. بالاستجواب الدقيق، يشاهد عند معظم المرضى أعراض حدثت منذ عدة أشهر قبل مراجعة الطبيب. عسر البلع هو أشيع الأعراض الناجمة عن سرطان المري. ويحدث هذا العرض عند حدوث تضيق بلمعة المري لأكثر من 75% من قطره الطبيعي. صعوبة بلع المواد الصلبة تسبق عادة صعوبة بلع السوائل. وعند حدوث الانسداد الكامل، تظهر أعراض القلس، الاستساق، والسعال أو ذات الرئة. قد تظهر أعراض رئوية أيضاً وذلك في حال تشكل ناسور ما بين المري والرغامى. معظم المرضى لديهم نقص وزن وقهم. الألم الصدري، الفواق، وبحة الصوت تشير إلى وجود امتداد سرطاني غازي للأعضاء المجاورة مثل المنصف، الحجاب الحاجز، والعصب الحنجري الراجع بالترتيب. في حال حدوث نزف هضمي فإنها غالباً ما يكون خفياً أو مترافقاً مع فقر دم بعوز الحديد. النزف الهضمي المهدد للحياة يمكن أن يحدث في حال الغزو الورمي إلى الأوعية الكبرى. نادراً ما يشاهد تبقراط الأصابع والمتلازمة نظيرة الورمية. مثل فرط كلس الدم وتناذر كوشينغ.

## التشخيص

المرضى الذين يشكون من عسر البلع أو أي أعراض أخرى موجهة يجب تقييمهم بواسطة التنظير الهضمي العلوي أو تصوير المري المتباين المزوج باستخدام الباريوم. مزايا التنظير الهضمي تتضمن إمكانية الحصول على عينات نسيجية من أجل الدراسة الخلوية، إما بواسطة الخزعة أو الفرشاة. سرطان المري قد يظهر على شكل لويعة قرحة، تضيق، أو كتلة. حوالي 90% من السرطانات الغدية تحدث في

عسر سرطان المري واحداً من أكثر السرطانات القاتلة. غياب الأعراض الباكرة، وعدم وجود الحواجز الدفاعية المصلية. بالإضافة للفزع اللففي الفني بالجهتين، كل ذلك يؤدي إلى وجود مرض في مراحل متقدمة أثناء التشخيص. مركز السرطان الوطني في الولايات المتحدة يقدر عدد الإصابات الحديثة بسرطان المري سنوياً بـ 13,000 حالة، وأنه سوف تحدث وفيات من سرطان المري بمقدار 12,600 حالة في عام 2002، تاريخياً، تشكل السرطان شائكة الخلايا SCC حوالي 95% من مجمل سرطانات المري. مع ذلك، فإنه منذ عام 1980 ازداد معدل حدوث السرطان الغدية Adenocarcinoma في المري. وهي تشكل في الوقت الحاضر 50% من حالات سرطان المري المشخصة حديثاً. وبأثبات السرطان شائكة الخلايا تختلف عن وبائيات السرطان الغدية للمري. ولكن الأعراض، المعالجة، والإنذار متشابهة.

## معدل الحدوث والوبائيات

معدل حدوث السرطان شائكة الخلايا في المري يختلف بشكل دراماتيكي عبر أنحاء العالم. أعلى معدل للحدوث يشاهد في الدول النامية مثل الصين، إيران، زيمبابوي وأجزاء من أمريكا اللاتينية. هذه السرطانة غير شائعة نسبياً في الولايات المتحدة، مع معدل حدوث سنوي 5 حالات تقريباً لكل 100,000 من السكان الأصغر من 40 سنة. ولكن يوجد زيادة في معدل الحدوث مع تقدم السن. يصاب الرجال أكثر من النساء غالباً. كما أن الأفارقة الأمريكيين يصابون بمقدار 5 أضعاف مقارنة مع المجموعات العرقية والدينية الأخرى. سبب حدوث هذه السرطانة غير معروف، ولكن اتهمت عوامل بيئية، ووراثية موضعية، ومتعلقة بالحمية. يعتبر تناول الكحوليات مع التدخين من عوامل الخطورة شبه المؤكدة لحدوث السرطان شائكة الخلايا في الولايات المتحدة. إن المشاركة ما بين تناول الكحول والتدخين يزيد من خطورة حدوث السرطان بمقدار 44 ضعف. في الدول النامية، العوز الغذائي (مثل السيلينيوم)، عادة مضع جوز betel، الإبتان بالفيروس الحليمي البشري. تناول السوائل الساخنة بشدة (مثل الشاي)، النترات، تناول الخضار الساقطة على الأرض، تعتبر أيضاً من عوامل الخطورة الهامة. الحالات المؤهبة تشمل تضيقات لاي I.ye، الأذيات الشعاعية، تناذر بلومر - فنسون، اللارترخائية (الأكالازيا)، الثفان، والداء الزلاقي.

السرطانة الغدية في المري هي بشكل بدئي مرض الرجال البيض. عامل الخطورة الأولي هو مري باريت. وهي حالة تحل فيها مخاطية

كذلك يوصى بالمعالجة الكيماوية والتشجيع للمرضى المصابين بداء غير قابل للاستئصال بسبب إصابتهم بأمراض تجعلهم غير قابلين للجراحة. وهؤلاء الذين يرفضون الجراحة. المرضى المصابين بنقائل ورمية يجب أن تقدم لهم معالجة تلطيفية من أجل عسر البلع. المعالجة الموضعية بالطرق التنظيرية (مثل توسيع التضيق الخبيثة). وضع ستنت مريئي. وتصغير حجم الورم بالليزر أو المعالجة الضوئية الحركية. كلها خيارات علاجية من أجل التلطيف السريع. ومن أجل تلطيف الأعراض لفترة أطول فإنه يمكن مشاركة العلاج الكيماوي مع التشجيع.

### السرطانة المعدية

تعتبر السرطانة المعدية واحدة من أهم أسباب الوفيات المتعلقة بالسرطان في مختلف أنحاء العالم. ولأسباب غير معروفة. انخفض معدل حدوث سرطان المعدة بشكل دراماتيكي في الولايات المتحدة منذ عام 1950. وبالرغم من تناقص معدل حدوثها فإن المركز الوطني للسرطان يقدر بأن 21.600 حالة جديدة سيتم تشخيصها و12.400 وفاة سوف تحدث من هذا المرض خلال عام 2002. لسوء الحظ سرطان المعدة غالباً ما يكون في مراحل متقدمة عند التشخيص. معدل البقاء لمدة 5 سنوات هو 15-5%.

### معدل الحدوث والوبائيات

أكثر من 90% من سرطانات المعدة هي سرطانة غدية Adenocarcinoma. معدل حدوث سرطان المعدة يختلف بشكل كبير من مكان لآخر في أنحاء العالم. هذا السرطان أكثر شيوعاً في البلدان النامية مقارنة مع البلدان الصناعية. مع ميل للحدوث أكثر عند سكان المدن والطبقات الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة. أعلى معدلات الحدوث تشاهد في اليابان. الصين. أمريكا الجنوبية. وشرق أوروبا. معدل الحدوث في الولايات المتحدة منخفض جداً ويصل لأقل من 10 حالات لكل 100.000 من السكان. سرطان المعدة نادراً ما يحدث تحت سن الأربعين. وبعد ذلك يزداد معدل الحدوث حتى يصل للذروة في العقد السابع من الحياة. ويصيب هذا السرطان الرجال أكثر من النساء. بنسبة 1.2:1. المجموعات العرقية التالية لها معدل إصابة 1.5:2.5 مرة أكثر من البيض الأمريكيان. وهم الأمريكيان الأفارقة. ذوي الأصول الإسبانية. وأهل البلاد الأصليين. المهاجرون لديهم نفس الخطورة المشاهدة عند سكان البلد المضيف مما يقترح وجود دور للعوامل البيئية. الحالة الاجتماعية والاقتصادية المنخفضة. تخزين الأغذية بشكل غير مناسب. والعوامل الأخرى المتعلقة بالحمية والمعدية الموضعية تترافق مع هذا الداء. عوامل الحمية تتضمن عوز الدهون. البروتينات. وفيتامين C.A وفطر اللحوم/الأسماك المملحة والنيترات. الحالات المؤهبة تشمل التهاب المعدة الضموري. حالة ما بعد الاستئصال المعدي. اللاكلوريدية. فقر الدم الوبيل. البوليبيات الغدومانية. وداء مينتريه وهي تترافق أيضاً مع زيادة في معدل حدوث هذا السرطان. منظمة الصحة العالمية صنفت الهليكوباكتر البوابية كعامل مسرطن وله علاقة في وبائيات سرطان المعدة الغدي. (الشكل 1-37). مع ذلك. فقط نسبة قليلة من المرضى المصابين بالخمج بالهليكوباكتر البوابية يتطور لديهم سرطانة غدية في المعدة.

لمفومات المعدة تشكل أقل من 5% من مجمل خباثات المعدة الأولية. تعتبر المعدة أشيع أماكن توضع لمفوما لاهودجكن خارج العقد.

القسم السفلي من المري. بينما 50% من السرطانة شاذكة الخلايا تحدث في الثلث المتوسط من المري. وال 50% الأخرى تتوزع في القسم العلوي والسفلي من المري. يجرى التصوير الطبقي المحوري للصدر والبطن لكشف الغزو الموضعي للورم وتحري وجود النقائل إلى الرئة والكبد. الإيكو عبر التنظير EUS له قدرة على تصوير جدار المري على شكل 5 طبقات تتماشى مع الطبقات النسيجية وهو أكثر دقة من الطبقي المحوري في تحديد عمق الورم. الغزو الموضعي. وإصابة العقد اللمفية الناحية. كذلك يساعد EUS على توجيه الإبرة الرفيعة لأخذ خزعات من الأماكن المشتبهة.

### المعالجة

أهم عامل أندازي هو المرحلة الورمية للسرطان المريئي. حيث لها دور كبير في تحديد نسبة البقاء وتؤثر على خيارات المعالجة. تحديد المرحلة الورمية يقوم على نظام الورم - العقد - النقائل TNM (الجدول 1-37). فقط المرحلة I (No, T1, Mo) والمرحلة II (T2 or T3, Mo, No) هما القابلتان للشفاء بواسطة الجراحة. معدل البقاء الكلي لمدة 5 سنوات للمرضى المجرى لهم جراحة شافية هو 5-20% فقط. المعالجة الكيماوية قبل الجراحة بخطط متعددة الأدوية بالمشاركة مع المعالجة الشعاعية قد تقلل معدل النكس الموضعي وتحسن البقاء.

### الجدول 1-37. تصنيف TNM لسرطان المري

| الورم البدئي (T)             |   |
|------------------------------|---|
| TX                           | لا يمكن تقييم الورم البدئي                          |
| TO                           | لا توجد أدلة على الورم البدئي                       |
| Tis                          | سرطانة موضعية                                       |
| T1                           | الورم يغزو السطحية الخاصة أو تحت السطحية            |
| T2                           | الورم يغزو العضلية الخاصة                           |
| T3                           | الورم يغزو الغلالة البرانية                         |
| T4                           | الورم يغزو الأعضاء المجاورة                         |
| العقد الناحية (N)            |   |
| Nx                           | لا يمكن تقييم العقد اللمفية الناحية                 |
| No                           | لا يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية                 |
| N1                           | يوجد نقائل للعقد اللمفية الناحية                    |
| النقائل (M)                  |   |
| Mx                           | لا يمكن تقييم النقائل البعيدة                       |
| M0                           | لا يوجد نقائل بعيدة                                 |
| M1                           | يوجد نقائل بعيدة                                    |
| اورام القسم السفلي من المري  |   |
| M1a                          | نقائل إلى العقد اللمفية الزلاقية                    |
| M1b                          | نقائل أخرى بعيدة                                    |
| اورام القسم المتوسط من المري |   |
| M1a                          | غير قابل للتطبيق                                    |
| M1b                          | نقائل للعقد اللمفية غير الناحية/أو نقائل أخرى بعيدة |
| اورام القسم العلوي من المري  |   |
| M1a                          | نقائل للعقد الرقبية                                 |
| M1b                          | نقائل أخرى بعيدة                                    |

معدية كبيرة، أو آفة ارتشاحية مع جدار معدة غير قابل للتمدد (تصلب المعدة). دقة الإيكومجرى عبر التنظير تصل إلى 90% في تحديد عمق الغزو الورمي و80% في كشف النقائل للعقد الناحية. التصوير الطبقي المحوري للبطن والصدر يساعد على كشف النقائل الورمية للكبد والرئة ولكنه ضعيف في تحديد المرحلة الورمية. تنظير البطن يستخدم في الوقت الحاضر بنسب نجاح عالية لتحديد المرحلة الورمية وقابلية الورم للاستئصال.

### المعالجة

العلاج القياسي لسرطان المعدة هو الاستئصال التام للمعدة جراحياً مع كل الأمراض العيانية والمجهريّة. معدل النكس الموضعي. الناحي بعد الجراحة لا يزال 80%. المشاركة بعد الجراحة ما بين المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيماوية قللت من معدل النكس الموضعي وحسنت من معدل البقاء عند المرضى المجرى لهم جراحة استئصالية شافية. في الولايات المتحدة. أكثر من ثلثي المرضى يكونوا في مراحل متقدمة من المرض عند وضع التشخيص (المرحلة III، IV) مع معدل بقاء أقل من 5%. يعتبر العلاج الكيماوي الركن الأساسي في علاج هؤلاء المرضى. ولكن البقاء لفترة طويلة نادرة. قد يجري الاستئصال التلطيفي للوقاية من الانسداد أو لمعالجة النزف. التشميع والتنظير قد يكون لهما دور تلطيفي أيضاً عند بعض المرضى المختارين. خيارات المعالجة للمفوما المعدة تتضمن بعض المشاركة ما بين المعالجة الكيماوية، التشميع، و/أو الجراحة اعتماداً على المرحلة المرضية.

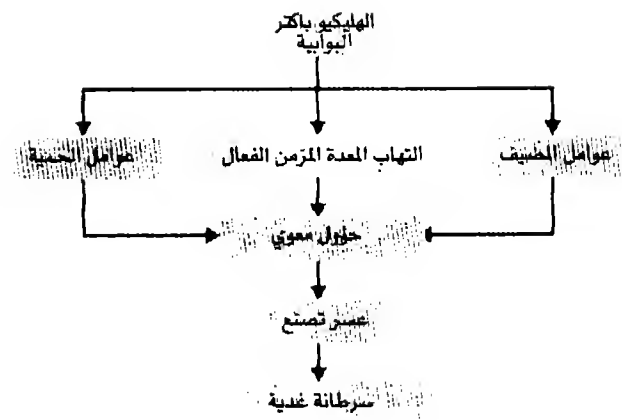
### السليلات (البوليبيات)

### الكولونية المستقيمية والسرطان

سرطان المستقيم والكولون. هو ثالث أشيع سرطان وثاني أشيع سبب للموت بالسرطان في الولايات المتحدة للذكور والنساء. أكثر من 148.000 حالة جديدة. و49.000 حالة وفاة متعلقة بسرطان الكولون والمستقيم سوف تحدث عام 2002 في الولايات المتحدة. أظهر المسح أن استراتيجية فعالة في الإقلال من كل من معدل الوفيات من السرطان الكولوني المستقيمي بسبب الكشف المبكر. ومعدل الحدوث بسبب التعرف على الأورام الغنية ما قبل السرطانية واستئصالها.

### معدل الحدوث والوبائيات

يختلف معدل الحدوث ومعدل الوفيات لسرطان الكولوني المستقيمي تبعاً لمناطق العالم المختلفة بشكل واضح. باستثناء اليابان، فإن الدول الصناعية لها معدل خطورة عالي. في الولايات المتحدة معدل الحدوث انخفض بشكل طفيف خلال العقد الماضي ولكنه لا يزال يصيب 40 شخص من كل 100.000 من السكان. 6% تقريباً من الأمريكيين سوف يحدث لديهم سرطان كولون ومستقيم خلال حياتهم. العمر هو عامل خطورة هام. هذا السرطان غير شائع إلى حد كبير في الأعمار الأقل من 35 سنة (باستثناء بعض المتلازمات الوراثية المؤهبة النادرة). معدل الحدوث يبدأ بالزيادة من سن 40 سنة ويتضاعف تقريباً مع كل تقدم بعقد من العمر حتى يصل لعمر الـ 80 سنة. سرطان الكولون يصيب الرجال والنساء بنفس النسبة، بينما سرطان المستقيم أكثر شيوعاً عند



الشكل 37-1. مخطط يوضح تطور السرطانة الغدية للمعدة.

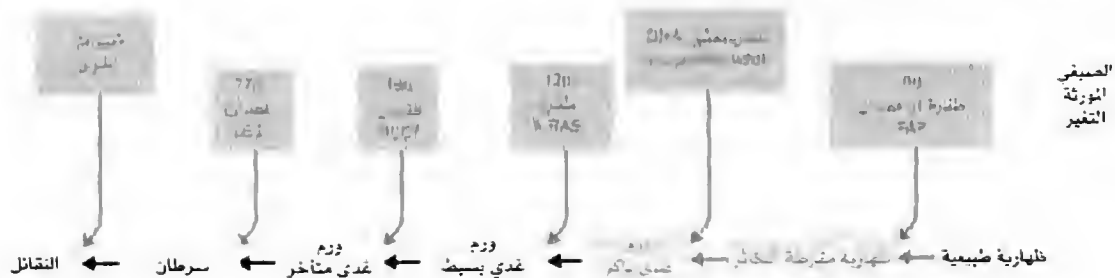
ولكن لمفوما هودجكن في المعدة نادرة. لمفوما مخاطية المعدة المترافقة مع الأنسجة اللمفية MALT تترافق مع الخمج بالهيليكلوباكتر البوابية في 90% من الحالات، وذكر أنها تتراجع بعد القضاء على هذه الجرثومة في 60-70% من الحالات. لمفوما MALT يمكن أن تحدث أيضاً بالتترافق مع العديد من تآذرات نقص المناعة أو المناعة الذاتية. معظمها يحدث عند الأشخاص الأكبر من 50 سنة. مع ميل بسيط للحدوث عند الذكور.

### التظاهرات السريرية.

إن موقع، حجم، ونمط النمو للخبايا المعدية قد يؤثر على الأعراض السريرية. يعتبر الانزعاج بالبطن أشيع الأعراض مشاهدة. مع ذلك فإن الشبع الباكر، الغثيان، والإقياء قد تحدث، خاصة في حال وجود انسداد في مخرج المعدة. النزف الهضمي قد يتظاهر على شكل فقر دم بعوز الحديد، نزف خفي، أو نزف هضمي علوي صريح. القهم ونقص الوزن غالباً ما يرافقان الأعراض الأخرى. علامات الداء النقائلي، والتي قد توجد بالفحص السريري وتشير لعدم القابلية للشفاء، تشمل عقدة فيرشو (فوق الترقوة اليسرى)، رف بلومر (كتلة في الجيب جنيب الشرج، توجد أثناء المس الشرجي)، وورم كروكنبرغ (نقائل للبيض). العديد من المتلازمات نظيرة الورمية تترافق مع السرطانة الغدية بالمعدة وتسوغ إجراء استقصاءات للبحث عن الخبايا المعدية المعوية. وهي تتضمن متلازمة تروسو (الخثار)، الشواك الأسود (آفات جلدية مصطبغة)، اعتلال الكلية الفشائي. فقر الدم بسبب اعتلال الأوعية الصغيرة الحال للدم، علامة Leser-Trelat (التقران المني)، والتهاب الجلد والعضلات.

### التشخيص

الاختبارات التشخيصية لسرطانة المعدة تتضمن تصوير الجهاز العلوي الظليل بالتباين المزدوج أو التنظير الهضمي. الآفات التي يتم كشفها بالتصوير الظليل تستلزم إجراء تنظير مع أخذ خزعات للدراسة النسيجية. سرطانات المعدة قد تبدو على شكل قرحة، كتلة، طيات



الشكل 37-2. رسم توضيحي لدور المورثات في تشكل السرطان الكولوني المستقيمي.

الرجال. لا يبدو للسرطان الكولوني المستقيمي ميل إلى عرق معين. على الرغم من أن الأفارقة الأمريكيين لديهم معدل حدوث أعلى بشكل طفيف للمرحلة IV من هذا الداء.

معظم هذه السرطانات يعتقد أنها تنشأ من تشوهات سليمة تدعى الأورام الغدية adenoma أو السليلات (البوليبيات) الغدومانية adenomatous. وبانبات الأورام الغدية الكولونية المستقيمية مشابهة لوبانيات السرطان. بشكل عام، انتشار الأورام الغدية الكولونية المستقيمية في أي بلد يتماشى مع انتشار السرطان الكولوني المستقيمي. العمر يعد من العوامل الهامة لانتشار المرض في البلدان ذات الخطورة العالية. في الولايات المتحدة، الدراسات المجرة على الجثث أظهرت أن انتشار المرض بشكل عام يصل إلى 50٪، حيث يتراوح من 30٪. بعمر 50 سنة إلى 55٪ بعمر 80 سنة. لحسن الحظ، عدد قليل من الأورام الغدية تتطور نحو السرطان. من غير المعروف طول المدة التي يستغرقها الورم الغدي للتحويل إلى سرطان غازي، ولكن المعلومات الآتية من عدة دراسات، تقترح أن هذه المدة هي 10 سنوات على الأقل. لقد تم تفسير جزء من العلوم الحيوية الجزيئية لسرطان الكولون والمستقيم (الشكل 2-37) الطفرات المكتسبة (الجسمية) في المورثة الورمية K-ras (oncogene) (الصبغي 12p) والمورثات المثبطة للورم APC (الصبغي 5q)، TP53 (الصبغي 17p)، و DCC (الصبغي 18q) تم التعرف عليها في السرطان الكولوني المستقيمي. إن عدد وتردد الطفرات يزيد من ترقى الورم الغدي في الحجم والدرجة إلى عسر تصنع ثم إلى سرطان كولون ومستقيم. الطفرات المورثة بشكل مسيطر في مورثات إصلاح عدم التوافق والتي تسيطر على إصلاح DNA، تؤدي إلى سرطان كولوني مستقيمي وراثي غير بوليبي (HNPCC). والطفرات الحاصلة في المورثة المثبطة للورم APC تؤدي إلى داء البوليبيات الغدومانية العائلي (FAP). بالإضافة إلى الطفرات المورثة الجسمية والخطية الجرثومية، العديد من الدراسات الوبائية أظهرت أن عوامل الحماية لها دور في التشو الكولوني المستقيمي. الأشخاص الذين يتناولون حمية فقيرة بالألياف، الفواكه، والخضار، وعالية الدهون خاصة الحيوانية لديهم معدل عالي لحدوث التشوهات الكولونية المستقيمية.

المجموعات عالية الخطورة تم التعرف عليها وتتضمن وجود قصة شخصية أو عائلية للسرطان الكولوني المستقيمي أو الأورام الغدية. العديد من التآذرات الوراثية البوليبيية وغير البوليبيية. وأمراض الأمعاء الالتهابية (الجدول 37-2). FAP و HNPCC هما من التآذرات الوراثية المعروفة بشكل جيد والتي ترافق مع أعلى خطورة لحدوث السرطان الكولوني المستقيمي. HNPCC (تآذر لينش) يتصف بوجود طفرات في واحد من مورثات إصلاح عدم توافق DNA (مثال MSH2 b

الجدول 37-2. عوامل الخطورة في السرطان الكولوني المستقيمي.

• غصنة شاحصية للبولبيات العرومية و السرطان الكولوني المستقيمي.

• سوء السليبات القسومانية اتمالي ٢٨٢,٢٠٠ تلار عارنر

سرطان الكولون الرائي غير البوليبي

ثلاث اقارب مصابين بالسرطان احدثهما قريب درحة اولى للامتنين

الاحريين.

إصابة جيلس

سرطان تم كنفه عدد لسمر اخر من ٩٠ مئة.

• التهاب الكولون المتفرحي أو التهاب الكولون في ذاء كرون.

• قروب من البزجة انزلى لديه سرطان كولون أو بوليبيات غدومانية

غصنة شاحصية لسرطان الشدي المبيض أو الرحم.

أول MLH1b). بدء باكراً للسرطان الكولوني المستقيمي (متوسط العمر 44 سنة) مع غياب البوليبيات. شيوع الأورام (60-70٪) في القسم الواقع قبل الزاوية الطحالية. وفُرض في كل من سرطان الكولون والمستقيم والسرطانات خارج الكولون (بطانة الرحم مثلاً). خطورة الحياة. الزمن لسرطان الكولون والمستقيم المقدرة بـ 80-90٪. وعلى النقيض من ذلك، يتصف FAP بحدوث طفرات في المورثة APC. ظهور المتات من الأورام الغدية الكولونية المستقيمية خلال العقد الثاني والثالث من الحياة، وتصل خطورة حدوث السرطان الكولوني المستقيمي إلى 100٪ في العقد الخامس في حال عدم المعالجة. FAP يترافق أيضاً مع بوليبيات غدية سليمة في قاع المعدة، وأورام غدية وسرطانات غدية في الفج خصوصاً في المنطقة ما حول مجل فاتر. متلازمة جاردنر هي من أشكال FAP، والتي تصيب طلائع الأربطة Probond، أيضاً تترافق مع العديد من التظاهرات خارج المعوية، مثل الأورام العظمية، الأورام الرباطية، وغيرها من أورام النسيج الرخوة. الضخامة الخلقية للظهارية الصبغية الشبكية هي من التظاهرات السليمة الباكرة لكل من FAP وتناذر غاردنر.

متلازمة بوتز - جيكرز هي حالة صدفية جسيمة مسيطرة تتصف بوجود بوليبات عابية في كل من الأمعاء الدقيقة والكولونات. وتصبغات جلدية مخاطية. الأشخاص المصابين لديهم خطورة عالية لحدوث السرطانات في كل من الجهاز الهضمي (المعدة، الأمعاء الدقيقة، الكولونات) وخارج الجهاز الهضمي (السبيل التناسلي، البنكرياس، الثدي) وذلك في أعمار مبكرة. البوليبات الشبائية المتعممة هو تناذر وراثي بوليبي عابر آخر، يترافق مع زيادة طفيفة في خطورة حدوث السرطان الكولوني المستقيمي.

| الاستطباب  | التوصيات   |
|--|--|
| الخطورة العادية  | أي مما يلي عند بداية عمر 50 سنة<br>تحري الدم الخفي بالبراز سنوياً<br>تنظير مستقيم وسين بالمنظار المرن كل 5 سنوات<br>تحري دم خفي بالبراز سنوياً مع تنظير مرن للسین كل 5 سنوات<br>رحضة باريتية بالتباين المزدوج كل 5 سنوات<br>تنظير كولونات كامل كل 10 سنوات |
| 1-2 من اقارب الدرجة الأولى المصابين بـ CRC بأي<br>عمر أو أورام غدية قبل 60 سنة | نفس الخيارات عند مرضى الخطورة العادية ولكنها تبدأ بعمر 40 سنة  |
| سرطان الكولون والمستقيم الوراثي غير البوليبي                                   | استشارة وراثية/مسح*<br>تنظير كامل للكولونات كل 1-2 سنة بداية من عمر 25 سنة ومن ثم سنوياً بعد عمر 40 سنة <sup>†</sup>   |
| داء البوليبيات الغدومانية العائلي/تناذر غاردرن                                 | استشارة وراثية/اختبارات*<br>تنظير سین مرن سنوياً يبدأ من البلوغ <sup>†</sup>   |
| قصة شخصية CRC  | تنظير كامل للكولونات خلال سنة من الاستئصال الجراحي، يعاد بعد 3 سنوات، ثم بعد 5 سنوات إذا كان طبيعياً   |
| قصة شخصية للأورام الغدية الكولونية المستقيمة                                   | تنظير كامل للكولونات كل 3-5 سنوات بعد استئصال كل البوليبيات  |
| الداء المعوي الالتهابي   | تنظير كولونات كامل كل 1-2 سنة بعد 8 سنوات في حال إصابة كامل الكولونات، وبعد 15 سنة في حالات توضع الداء في الجانب الأيسر فقط.   |

\* عند الامكان، الأقارب المصابين يجب أن يعاد فحصهم في البداية بسبب احتمال وجود نتائج سلبية كاذبة.

<sup>†</sup> توصيات المسح للأشخاص الذين لديهم اختبارات إيجابية أو متوسطة بالإضافة إلى الأشخاص الذين يرفضون الاختبارات الوراثية.

## التظاهرات السريرية

دقة أكبر من الدراسة بالرحضة الباريتية في كشف البوليبيات الصغيرة والسرطانات الباكرة. إضافة لقدرته على استئصال التنشؤات الصغيرة أو أخذ خزعات من الآفات أثناء التنظير. الآفات المكتشفة بالتصوير الظليل تستلزم إجراء تقييم تنظيري للكولون، يستخدم التصوير الطبقي المحوري للبطن والحوض قبل الجراحة لتحديد مدى الانتشار الورمي النقائلي. أما الإيكو عبر التنظير EUS فيستخدم قبل الجراحة لتحديد مرحلة الورم المستقيمي. المستضدات السرطانية الجينية يتم معايرتها بالمصل قبل الجراحة لتكون قيم مرجعية، وفي حال ارتفاعها بعد الجراحة فإن ذلك يستدعي إجراء استقصاءات لكشف النكس الورمي.

معظم التنشؤات الكولونية المستقيمة تكون لا عرضية إلى أن تصل إلى مراحل متقدمة. العرض الأكثر شيوعاً هو فقدان الدم من السبيل المعدي المعوي. وقد يتظاهر على شكل دم خفي، نفوط دموي، أو فقر دم معوز الحديد غير مفسر. الأعراض الأخرى تشمل الألم البطني الناجم عن الانسداد أو الغزو، تغيرات في عادات الأمعاء، نقص وزن أو قهم غير مفسر. الكتلة المجسوسة قد توجد في الحالات المتقدمة من سرطان الأعور.

## التشخيص

كل المرضى الذين لديهم أعراض تدعو للشك بوجود سرطان كولون ومستقيم يجب أن يجرى لهم تقييم للكولون بواسطة تنظير الكولونات أو تنظير سین بالمنظار المرن والرحضة الباريتية مع التباين المزدوج. يوصى بالمسح عند الأشخاص اللاعرضيين ذوي الخطورة العادية ابتداءً من عمر 50 سنة (الجدول 37-3). توصيات المسح لمرضى الخطورة العالية تختلف اعتماداً على عامل الخطورة، ولكن يجب أن تتضمن واحداً أو أكثر من الاستراتيجيات المعدة للأشخاص ذوي الخطورة العادية. والاختلاف يكون بعمر المريض عند بدء المسح والفواصل الزمنية للمراقبة. المسح بتنظير الكولونات موصى به للأشخاص المصابين بسرطان كولون سابق أو أورام غدية، ومرضى داء الأمعاء الالتهابي. حوالي 50% من سرطان الكولون والأورام الغدية تتوضع ما بين المستقيم والزواوية الطحالية. مع ذلك، نقشي السرطان الواقع قبل الزاوية الطحالية يزداد مع تقدم العمر. خاصة عند النساء. السرطانات الكولونية قد تبدو مسطحة، أو على شكل بوليبيات لها سويقة، أو على شكل تضيق، أو كتلة فطرية الشكل. أو كتلة متقرحة. تنظير الكولونات له

## المعالجة

معدل البقاء لمرضى السرطان الكولوني المستقيمي يعتمد على مرحلة المرض (الجدول 37-4). لسوء الحظ، 45% من المرضى عند وضع التشخيص يكونوا بالمرحلة III أو IV. الجراحة لوحدها شافية في المراحل الباكرة من السرطان. الجراحة والمعالجة الكيماوية المساعدة

## الجدول 37-4. معدل البقاء لسرطان الكولون حسب تصنيف TNM

| ديوك | TNM | معدل البقاء 5 سنوات |
|------|-----|---------------------|
| A    | I   | 90%                 |
| B    | II  | 75%                 |
| C    | III | 35-60%              |
| D    | IV  | >10%                |

وتصنيف ديوك.



السرطاوية الناشئة في الدقاق والأكبر من أو تساوي 2 سم بالحجم لها أكبر خبائثة محتملة. الاستئصال الجراحي هو المعالجة الشافية الوحيدة للأورام السرطاوية. مماثلات السوماتوستاتين فعالة جداً في تدبير أعراض تناذر الكارسينوئيد.

ب 5 فلوروويوراسيل وليوكوفورين موصى بها لمرضى المرحلة III من سرطان الكولون. مرضى سرطان المستقيم المرحلة II. III المشاركة ما بين المعالجة الشعاعية والكيميائية (5- فلوروويوراسيل) بعد الجراحة وجد أنها تقلل بشكل واضح معدل النكس. الوفيات المتعلقة بالسرطان. ومعدل الوفيات بشكل عام. أما في المرحلة IV فإن المعالجة تتضمن الجراحة التلطيفية، المعالجة الكيميائية. و/أو المعالجة الشعاعية.

### الورم السرطاوي (الكارسينوئيد).

معدل الحدوث الكلي للورم السرطاوي في الولايات المتحدة يقدر ب 1-2 حالة لكل 100.000 من السكان. أشيع مواقع توضع الورم مرتبة تنازلياً هي: الزائدة، الدقاق، المستقيم، القصبات، المعدة، والكولون.

الورم السرطاوي ينشأ من الخلايا العصبية الصماوية ويحوي العديد من الحبيبات الإفرازية التي تحوي عدة هرمونات وأمينات حيوية. يصنع السيروتونين من 5 هيدروكسي تريبتوفان ويستقلب في الكبد إلى 5 هيدروكسي أندول أسيتيك أسيد. والذي هو خامل حيوياً ويتم إفرازه بالبول. تحرر السيروتونين (أورام المعى الخلفي) وغيره من المواد الفعالة وعائياً إلى الدوران الجهازية يعتقد أنه سبب حدوث التناذر السرطاوي. لذلك، النقائل السرطاوية إلى الكبد أو الأماكن الأخرى التي تنزح إلى الأوردة الجهازية قد يترافق مع التناذر السرطاوي. الأعراض تتضمن هجمات من التبيغ، الأزيز، الإسهال، أمراض القلب الدسامية في الجهة اليمنى. ووهط حركي وعائي. الأورام الموضوعة قد تترافق مع نزف خفي أو صريح، أعراض انسدادية، أو ألم بطني اعتماداً على مكان توضعها.

معظم الأورام السرطاوية غير مؤلمة، مع ذلك الصفات الخبيثة متغيرة ويبدو أن لها علاقة بمكان وغالباً حجم الورم البدئي، الأورام

## التشريح والفيزيولوجيا

أفترض أن سبب حدوث التهاب البنكرياس هو وجود انسداد نسبي في القناة الرئيسية الظهرية وذلك لصغر المجمل اللاحق. المناورات العلاجية لزيادة النزح عبر المجمل اللاحق هي إجراء بضع بواسطة التنظير للحليمة أو رأب المعصرة الجراحي وبالتالي قد ينقص معدل حدوث التهاب البنكرياس الناكس.

## التهاب البنكرياس الحاد

أفضل تعريف لالتهاب البنكرياس الحاد هو حدثية التهابية حادة في البنكرياس وقد تشمل أيضاً الأنسجة ما حول البنكرياس والأجهزة العضوية البعيدة. معدل الحدوث الإجمالي هو 1 لكل 4000 شخص. تشاهد الحصيات الصفراوية 45٪، والكحول 35٪، متفرقات 10٪. ومجهول السبب 20-10٪. في مجمل حالات التهاب البنكرياس الحاد، معظم المرضى يحدث لديهم الشفاء مع استعادة لوظيفة البنكرياس الطبيعية والبنية المعمارية للغدة.

## السبببات والإمراضية

لا تزال إمراضية التهاب البنكرياس الحاد غير معروفة بشكل تام. الحوادث البدئية قد تشمل: انسداد القناة البنكرياسية (حصاة صفراوية، ورم بنكرياس)، فرط تمدد للقناة البنكرياسية (مثلاً يحدث أثناء ERCP)، جذر العصارة الصفراوية أو العفجية إلى القناة البنكرياسية، تغيرات في نفوذية القناة البنكرياسية، إقفار العضو. فرط التحريض الكولييني الناجم عن الذيفان (الجدول 38-1)، اعتماداً على تجارب سريرية، الحوادث البدئية في التهاب البنكرياس الحاد هي التحريض داخل الغنية للترسين من التريبسينوجين، مما يؤدي إلى أذية داخل خلوية حادة، هضم ذاتي للبنكرياس. مع احتمال حدوث الاختلاطات الجهازية متى ما تسربت هذه الخميرة الفعالة إلى الدوران الدموي. وهذا قد يحدث كنتيجة لانسداد المجرى أمام المفرزات مما يؤدي لتجمع وتراكم حبيبات مولد الأنزيم Zymogene ضمن الخلايا الغنية، يليه التحام الأجسام الحالة (الليزوزومات) ومولودات الأنزيم ضمن الفجوات الكبيرة، وهذه العملية تدعى crinophagy، بشكل بديل، خلل في فرز البروتينات عبر شبكة غولجي ويدعى خلل الفرز missorting.

## التظاهرات السريرية (الشكل 38-3)

في الواقع، الألم البطني موجود دائماً وقد يكون شديداً جداً ومعنداً على المسكنات، الألم غالباً ما يتشعع إلى الظهر، ويزداد سوءاً عادة عند الاستلقاء. يحدث العلوص في حال وجود امتداد للعملية الالتهابية

يعتبر البنكرياس عضو خلف البريتوان (الشكل 38-1)، يبلغ طول البنكرياس حوالي 12-20 سم، ووزنه 70-120 غم. يتوضع رأس البنكرياس ضمن العروة C للعفج، بينما يمتد الذيل بشكل مائل خلف المعدة باتجاه سرّة الطحال. يتكون البنكرياس من الغنية acinus وخلايا الجزيرة Islet Cells. إن خلايا الغنية تشكل أكثر من 95٪ من كتلة البنكرياس بينما تشكل الجزيرة 1-2٪ تقريباً من كتلة البنكرياس. توجد 4 هرمونات يتم إنتاجها من منطقة الجزيرة وهي الأنسولين، الفلوكاجون، السوماتوستاتين، والبولي ببتيد البنكرياسي. الوحدة الوظيفية خارجية الإفراز في البنكرياس هي الغنية البنكرياسية، وهي تتكون من خلايا ظهارية غنية وقنوية، الخمائر الهضمية الحالة للبروتين يتم تصنيعها بواسطة ريبوزومات الخلايا الغنية، وتخزن بشكل منفصل ضمن منطقة غولجي على شكل فجوات مكثفة، ويتم نقلها إلى السطح القمي للخلية على هيئة أشكال غير فعالة تدعى مولد الأنزيم Zymogen ثم يتم إفرازها إلى القنية المركزية للغنية بواسطة التسرب. هذه القنيات تلتحم مع بعضها لتشكل قنوات أكبر حجماً لتصبب بالنهاية في العفج بواسطة مجمل فاتر، الخمائر غير الفعالة المفرزة للعفج تتحول إلى خمائر فعالة بواسطة الكيناز المعوي المفرز من الخلايا المعوية في الأمعاء الدقيقة. التريبسينوجين يتحول إلى التربين الفعال في العفج بواسطة الكيناز المعوي، والتربين بدوره يقوم بتحويل الخمائر غير الفعالة الأخرى إلى الشكل الفعال (الشكل 38-2). الخمائر التي تفرز بشكل فعال هي الليباز، الأميلاز، ريبونوكلياز، الخلايا القنوية تفرز بشكل بدئي الماء والشوارد، والتي تقلل من لزوجة مفرزات الغنية الغنية بالبروتين، وتقوم بقلونة المفرزات المتعددة الواصلة للعفج إلى مستويات تستطيع فيها الخمائر البنكرياسية العمل بشكل فعال ( $PH < 3.5-4$ ).

## التطور الجنيني الطبيعي للبنكرياس

يتشكل البنكرياس الظهري على شكل جيب خارجي من العفج في الأسبوع الرابع تقريباً من الحياة الرحمية. بعد ذلك بفترة قصيرة يتشكل البنكرياس البطني من الرتج الكبدي. في الأسبوع السابع أو الثامن من الحياة الرحمية، يقوم دوران العفج بوضع البرعمين البنكرياسيين جانب بعضهما، ثم تبدأ قناتاهما بالالتحام. في حال كان الالتحام غير كامل، فإن قناة ويرسينغ تنزح فقط البنكرياس البطني بواسطة المجمل الرئيسي. بينما قناة سانتوريني تنزح البنكرياس الظهري عبر مجمل لاحق صغير نسبياً. هذا التشوه الشائع يدعى البنكرياس المشطور، وهو يشاهد عند 5-10٪ من عموم السكان، وقد يترافق مع التهاب البنكرياس الحاد أو المزمن. لقد

الجدول 38-1. أسباب التهاب البنكرياس الحاد.

- .أسباب انسدادية
- الحصى الصفراوية
- الأورام - مجل فاطر أو أورام البنكرياس
- الطفيليات . الإسكاريس أو متفرع الخصية
- تشوهات تطورية - البنكرياس المشطور ، كيسة القناة الصفراوية ، البنكرياس الحلقية
- رتوج الغضج ما حول المجل
- فرط تشنج معصرة أودي
- اسداد العروة الغضجية الواردة
- .الذيفانات
- الكحول الأيثيلي
- الكحول الميثيلي
- سم العقرب - فرط تحريض كوليني يحدث إغاب ، تعرق ، عسرة تنفس ، لانظمية قلبية ، ويشاهد بشكل شائع في غرب الأنديز
- المبيدات الحشرية الفوسفورية العضوية
- .الأدوية
- ترافق مؤكد

الأزاثيوبرين، 6-MP، الاستروجين، التراسيكلين، الميثرونيديازول،  
النيتروفورانتوين، الميتاميدين، الفيروسمايد، السلفوناميدات، مثيل دوبا،  
سيترازين، سيميتدين، رانيتين، سولينداك، داي ديوكسي سيتيبين.

ترافق محتمل

الثايزيدات، حمض الايسكاريك، فينورمين، البروكاين أميد، كلور  
ثاليدون، ل. اسبارجيناز

.أسباب استقلابية

فرط الشحوم الثلاثية، فرط كلس الدم، داء كلوي في المراحل النهائية  
.الرضوض

الحوادث . رضوض البطن المغلقة (حوادث السير، الدراجات)

انعلاجية . بعد الجراحة . ERCP، بضع المعصرة بالتفجير، قياس ضغوط  
معصرة أودي

.الانتانات

الطفيلية . الإسكاريس، متفرع الخصية

الفيروسية . النكاف، الحصبة الألمانية، التهاب الكبد A، التهاب الكبد B .  
التهاب الكبد C، فيروس كوكسكي B، إيكو، الأدينوفيروس.

الجرثومية . الميكوبلاسما، الكامبيلوباكتر الصائم، السل، الليفيوبلا، داء  
البريميات

.أسباب وعائية

الاقفار . نقص التروية (مثل ما بعد جراحات القلب) أو الصدمات العصبية  
التهاب الأوعية . الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب الشرايين العديد العقد،  
فرط التوتر الشرياني الخبيث

.مجهولة السبب

10-30% من حالات التهاب البنكرياس: أكثر من 60% من هؤلاء المرضى  
لدهم داء حصيات صفراوية خفي (حصيات صفراوية صغيرة أو طلي  
مراري) الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً تتضمن خلل وظيفة معصرة  
أودي، انداء الليفي الكيسي

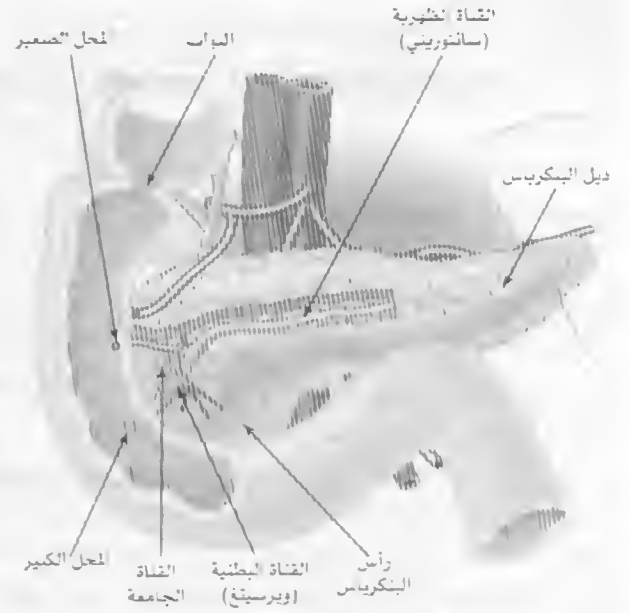
.متفرقات

قرحة هضمية مخترقة

داء كرون في الغضج

المترافق مع الحمل

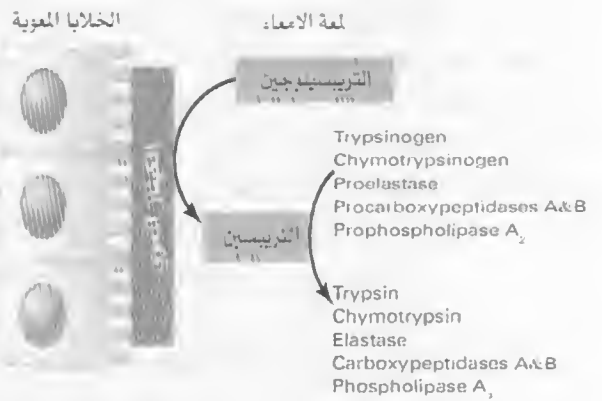
المترافق مع الطفولة . متلازمة راي . الداء الليفي الكيسي



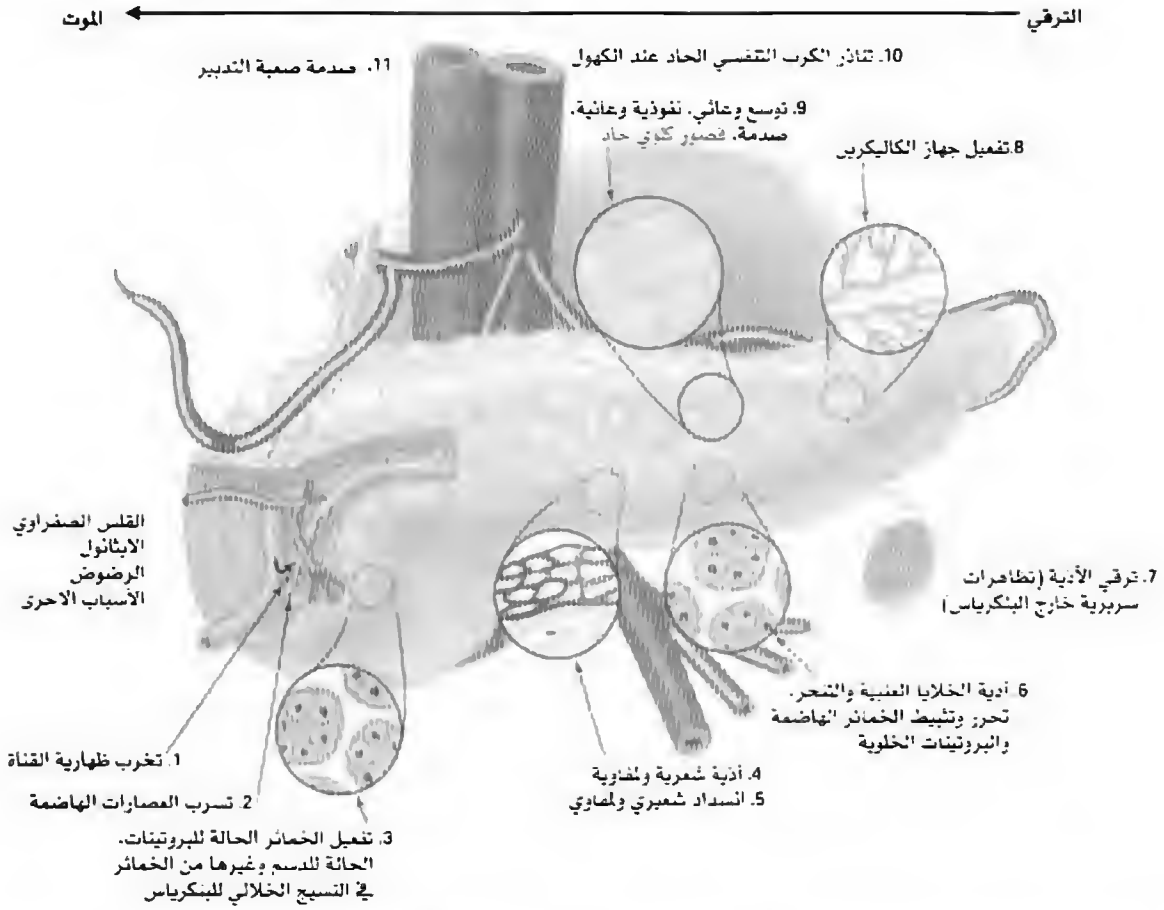
الشكل 38-1 التشرح الطبيعي للبنكرياس.

إلى مساريقا الأمعاء الدقيقة والكولونات أو بسبب حدوث التهاب  
بريتوان كيمائي. التظاهرات الأخرى تتضمن الغثيان، الإقياء، وارتفاع  
الحرارة الناجمة عن العملية الالتهابية الواضحة وتحرر السيتوكيناز.

في التهاب البنكرياس الحاد، العديد من المواد السمية مثل  
الخمائر البنكرياسية، المواد الفعالة وعائياً (مثل الكينين) وغيرها من  
المواد السامة (مثل الإيلاستاز، الفوسفوليپاز A2) تتحرر بواسطة  
البنكرياس وتسرب إلى الطبقات السفاقية في الحيز خلف البريتوان،  
الكيس الصغير، وجوف البريتوان. هذه المواد تسبب تخريشاً كيمياوياً  
وتساهم في ضياع السوائل الغنية بالبروتين في الحيز الثالث، نقص  
الحجم، وهبوط الضغط. هذه المواد السمية قد تصل أيضاً إلى  
الدوران الجهازى بواسطة المسارات اللمفية والوريدية وتساهم



الشكل 38-2 آلية تفعيل خلايا البنكرياس في لمة الأمعاء.



الشكل 38-3 الفيزيولوجية المرضية لالتهاب البنكرياس الحاد غير معروفة بشكل كامل، ولكن في هذا الخطط نشاهد سلسلة من الأحداث التي تبدو محتملة. تبدأ من تحرر المادة السمية إلى البارانشيم وتنتهي بالصدمة والوفاة. تخرب ظهارية القناة أو تأذي الخلايا العنابية قد ينجم عن قلس الصفراء، ارتفاع الضغط داخل القناة، الكحول، الرضوض.

وبالتالي حدوث الخثار، مما يؤدي لحدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC.

تجمع السوائل خارج البنكرياس يحدث عندما تسرب السوائل من البنكرياس أو الأنسجة المحيطة. وهي تتوضع في أو بالقرب من البنكرياس، وتقنقد لجدار من الأنسجة اللينة أو النسيج الحبيبي. تجمع السوائل الحاد يحدث بشكل شائع مع التهاب البنكرياس الشديد. معظم هذه الإفات يتراجع تلقائياً ومعظمها تقريباً يبقى عقيماً. المصطلح القديم فلفموم كان يستخدم في الماضي لوصف التجمعات الالتهابية، ولكنه ملتبس بشدة وغير دقيق لذلك لا يستخدم في الوقت الحاضر لأنه لا يفرق تجمعات السوائل الحادة عن مناطق النخر الجرثومي، ولا يفرق التجمعات المخموجة عن غير المخموجة.

الكيسات البنكرياسية الكاذبة تعرف بأنها تجمعات للعصارة البنكرياسية محاطة بمحفظة غير مبطنة بخلايا ظهارية، وتتشكل بعد 4 أسابيع على الأقل من حدوث التهاب البنكرياس الحاد، وتتوضع في أو بالقرب من البنكرياس. وهي تشاهد بنسبة 25/ عند مرضى التهاب البنكرياس الحاد والمزمن. الخراجات البنكرياسية هي تجمعات قيحية

في حدوث تخثر في الشحم تحت الجلد وأذية نهائية في الأعضاء، متضمنة الصدمة، القصور الكلوي، والقصور التنفسي (انخفاض رئة، انصباب، تناذر الكرب التنفسي الحاد عند الكحول). علامة تورنر (كدمات بالخاصرة) أو علامة كولن (كدمة في المنطقة ما حول السرة) قد تشاهد بالترافق مع التهاب البنكرياس النزفي.

المشاكل الاستقلابية شائعة في الأمراض الشديدة وتتضمن نقص كلس الدم، فرط سكر الدم، والحماض. نقص كلس الدم ينجم على الأغلب بسبب وجود نقص ألبومين الدم المرافق. الآليات الأخرى قد تتضمن تشكل معقدات ناجمة عن ارتباط الكلس مع الحموض الدسمة الحرة، نكوص هرمون جارات الدرق الجائل بفعل البروتيناز، وفشل هرمون جارات الدرق في تحرير الكلس من العظام. الانتشار الموضعي للالتهاب يؤدي إلى تأثيرات على الأعضاء المجاورة مثل التهاب المعدة والتهاب العفج، خثار الوريد الطحالي، تنخر كولوني، وضغط خارجي على القناة الجامعة مما يؤدي لانسداد صفراوي. التريسين يستطيع تنشيط البلازمينوجين إلى بلازمين وبالتالي يسبب انحلال الخثرات. وبشكل معاكس، يستطيع التريسين تفعيل البروثرومين إلى ثرومبين

الجدول 38-2 العلامات المستخدمة في تقييم شدة التهاب البنكرياس الحاد

|                                     |
|-------------------------------------|
| النشأ القبول أو التشخيص             |
| العمر > 55 سنة                      |
| نمط الشبكي > 10,000                 |
| سكر الدم > 200 ملغ/دلي              |
| 2-1,011 < الخليمي                   |
| 6-4,000 < الطليمي                   |
| النشأ 48-1 ساعة التالية             |
| الحفاضات البيماتوكريت > 10%         |
| تصميم المصل > 80 ملغ                |
| ارتفاع المصل > 5 ملغ/100            |
| 30-40 < التبريدي > 40 ملغ           |
| المحور القاعدية > 4 ميلي مكافئ/ليتر |
| نقص استوائ المقدر > 40 مل           |

مقياس رانسون المعدلة للعلامات الإنذارية في التهاب البنكرياس الحاد

ووجود وامتداد التخر البنكرياسي. لذلك، فإن المشاركة ما بين النقاط السريرية وموجودات التصوير الطبقي المحوري تقدم أكثر المعلومات الإنذارية دقة.

يجب تقسيم المرضى إلى حالات معتدلة وحالات شديدة اعتماداً على معايير سريرية محددة بشكل واضح مثل معايير رانسون. (الجدول 38-2) أو نقاط التقييم الصحي الفيزيولوجي الحاد والمزمن (APACHE II). مع زيادة النقاط، فإن احتمال حدوث الاختلالات، والنتائج طويلة الأمد، والمميتة يزداد. معدل الوفيات 1٪ تقريباً في حال وجود أقل من ثلاثة علامات لرانسون، و10-20٪ في حال وجود 3-5 علامات، وأكثر من 50٪ في حال وجود 6 أو أكثر من علامات رانسون. وبشكل مشابه فإن نقاط (APACHE- II) الأكثر من 8 تشير إلى احتمال وجود التهاب بنكرياس شديد. وبالعكس فإن النقاط الأقل من 8 تشير إلى حالات أقل شدة.

التفريق ما بين التهاب البنكرياس الحاد الخلالي والنخري له قيمة إنذارية هامة (الشكل 38-4). التهاب البنكرياس الخلالي يتصف بسلامة الدوران المجهرى وتعزيز منتظم للفدة عند إجراء التصوير الطبقي المحوري مع التعزيز بالمادة الظليلة. حوالي 20-30٪ من مرضى التهاب البنكرياس الحاد لديهم التهاب بنكرياس تنخري. التهاب البنكرياس التنخري يتصف بوجود تآذي في الدوران المجهرى للبنكرياس لذلك فإن مناطق واسعة لا تتعزز أثناء التصوير الطبقي المحوري. وجود التخر البنكرياسي ينبئ بالتهاب شديد سيئ للبنكرياس. خاصة في حال حدوث خمج في الأنسجة البنكرياسية المتخر، وتدعى أيضاً التخر المموج. التخر المموج يحدث عند 30-50٪ من مرضى التهاب البنكرياس الحاد التنخري، ولكنه نادر عند مرضى التهاب البنكرياس الخلالي (>1٪). معدل الوفيات في التخر المموج يصل إلى 30٪، حيث يشكل التخر المموج أكثر من 80٪ من حالات الوفاة في التهاب البنكرياس الحاد. مزيلات تلوث المعى الانتقائية أو الصادات الجهازية الوقائية مستطبة في حال وجود التهاب البنكرياس التنخري للإقلال من معدل حدوث الأخماج البنكرياسية، ولأن الموجودات السريرية والمخبرية غالباً ما تكون متشابهة عند المرضى المصابين بتخر عقيم أو مموج. فإن تشخيص التخر المموج يتم

محددة داخل البطن. عادة ما توجد بالقرب من البنكرياس. وتحتوي على كميات قليلة أو لا شيء من الأنسجة البنكرياسية المتخرية. معالجة الكيسات الكاذبة البنكرياسية العرضية وخراجات البنكرياس تستدعي إجراء تفجير عبر الجلد، بالتظير الداخلي، أو بالجراحة. الكيسات الكاذبة اللاعرضية يجب مراقبتها. النواسير البنكرياسية تحدث نتيجة تمزق القناة وتعالج بالتغذية الجهازية الكاملة TPN. تركيب سنتت بواسطة التظير الداخلي، والاوكتريوتيد octreotide. التداخل الجراحي قد يكون مطلوباً إذا لم تنجح هذه المقاربة المحافظة.

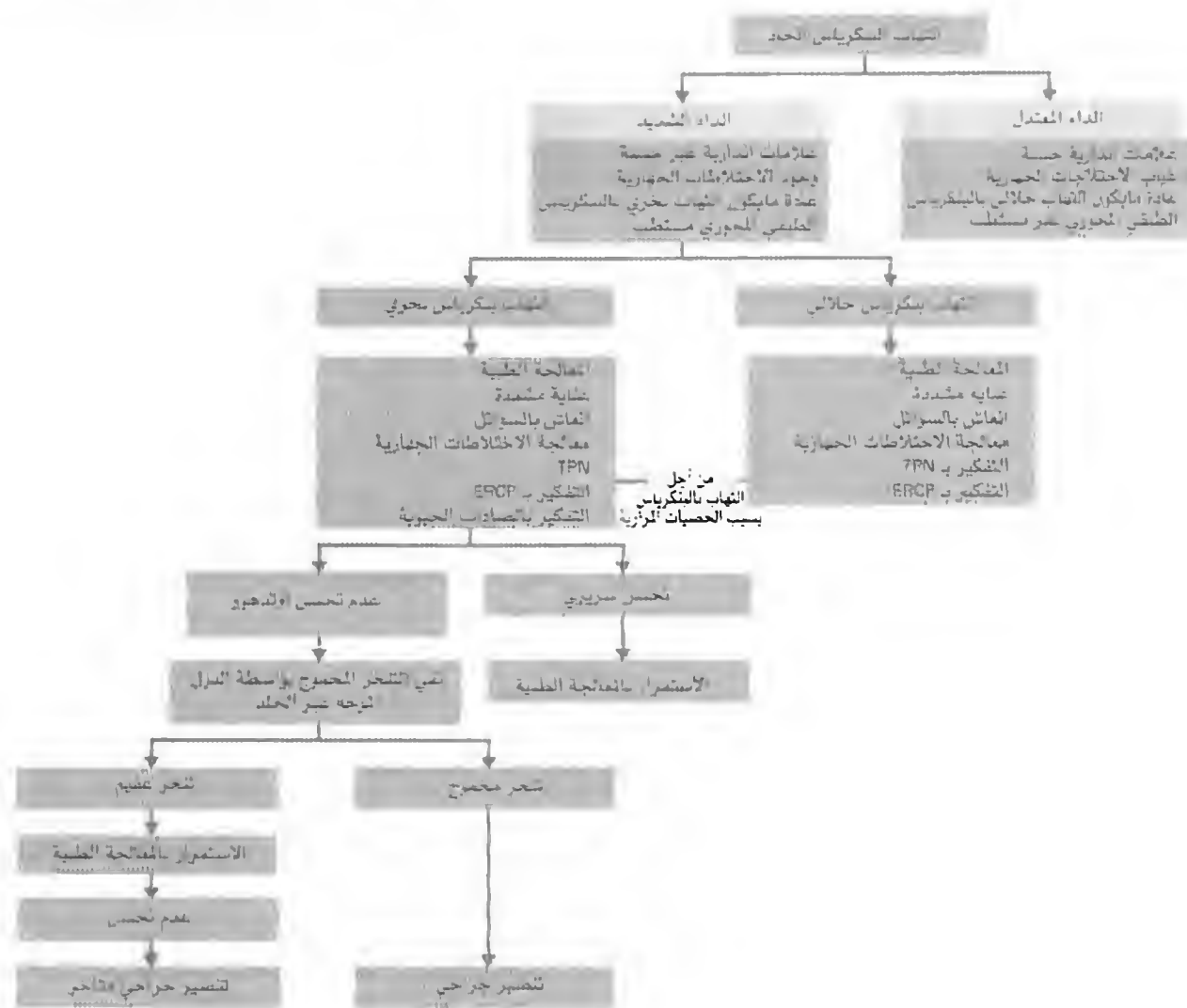
## التشخيص

تشخيص التهاب البنكرياس الحاد يقوم على وجود الألم البطني ويدعم بارتفاع قيم أميلاز وليباز المصل لأكثر من ثلاثة أضعاف القيم العلوية الطبيعية. ارتفاع الخماثر البنكرياسية بالمصل قد يحدث في العديد من الحالات المرضية مثل انثقاب المعى، والانسداد المعوي، الإقفار المساريقي، أمراض المبيض والتفجير، والقصور الكلوي. ليباز المصل هو أكثر نوعية بشكل طفيف من أميلاز المصل ويبقى طبيعياً في بعض الحالات التي تترافق مع ارتفاع أميلاز المصل مثل وجود الأميلاز الكبيرة في الدم Macroamylasemia. التهاب النكفية، وأمراض المبيض والتفجير. عيار أميلاز المصل عادة ما يرتفع بسرعة مثل عيار ليباز المصل. وقد يبقى مرتفعاً لمدة 3-5 أيام. ليباز المصل يبقى مرتفعاً لفترة أطول من الأميلاز، لذلك فهو مفيد في تقييم المريض الذي يراجع بعد حدوث الأعراض بعدة أيام. المعايير المتكررة للخماثر البنكرياسية لها قيمة ضئيلة في تقييم الترفي السريري. ومدى الارتفاع في أميلاز أوليباز المصل لا يتماشى مع شدة التهاب البنكرياس. الأميلاز الكبيرة والليباز الكبيرة تستطيع في بعض الأحيان أن تسبب ارتفاعاً معزولاً غير مرضي في هذه الخماثر، وهي حالة يكون فيها قياس التصفية البولية مفيداً.

تصوير البنكرياس بالطبقي المحوري يمكن أن يستخدم لتأكيد تشخيص التهاب البنكرياس (ضخامة بنكرياس، تغيرات التهابية حول البنكرياس، تجمعات للسوائل خارج البنكرياس)، التصوير الطبقي المحوري الانتقائي قد يكون مفيداً أيضاً في تقييم الاختلالات وتحديد شدة الالتهاب (انظر لاحقاً)، على الرغم من أن التصوير الطبقي المحوري يكون طبيعياً في 15-30٪ من الحالات المصابة بالتهاب معتدل. التهاب البنكرياس الحاد بسبب الحصيات الصفراوية يجب الشك به عند المرضى الذين لديهم حصيات مرارية مشاهدة بالإيكو أو لديهم ارتفاع في اختبارات وظائف الكبد، خاصة خميرة ALT (سابقاً SGPT) التي ترتفع لأكثر من 3 أضعاف القيم الطبيعية.

## شدة المرض

ثلاثة من كل أربع مرضى مصابين بالتهاب البنكرياس الحاد سوف يتحسنون بالمعالجة الداعمة فقط. المريض الرابع سوف يعاني من الاختلالات، مع احتمال بمقدار 33٪ لأن يقضي نحبه بسبب هذه الاختلالات، مما يعني أن معدل الوفيات الإجمالي للمرض يتراوح ما بين 5-10٪. الوفيات المبكرة خلال الأسبوعين الأوليين تعزى إلى حدوث قصور الأعضاء المتعددة الناجم عن تحرر الوسائط الالتهابية والسيوتوكيناز. الوفيات المتأخرة تحدث نتيجة الأخماج الموضعية أو الجهازية. خطورة حدوث الخمج والوفاة تتماشى مع شدة المرض



الشكل 38-4 مخطط علاجي لالتهاب البنكرياس الحاد. TPN= تغذية وريدية جهازية كاملة. ERCP: تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الراجع أثناء التنظير الباطن.

الخمائر (مثل، ابروتينين، جايبيكسات ميسيلات) لم يثبت أنها تقلل من الإمراضية ومعدل الوفيات. كل المرضى يجب أن يتلقوا معالجة داعمة مكثفة تتضمن التسكين الجيد، إغاضة السوائل، والدعم الغذائي إذا تم منع التغذية عن طريق الفم لأكثر من 7-10 أيام. لتحقيق المتطلبات الاستقلالية وإراحة البنكرياس، فإنه يمكن إعطاء التغذية عن طريق التغذية الجهازية الكاملة عبر وريد مركزي أو وهو المفضل، عن طريق تغذية معوية عبر أنبوب أنفي صائمي للتغذية. الاختلاطات الجهازية يتم تدبيرها على أفضل وجه في وحدة العناية المشددة مع إعطاء السوائل بوفرة ومراقبة الحالة الهيموديناميكية. يستطب إجراء ERCP إسماعلي لإزالة حصيات صفراوية منحصرة أو لإجراء تفجير صفراوي عند المرضى الذين لديهم دلائل على وجود خراجات صفراوية. هذا الإجراء يجب أن يتبعه استئصال مرارة انتقائي.

بواسطة الرشف بالإبرة عبر الجلد والموجه بالطبقي المحوري (تولين غرام وزرع جرثومي) وهي طريقة آمنة ودقيقة. المرضى المصابين بالتخثر المخموج يحتاجون لتضيق جراحي، بينما المصابين بالتخثر العقيم يمكن متابعتهم بالمعالجة الداعمة. مع ترك التضيق الجراحي في حال حدوث قصور الأعضاء النهائي.

## المعالجة

أهداف المعالجة الطبية تتضمن: العناية الداعمة، تحديد الاختلالات الجهازية، والوقاية من إلتان البنكرياس في حال حدوث التسخّر. لا توجد معالجة نوعية ثبتت فعاليتها. العوامل التي تترك البنكرياس بوضعية الراحة (مثل، السوماتوستاتين، الكالسييتونين، الفلوكلاجون، الرشف بالأنبوب الأنفي المعدي، حاصرات مستقبلات  $H_2$ ) ومثبطات

## التهاب البنكرياس المزمن

كربونات. هذا العيب الإفرازي يؤدي لتشكيل معقدات الكالسيوم - بروتين وفي النهاية يؤدي لترسب البروتينات داخل الأقنية وبالتالي تسد القنوات الانسداد المترقي لكل من القنوات الصغيرة والقناة البنكرياسية الرئيسية يؤدي إلى تخرب بنائي إضافي في القنوات. النسيج الغنيبي. بل وحتى جزر لانغرهانس. في نظرية التخثر. التليف. يعتقد أن الكحول له تأثير إضافي نوعي سمي للخلايا على الخلايا الغنية والذي يعمل بشكل مستقل لإحداث أذية بالأنسجة. بل وحتى التهاب بنكرياس حاد. الهجمات الحادة من التهاب البنكرياس الحاد تؤدي إلى تخثر البارانشيم وتأذي الجهاز القنوي. وبعد زوال التخثر يبدأ الاندماج. ويحدث تليف للقناة الرئيسية والذي يسد الغدة ويؤدي إلى داء القناة الكبيرة.

التهاب البنكرياس الوراثي ينجم عن طفرة في المورثة الموجودة على الصبغي 7q مما يؤدي لتشكيل التريبسينوجين غير الطبيعي الهابط. والذي لا يمكن تثبيطه بواسطة البروتينات الواقية داخل الخلايا. في الحالة الطبيعية التريبسين الفعال يتم تدميره بواسطة تشطر Arg في الموقع 117. في التهاب البنكرياس الوراثي. Arg يحدث له طفرة إلى His مما يمنع تشطره ويؤدي إلى تراكم التريبسين الفعال.

### التظاهرات السريرية

يمكن أن يتظاهر التهاب البنكرياس المزمن بعدة أشكال سريرية مختلفة. معظم المرضى يعانون من الألم الذي قد يكون دورياً أو مستمراً. قد يترافق الألم مع الإسهالات الدهنية ونقص الوزن. في بعض الأحيان. قد يراجع المريض بقصور صماوي أو خارجي الإفراز مع غياب الألم. بقية الأشخاص قد يكونوا لا عرضيين ويكشف التهاب البنكرياس لديهم بالصدفة أثناء التصوير لأسباب أخرى.

الألم في التهاب البنكرياس المزمن غير مفهوم بالشكل الكافي. الأسباب المحتملة لحدوث الألم تتضمن التهاب البنكرياس. زيادة الضغط داخل البنكرياس. التهاب عصبي. أو أسباب خارج بنكرياسية مثل تضيق القناة الجامعة والعفج. الدلائل التي ترجح الضغط كسبب للألم البنكرياسي تتضمن التقارير التي تتحدث عن تحسن الألم بعد إجراء تخفيف للضغط داخل القناة البنكرياسية الرئيسية إما بواسطة الجراحة أو بواسطة التنظير الباطن. لا تحدث الإسهالات الدهنية حتى يقل إنتاج الليباز إلى أقل من 10% من الطبيعي. الداء السكري يعتبر من الاختلاطات المتأخرة لالتهاب البنكرياس المزمن. يجب أن تحصل أذية شديدة لأكثر من 80-90% من الغدة قبل ظهور السكري سريرياً. اختلاطات التهاب البنكرياس المزمن تتضمن تشكل الكيسات الكاذبة. التواسير البنكرياسية. الانسداد الصفراوي. سرطان البنكرياس. فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة. ودوالي المعدة التالية لخثار الوريد الطحالي.

### التشخيص

يعتمد تشخيص التهاب البنكرياس المزمن بشكل وصفي على الاختبارات لبنية البنكرياس ووظيفتها لأن الخزعة المباشرة من البنكرياس تعتبر خطيرة للغاية. عادة ولكن ليس دائماً توجد تغيرات بنوية واضحة تتماشى مع التأذي الوظيفي الشديد الذي يتم تحديده بواسطة اختبارات وظائف البنكرياس. في المراحل المبكرة من التهاب البنكرياس المزمن يمكن لشذوذات بسيطة في وظيفة البنكرياس أن تسبق أي تغيرات شكلية يمكن مشاهدتها بالتصوير. علاوة على ذلك.

يعرف التهاب البنكرياس المزمن بأنه داء التهابي في البنكرياس يتصف بحدوث تغيرات شكلية غير عكوسة تسبب بشكل وصفي الألم و/أو فقدان دائم للوظيفة. يمكن تصنيف التهاب البنكرياس المزمن إلى النوع الانسدادي والنوع غير الانسدادي (الجدول 38-3). أشيع الأسباب غير الانسدادية هي الكحولية المزمنة (70%). الكحول يستطيع أن يسبب هجمات من التهاب البنكرياس الحاد. ولكن وفي نفس الوقت ومع بداية الهجمات يلاحظ وجود شذوذات بنوية ووظيفية غالباً مما يشير إلى وجود التهاب بنكرياس مزمن. ولأن معظم الكحوليين لا يحدث لديهم التهاب بنكرياس. فقد افترض وجود أسباب أخرى وراثية. بيئية. أو متعلقة بالحمية. في حال نفي الكحولية. فإن معظم المرضى في الولايات المتحدة لا يوجد لديهم سبب واضح وتدعى هذه الحالة "مجهولة السبب" (20%). التهاب البنكرياس بسبب الحصيات الصفراوية هو أشيع أسباب التهاب البنكرياس الحاد ولكنه لا يؤدي أبداً - تقريباً - إلى التهاب بنكرياس مزمن. التهاب البنكرياس التكلسي يعتبر من أعظم أسباب التهاب البنكرياس المزمن حول العالم. من الأسباب الأخرى (10%) نذكر: الرضوض. البنكرياس المشطور. الداء الليفي الكيسي. التهاب البنكرياس الوراثي. وبعض الاضطرابات الاستقلابية مثل فرط كلس الدم وفرط الشحوم الثلاثية بالدم.

### الإمراضية

التهاب البنكرياس الكحولي هو نتيجة للمفرزات غير الطبيعية والتخثر. التليف للغدة. نظرية المفرزات غير الطبيعية تنص على أن تناول الكحول المزمن يحدث فرط إفراز للبروتين من خلايا الغنية. زيادة إفراز الكالسيوم المشرد. وخلل مرافق في إفراز الببكتونات من القناة. نقص في ذوبان البروتينات المفرزة (GP2). ونقص إفراز ليثيوساتين (كان يدعى سابقاً البروتين الحصوي البنكرياسي). هذا البروتين غير الخمائري والمنخفض الوزن الجزيئي يثبط تشكل Lattice عن طريق الارتباط مع مواقع النمو في بلورات الكالسيوم

### الجدول 38-3 سببات التهاب البنكرياس المزمن.

| غير الانسدادية                                    |
|---|
| الكحول  |
| مجهولة السبب 10-20% من مجمل الحالات.              |
| وراثية  |
| الداء الليفي الكيسي                               |
| الوراثي   |
| الرضوض  |
| الأسباب الاستقلابية                               |
| فرط شحوم الدم الثلاثية                            |
| فرط كلس الدم                                      |
| الانسدادية  |
| الانسداد السليم                                   |
| تضييق الحليمة أو خلل وظيفة معصرة أودي             |
| البنكرياس المشطور مع انسداد المجل اللاحق          |
| الانسدادات التشوئية. أورام المجل أو الجهاز القنوي |



الشكل 38-5 تصوير طبقي محوري للبطن يظهر وجود تكلسات مع كيسات كاذبة صغيرة في البنكرياس المصابة بالتهاب مزمن.

يعتبر كلا من ERCP والإيكو عبر التنظير EUS أكثر الوسائل التصويرية حساسية لتقييم الشذوذات البنوية في بارانشيم البنكرياس والجهاز القنوي. إن أعظم ما يحد من إجراء ERCP هو احتمال حدوث التهاب بنكرياس حاد تالي لهذا الإجراء عند حوالي 5% من المرضى. نتيجة لذلك، يترك ERCP للمرضى الذين لا يمكن وضع تشخيص لديهم أو لتقييم الاختلالات العرضية (الحصيات أو التضيقات) المرافقة لالتهاب البنكرياس المزمن. يبدو الإيكو عبر التنظير (EUS) كدراسة تشخيصية واعدة مع موجودات باكرة والتي قد تكون أكثر حساسية من أي اختبار آخر للبنية أو الوظيفة. التصوير بالرنين المغناطيسي للأوعية الصفراوية والقناة البنكرياسية يعتبر وسيلة تصويرية تشخيصية غير باضعة تحقق رؤية للجهاز الصفراوي والبنكرياسي مع صورة مشابهة لتلك المشاهدة بال ERCP ولكن دون خطورة حدوث التهاب بنكرياس حاد.

### المعالجة

تعتبر محضرات الخمائر البنكرياسية فعالة في علاج سوء الامتصاص. حيث يجب أن يعطى الليباز بمقدار 30.000 وحدة مع كل وجبة طعام. في حال وجود إسهالات دهنية عرضية، فإن هذه الخمائر يمكن حمايتها من حموضة المعدة عن طريق إعطائها مع الأدوية المثبطة للإفراز (حاصرات مستقبلات H<sub>2</sub>، أو مثبطات مضخة البروتون) أو عن طريق إعطاء الخمائر البنكرياسية المغلفة معويا الحساسة لـ PH. هذه المحضرات المغلفة معويا لا تقوم بتحرير الخمائر حتى يصبح الوسط المحيط بها قلويا. إذا لم تحقق هذه الطريقة التحسن، فإن الخطوة التالية تكون بالإقلال من الدهن في الحمية لأقل من 50 غم/يوم وإعطاء الشحوم الثلاثية متوسطة السلسلة والتي لا تحتاج للحلمة قبل الامتصاص. العوامل الأخرى التي تزيد من حدة الإسهال الدهني نذكر منها فرط النمو الجرثومي المرافق في الأمعاء الدقيقة والذي يمكن أن يحدث عند 25% من مرضى التهاب البنكرياس المزمن. فرط النمو الجرثومي قد

فإن الاختبارات التي تقيم بنية البنكرياس قد تبقى طبيعية رغم وجود تدهور كبير في وظيفة البنكرياس وعندما يكون هناك تدهور بنيوي شديد. نتائج التقييم المخبري. مثل عيار الأميلاز والليباز عادة ما تكون طبيعية في حالات التهاب البنكرياس المزمن المثبتة. لذلك فإن عيار الخمائر لبنكرياسية في المصل لا يفيد في تأكيد أو نفي التشخيص.

### اختبارات الوظائف

يعتبر اختبار تحريض الإفراز الاختبار الوظيفي الأمثل لتشخيص التهاب البنكرياس المزمن. إن الملاحظة التي أكدت أن إنتاج البيكربونات يكون متأخيا في التهاب البنكرياس المزمن أدت إلى عقلانية استخدام هذا الاختبار لتشخيص التهاب البنكرياس المزمن في مراحله البكرة (الحساسية 95%). يتم هذا الاختبار عن طريق إدخال قنطرة عبر الفم لتصل إلى الفجج ليتم رشف العصارة البنكرياسية قبل وبعد التحريض عن طريق إعطاء السكريتين وريديا. القياسات الكمية للمفرزات البنكرياسية والفعالية الخماثرية تجرى بشكل بدئي للمرضى الذين يعانون من ألم بطني مزمن ويشك بإصابتهم بالتهاب بنكرياس مزمن وكانت نتائج التصوير لديهم سلبية أو موضع شك. اختبار الإفراز غير متوافر بشكل واسع لأن هذه الدراسة تحتاج لجهد كبير ومزعجة للمريض.

ظهر العديد جدا من الدراسات الأقل بضعما ولكنها أقل دقة من اختبار السكريتين خاصة في تشخيص المراحل البكرة من التهاب البنكرياس المزمن. اختبار قياس الدهون في براز 72 ساعة هو الاختبار القياسي الذهبي لإثبات وجود الإسهال الدهني (الدهن بالبراز >7غم/24ساعة). مع ذلك، هذا الاختبار غير نوعي لقصور البنكرياس الخارجي الإفراز. كما أن هذا الاختبار ليس حساسا أيضا لأن الإسهال الدهني سوف لن يظهر في التهاب البنكرياس المزمن حتى يصل إنتاج الليباز من البنكرياس إلى أقل من 5-10% من القيم الطبيعية. عيار تريسينوجين المصل يتماشى مع البارانشيم العنبي الوظيفي. المستويات المنخفضة (>10 نانوغرام/مل) نوعية بشدة لقصور البنكرياس خارجي الإفراز. الحساسية تصل إلى 80-90% عند الأشخاص المصابين بالتهاب بنكرياس مزمن متقدم مع إسهالات دهنية، ولكنها تكون 10-20% عند الأشخاص الذين لا يوجد لديهم إسهالات دهنية. مستوى الإيلاستاز أو الكيموتريسين بالبراز قد يستخدم كاختبار بسيط لتقييم وظيفة البنكرياس، ولكنه غير شائع في الولايات المتحدة.

### اختبارات البنية

الموجودات التي تقترح وجود التهاب بنكرياس مزمن. هي شذوذات القناة (التوسع، الحصيات، عدم انتظام القناة) وشذوذات البارانشيم (التكلسات، عدم التجانس، الضمور) تغيرات في حدود الغدة، والكيسات الكاذبة. الدراسات التصويرية قد تكون طبيعية في المراحل البكرة للمرض. الصورة الشعاعية البسيطة للبطن يمكن أن تستخدم لكشف التكلسات البنكرياسية. هذه التكلسات تشاهد عند 20-50% من الأشخاص المصابين بالتهاب بنكرياس مزمن بسبب تناول الكحول. هذه يجب أن تكون أول الوسائل الاستقصائية في حال الشك بوجود التهاب بنكرياس مزمن وذلك لأنها سهلة وغير مكلفة. التكلسات التي يمكن كشفها بالصورة البسيطة يمكن كشفها بشكل أدق بواسطة التصوير الطبقي المحوري.



اليرقان. نقص الوزن، والألم البطني. الألم عادة ما يكون مستمراً ويتشعب للظهر. ولأن معظم سرطانات البنكرياس تبدأ في منطقة الرأس فقد يراجع المريض بيرقان انسدادى أو مرارة كبيرة مجسوسة (علامة كورفوازيه). اليرقان غير المؤلم هو التظاهرة الأكثر شيوعاً للأفات القابلة للاستئصال والشفاء. القهم، الغثيان، والإقياء. قد توجد أيضاً مع الاضطرابات العاطفية مثل الاكتئاب. الأعراض الأخرى الأقل شيوعاً تشمل علامات التهاب الوريد الخثاري الهاجر (علامة تروسو)، التهاب البنكرياس الحاد، السكري، المتلازمة نظيرة السرطانية (تناذر كوشينغ)، فرط كلس الدم، النزف الهضمي، خثار الوريد الطحالي، وكتلة بطانية مجسوسة.

### التشخيص وتحديد المرحلة (الترك 38-6)

تشخص سرطان البنكرياس عادة ما يشك فيه عند وجود كتلة بنكرياسية مشاهدة بالاستقصاءات التصويرية. قد يشاهد أيضاً دلائل على وجود توسع في القناة البنكرياسية، نقائل كبدية، غزو للأوعية، أو توسع في القناة الجامعة مع وجود انسداد صفراوي. المظهر الذي يبدو بالصورة قد يكون من المستحيل تفرقه عن الأسباب السليمة للكتل البنكرياسية مثل التهاب البنكرياس البؤري. يعتبر كل من الطبقي المحوري والمرنان أفضل وسيلة لتحديد وجود الكتلة وتقييم خصائصها وكشف النقائل الكبدية أو الغزو للأوعية. يجب أن يوضع ERCP بالحسبان في حال الشك بوجود سرطان بنكرياس ولكن لم تشاهد أي كتلة بالوسائل التصويرية الأخرى. ERCP سوف يظهر وجود تضيق في القناة البنكرياسية الرئيسية عند 97٪ على الأقل من هذه الحالات.

استخدام الواسمات الورمية لتشخيص سرطان البنكرياس كانت نتائج مخيبة للآمال. الواسمة الورمية 9-19-CA لها حساسية 80-90٪ ونوعية 85-95٪ في تشخيص سرطان البنكرياس عند مريض لديه أعراض وعلامات تقترح وجود سرطان بنكرياس. عند مقارنة الإيكو عبر التنظير (EUC) مع وسائل التصوير الأخرى (الطبقي المحوري الحلزوني، المرنان، تصوير الأوعية) فإنه يعتبر أكثرها دقة في التشخيص وتحديد المرحلة. حيث يعطى معلومات عن توضع الورم، الغزو الوعائي، وإصابة العقد اللمفية. العامل الأكثر أهمية في تقرير قابلية الورم للاستئصال الجراحي ومعدل البقاء هو وجود الغزو الوعائي من عدمه (وريد الباب، الشريان أو الوريد المساريقي العلوي). ووجود النقائل، لسوء الحظ، فقط 10-20٪ من سرطانات رأس البنكرياس ولا حالة من سرطان الذيل والجسم تكون قابلة للاستئصال بقصد الشفاء. إن أظهرت الاستقصاءات أن الورم غير قابل للاستئصال فإن الخطوة التالية هي معرفة وتأكيد نوع الخلية، وهذا يتم بكل دقة عن طريق الخزعة بالإبرة الموجهة بالطبقي المحوري أو الإيكو عبر التنظير. عندما يكون تحديد المرحلة سريرياً يشير إلى قابلية الورم للاستئصال، فإن بعض المراكز تفضل إجراء تحديد للمرحلة بواسطة تنظير البطن وذلك قبل محاولة إجراء الاستئصال الشافي.

### المعالجة

تعتبر عملية وبيل هي الإجراء الجراحي المتبع لعلاج سرطانات رأس البنكرياس القابلة للاستئصال. إذا لم يمكن إجراء الاستئصال أثناء العمل الجراحي، فإنه لا بد من إجراء تحويل صفراوي لتخفيف اليرقان ومفاغرة معدية صائمية لتخفيف الانسداد العفجي وتجاوزته وذلك

يكون ناجماً عن نقص حركية المعى بسبب الداء الالتهابي في رأس البنكرياس أو بسبب الاستخدام المزمن للمسكنات والمخدرات. التحدي الأكبر في معالجة التهاب البنكرياس المزمن هو السيطرة على الألم البطني. يقال أن الألم سيتحسن مع مرور الوقت، ولكن ذلك قد يستغرق عدة أعوام وقد لا يحصل دوماً. الطرق الأولية لتخفيف الألم تتضمن إيقاف الكحول، إعطاء المسكنات، وإعاضة الخماثر البنكرياسية. إعطاء هذه الخماثر يفيد في الإقلال من المفرزات البنكرياسية المتوسطة بالكولي سيستوكينين وهي مقاربة تخفف من الألم عند بعض مرضى التهاب البنكرياس المزمن.

المعالجة تبدأ بجرعات عالية من الليياز البنكرياسي (محضرات خمائية بنكرياسية غير مغلفة معمياً) لأنه من الناحية النظرية المحضرات المغلفة معمياً تقوم بتحرير الخماثر في قسم الأمعاء الذي يقع أسفل مكان الخلايا المعوية التي تتعرض بالكولي سيستوكينين، وقد يساعد الإعطاء المرافق لمضادات الإفراز المعدي على حماية هذه الخماثر من التخرب بالحمض المعدي. الإحصار العصبي (إحصار الضفيرة الزلاقية، وقطع العصب الحشوي) يؤدي إلى نتائج غير مؤكدة. تخفيف الانسداد في القناة البنكرياسية بسبب حصاة أو تضيق، بواسطة التنظير الباطن قد يؤدي إلى تخفيف الألم. التفجير الجراحي للقناة، عادة بواسطة مفاغرة جانبية ما بين البنكرياس والصائم (إجراء بوستو) قد ينقص بشكل فعال الألم عند حوالي 80٪ من المرضى. هذا الإجراء آمن ومعدل الوفيات الجراحية أقل من 5٪، ومع ذلك، فقط 50٪ من المرضى يكونوا خاليين من الألم بعد 5 سنوات من المتابعة. المرضى الذين لا يوجد لديهم انسداد أو توسع بالقناة قد يحتاجون لاستئصال بنكرياس.

### سرطان البنكرياس

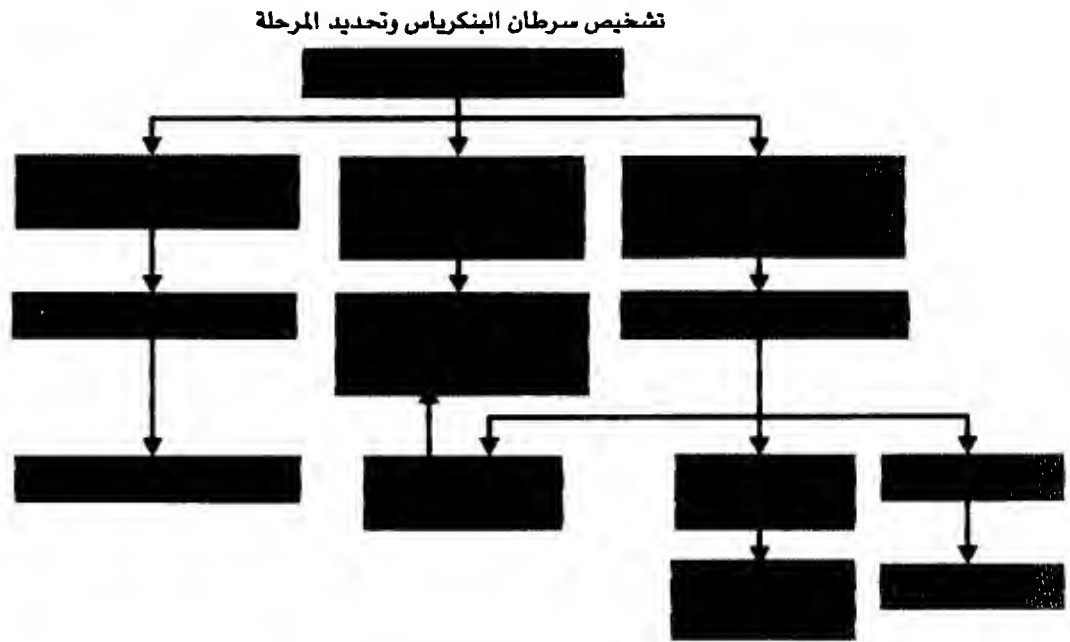
يعتبر سرطان البنكرياس رابع الأنواع الهامة للسرطان عند البالغين، 28.000 حالة جديدة يتم تشخيصها سنوياً مع 25.000 وفاة من هذا السرطان تحدث كل عام. الإنذار سيئ لأن أقل من 20٪ من المرضى يعيشون بعد السنة الأولى من التشخيص، فقط 1-3٪ يبقون على قيد الحياة بعد 5 سنوات. يشكل سرطان البنكرياس حوالي 5٪ من وفيات السرطان في الولايات المتحدة. أكثر من 90٪ من هذه السرطانات هي سرطانات غدية تنشأ من الخلايا القنوية.

### السبببات والإمراضية

العوامل المساهمة تتضمن: العمر، الجنس (الذكور لديهم خطورة نسبية 1.4:1)، المسرطنات، تدخين السجائر، التهاب البنكرياس الوراثي، التهاب البنكرياس المزمن، ومن المحتمل الحمية عالية الدهون. التعرض المهني لمادة بيتا ناهثيلامين والبنزيدين يعتبر من عوامل الخطورة الواضحة. ومع ذلك لا يعتقد أنها العامل المسبب عند غالبية المرضى. المرضى المصابين بالداء السكري منذ فترة طويلة لديهم خطورة بزيادة طفيفة عن غيرهم. لا يعتبر أي من الكحول أو القهوة من عوامل الخطورة.

### التظاهرات السريرية

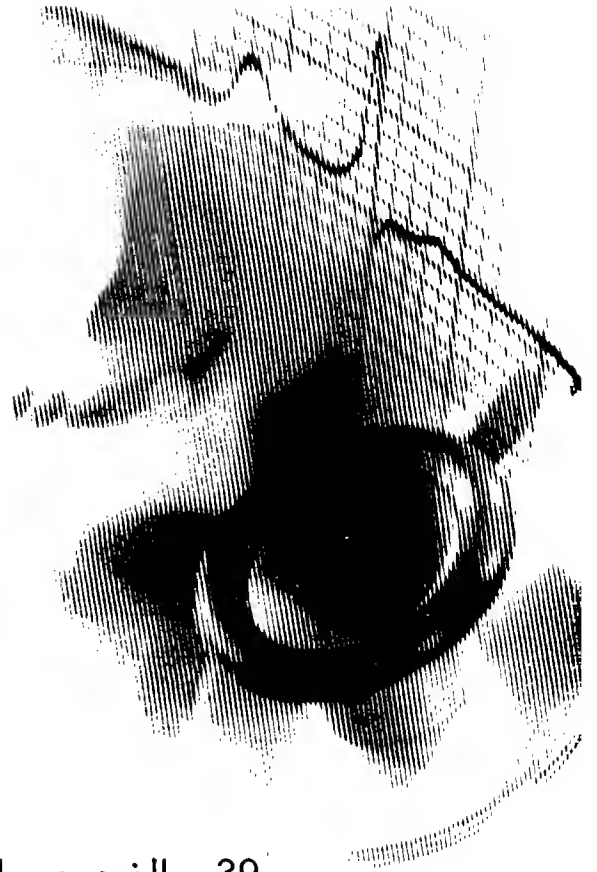
التظاهرات السريرية لسرطان البنكرياس قد تكون غير نوعية وغالباً ما تكون مختلة. غالباً ما يكون الورم في مراحل متقدمة عند التشخيص. العلامات والأعراض الشائعة لسرطان البنكرياس تتضمن:



الشكل 38-6 مخطط تشخيصي لتقييم المريض الذي يشك بإصابته بسرطان البنكرياس (EUS= الإيكو عبر التنظير، FNA= البزل بالإبرة الرفيعة).

في حال وجود غزو للعفج، الجراحة تقدم الفرصة الوحيدة للشفاء. معدل الوفيات المترافق مع الجراحة لا يتجاوز 5%. محاولات المعالجة بالأشعة أو المواد الكيميائية لم تلق سوى نجاح ضئيل وفقط أدت إلى تحسن طفيف في بقيا المريض. عند المرضى المصابين بأفات غير قابلة للجراحة، فإن الإجراءات التلطيفية الجراحية لتخفيف اليرقان، الألم، والاسداد المعوي غالباً ما تصبح الهدف من المعالجة.

## أمراض الكبد والجهاز الصفراوي



- 39 - الفحوص المخبرية في أمراض الكبد.
- 40 - اليرقان.
- 41 - التهاب الكبد الحاد والمزمن.
- 42 - القصور الكبدي الخاطف.
- 43 - التشمع الكبدي واختلاطاته.
- 44 - أمراض الكبد التنشؤية، الارتشاحية،  
والوعائية.
- 45 - اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية.

# الفحص المخبرية في أمراض الكبد

يستجيب بسرعة لتغيرات الوظيفة الكبدية بسبب قصر نصف العمر المصلي للعامل II و VII (ساعات)، مفيد كمعشر يومي متكرر لوظيفة الكبد. مع ذلك يجب نفي وجود عوز فيتامين K و/أو معالجته قبل استخدام زمن البروثرومين كمعشر عن الوظيفة الكبدية. وعلى النقيض من ذلك، نصف العمر المصلي للألبومين يبلغ 14-20 يوم والمستوى المصلي يهبط في حالات اضطراب وظيفة الكبد الطويل الأمد أو في حالات التأذي الحاد للكبد. يجب أن يوضع بالحسبان أنه من الأسباب الأخرى لنقص الألبومين بالمصل سوء التغذية، الضياع عبر الكلية أو الجهاز الهضمي، ويمكن استبعاد السبب الكبدية خاصة في حال كون زمن البروثرومين ضمن الحدود الطبيعية.

الاختبارات الكمية لوظائف الكبد، وتشمل تصفية أخضر الاندروسيانين، قدرة إطرار الفالكتوز، اختبار التنفس للأمينوبيرين، تصفية الأنثي بيرين، مونوايثيل غليسرين، كسيليديد، وتصفية الكافئين قد يكون لها الأفضلية على الاختبارات الكيمائية في توقع الإنذار. مع ذلك، فإن فائدتها السريرية لم تثبت بالشكل الكافي مما جعل استخدامها محدوداً ضمن مراكز الأبحاث.

## اختبارات المسح للمرض الكبدية الصفراوية

اختبارات المسح الكبدية الصفراوية (الجدول 39-2) يمكن تقسيمها إلى قسمين (1) اختبارات الانسداد و/أو الركودة الصفراوية، (2) اختبارات آذية الخلايا الكبدية. وذلك اعتماداً على الآلية المسؤولة عن اضطراب الاختبار. مع ذلك، ولا واحد من هذه الاختبارات نوعي لأي من هذين القسمين، والحصيلة العامة لنمط المدى النسبي للشذوذات في هذين القسمين من الاختبارات غالباً ما يقدم مفاتيح تشخيصية لنوع الداء الكبدية الموجود.

عيار بيلروبين المصل يعكس التوازن بين إنتاج البيلروبين وربطه وإفراغه إلى الصفراء بواسطة الكبد. التشخيص التفريقي لارتفاع البيلروبين في الدم (انظر الفصل 40) يستدعي وضع قائمة طويلة بالاضطرابات التي تصيب إنتاج البيلروبين (اضطرابات دموية)، استقلاب البيلروبين (داء كبدية، شذوذات خلقية بالبيلروبين) أو الإفراز (الانسداد الصفراوي) لذلك، فإن ارتفاع عيار البيلروبين بالمصل ليس نوعياً لأي من سبببات الداء الكبدية. مع ذلك، فإن وجود مثل هذا الاضطراب، خاصة مع إيجابية الاختبارات الأخرى للانسداد الصفراوي، يجب أن توجه للبدء في إجراء تقييم للطرق الصفراوية. من المهم الإدراك، أن مستوى البيلروبين في المصل لا يعود

مؤشراً للكبد أكبر الأعضاء الباطنة في الجسم، وهو يلعب دوراً مركزياً في العديد من العمليات الفيزيولوجية الأساسية ومنها استتباب Homocysteine السكر، تصنيع بروتينات المصل، تصنيع الدهون والليبوبروتين، تصنيع وإفراز الحموض الصفراوية، وتخزين الفيتامينات (D, A, B12, K, E). إضافة لذلك، فهو ضروري لعمليات التحول الحيوي، إزالة السمية، والإفراز لطيف واسع من المركبات الداخلية والخارجية. التظاهرات السريرية لأمراض الكبد تتراوح من حالة لأخرى وقد تكون غير محددة، إن مفاتيح وجود، شدة، وسبببات الأمراض الكبدية يمكن الحصول عليها عن طريق القصة الجيدة، الاستجواب الدقيق والفحص السريري بالإضافة إلى المسح بواسطة الفحوص المخبرية الروتينية.

## الفحوص المخبرية لوظائف وأمراض الكبد

إن معرفة الفائدة من الأنواع المختلفة للتحاليل المخبرية للكبد تعد أمراً في غاية الأهمية لتحديد ماهية المرض الكبدية. وعلى عكس الفحوص المجرة لتقييم وظيفة الأعضاء الأخرى (مثل غازات الدم الشريانية، تصفية الكرياتينين) فإن العديد من الفحوص المسماة اختبارات وظائف الكبد لا تقيس بشكل مباشر وظيفة الكبد وقد لا تعكس بدقة سبببات أو شدة المرض الكبدية. الفحوص التشخيصية النوعية مثل الاختبارات المصلية لأمراض الكبد الفيروسية، المناعية الذاتية، والوراثية تم مناقشتها في فصول أخرى من هذا الكتاب.

## اختبارات وظائف الكبد

إن الطيف الواسع للوظائف التي يقوم بها الكبد جعل من الصعب ابتكار فحص بسيط، غير مكلف، وغير غازي يعكس بدقة القدرة الكبدية لكل الوظائف. بدلاً من ذلك، الفحوص المتوافرة حالياً لوظائف الكبد غير مباشرة، قياسات سكونية لعيار المواد في المصل والتي تصنع، تستقلب، و/أو تفرغ بواسطة الكبد. الكبد له سعة احتياطية كبيرة، ولذلك فإن نتائج وظائف الكبد قد تبقى طبيعية نسبياً حتى حدوث خلل شديد بوظيفة الكبد.

أكثر اختبارات وظائف الكبد توافراً، انتشاراً، وفائدة تم تلخيصها في الجدول 39-1. عيار ألبومين المصل وزمن البروثرومين كل منها يعكس قدرة الكبد على تصنيع البروتين. زمن البروثرومين، والذي

## الجدول 39-1. الفحوص السريرية لوظائف الكبد

| الخاصية المفحوصة  | دلالات النتائج غير الطبيعية  | اختبارات وظائف الكبد (القيم الطبيعية)  |
|---|--|--|
| القدرة التصنيعية للبروتين<br>(خلال أيام لأسابيع)                    | نقص القدرة التصنيعية<br>سوء التغذية البروتيني<br>زيادة الضياع البروتيني (التآذر الكلاني، الاعتلال المعوي المضيق للبروتين)<br>زيادة حجم السوائل الخارج خلوي | ألبومين المصل (3.5-5.5 ملغ/100مل)  |
| القدرة التصنيعية للبروتين<br>(خلال ساعات - أيام)                    | نقص القدرة التصنيعية (خاصة العامل II, III)<br>عوز فيتامين K<br>اعتلال التخثر المسلول consumptive   | زمن البروثرومين (10.5-13 ثانية)  |
| القدرة على لقط البيلروبين<br>من الدم، وريطه، وإفرازه<br>إلى الصفراء | انحلال الدم<br>داء كبدي منتشر<br>الركود الصفراوي<br>انسداد القناة الصفراوية خارج الكبد<br>الاضطرابات الخلقية في استقلاب البروتين                           | اختبارات المسح للمرض الكبدي الصفراوي<br>(فحوص للانسداد الصفراوي أو تأذي الجريان الصفراوي)<br>عيار بيلروبين المصل (0.2-1 ملغ/100مل) |
| زيادة تصنيع الخميرة<br>وتحررها                                      | انسداد القناة الصفراوية<br>الركودة الصفراوية<br>أمراض الكبد الارتشاحية (التشوهات، الحبيبومات)<br>الهدم المعظمي/إعادة التشكل<br>الحمل                       | عيار الفوسفاتاز القلوية بالمصل (وأيضاً 5 نيكليوتيداز)<br>وغاما غلوتاميل ترانس بيبتيديز<br>(56-176 وحدة)                            |
| تحرر الخمائر داخل الخلوية<br>تحرر الخمائر داخل الخلوية              | التخثر الخلوي الكبدي<br>التخثر العضلي الهيكلي أو القلبي<br>مشابهة AST مع أنها أكثر نوعية لأذية الخلية الكبدي   | فحوص الأذية الخلوية الكبدي<br>الاسبارات أمينوترانسفيراز (AST) (10-30 وحدة/ل)<br>الالان أمينوترانسفيراز (5-30 وحدة/ل)               |

## الجدول 39-2. نماذج الفحوص غير الطبيعية لوظائف الكبد والمقاربة التشخيصية.

| أذية الخلايا الكبدي   | أذية الكبد الناجمة عن الركودة الصفراوية                     |
|---|---|
| ارتفاع في قيم ALT, AST. $\pm$ بيلروبين                                  | ارتفاع واضح في الفوسفاتاز القلوية/δGT $\pm$ بيلروبين        |
| السبببات الشائعة  | السبببات الشائعة  |
| الدوائي   | الدوائي   |
| الفيروسي  | التشمع الصفراوي البدئي (PBC)                                |
| التهاب الكبد التشحمي  | التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي (PSC)                  |
| التهاب الكبد المناعي الذاتي   | التهاب الطرق الصفراوية المناعي الذاتي                       |
| الاستقلابي  | الأساركويد (الفرناوية)                                      |
| التقييم الأولي  | الأمراض التنشؤية/الارتشاحية                                 |
| مراجعة قائمة الأدوية  | التقييم الأولي  |
| فحوص مصلية فيروسية (HAV IgM, HBs Ag, HBc IgM, HCV Ab)                   | مراجعة قائمة الأدوية  |
| والتهاب الكبد المناعي الذاتي (أضداد العضلات المساء، أضداد مضادات انبوة) | PBC (أضداد مضادات المتقدرات)                                |
| داء ويلسون (سيروبلازمين المصل)، الصباغ الدموي (الحديد/السعة الكلية)     | PSC (ERCp)  |
| الرابطة للحديد/الفيبريتين   | التهاب الطرق الصفراوية المناعي الذاتي (أضداد مضادات النواة) |
| الكبد الشحمي (ايكو بطن)   | الفرناوية (عيار الخميرة المحولة للانجيوتنسين)               |
| التفكير بخزعة الكبد (استطبابات نوعية ستذكر في فقرات لاحقة)              | الارتشاحية/انتشؤية (ايكو بطن، طبقي محوري للبطن)             |
|   | التفكير بخزعة كبد (استطبابات نوعية ستذكر في فقرات لاحقة)    |

AST = أسبارتات أمينوترانسفيراز، δGT = جاما غلوتاميل ترانس بيبتيديز، HAV IgM = الغلوبولين المناعي M للتهاب الكبد الفيروسي A،  
 ALT = الالان أمينوترانسفيراز، AST = أسبارتات أمينوترانسفيراز، δGT = جاما غلوتاميل ترانس بيبتيديز، HAV IgM = الغلوبولين المناعي M للتهاب الكبد الفيروسي A،  
 HBc IgM = الغلوبولين المناعي M للتهاب الكبد الفيروسي B، HBs Ag, core = المستضد السطحي للتهاب الكبد الفيروسي B، HCV Ab = أضداد الفيروس C.

الاختبارات الشخصية لوظائف الكبد عادة لا تشير إلى طبيعة الداء الكبدي المستبطن. ولكن مع ذلك. مجمل الشذوذات في وظائف الكبد والمدى النسبي لهذه الاضطرابات عند الأشخاص غالباً ما يعطى فكرة واضحة عن طبيعة الداء الكبدي وهل هو ناجم عن أذية خلوية كبدية بدئية أو عن ركودة صفراوية. الجدول 39-2 يلخص النماذج الشائعة لاضطرابات وظائف الكبد والتقييم التشخيصي.

نماذج اختبارات وظائف الكبد الشائعة في حال وجود التشمع تتضمن ارتفاع معتدل في خمائر الكبد ( $ALT < AST$ ) وارتفاع البيلروبين (بشكل أساسي. المرتبط) والفوسفاتاز القلوية المترافق مع قلة الصفائح وتطاؤل زمن البروثرومبين. الأسباب النوعية للتشمع تؤثر على شذوذات وظائف الكبد المشاهدة (أنظر الفصل 43).

### خزعة الكبد

الخزعة والدراسة النسيجية للنسيج الكبدي لها قيمة كبيرة في التشخيص التفريقي. تحديد المرحلة. واعتبارات المعالجة لأمراض البارانشيم الكبدي البؤري أو المنتشرة. (التشمع. التهاب الكبد. الصباغ الدموي. الأورام) أو للضخامة الكبدية. خزعة الكبد آمنة بشكل عام (الاختلاطات الشديدة  $> 0.5\%$ ) ومع ذلك فهي مضاد استطباب عند المريض غير المتعاون. أو المرضى الذين يوجد لديهم اضطرابات تخثرية واضحة أو قلة صفائح.

فوراً إلى القيم الطبيعية بعد تخفيف الانسداد الصفراوي أو تحسن الداء الكبدي وذلك لأن بعض البيلروبين يرتبط مع الألبومين ويتم إزالته من الدوران فقد عند تقوض الألبومين.

فعالية الفوسفاتاز القلوية في المصل تعكس مجموعة من نظائر الخميرة التي تشتق من الكبد. العظم. الأمعاء الدقيقة والمشيمة. العيار المصلي يرتفع مع العديد من الحالات بما في ذلك. الركودة الصفراوية. الانسداد الجزئي أو التام للقناة الصفراوية. تجدد العظم. الحمل. وأمراض الكبد الارتشاحية. التشنؤية. والحبوبية. إن الارتفاع المعزول في مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل قد يكون المفتاح الوحيد للانسداد الجزئي للقناة الجامعة. أو لانسداد القناة في فص أو شذفة كبدية وحيدة. في الركودة الصفراوية. ترتفع قيم الفوسفاتاز القلوية في المصل كنتيجة لاحتباس الحموض الصفراوية في الكبد. والتي تذيب الفوسفاتاز القلوية من الغشاء المصلي للخلايا الكبدية بالإضافة إلى تحريض تصنيعها. 5- نيوكليتيدياز وجاما. جلوتاميل ترانس ببتيداز. هي أيضاً من خمائر الغشاء المصلي للخلايا الكبدية. تتحرر بشكل مشابه إلى الدوران أثناء انسداد القناة الصفراوية أو الركودة الصفراوية. وتستخدم لتأكيد أن ارتفاع الفوسفاتاز القلوية ناجم عن داء كبدي صفراوي.

اسـبـارـتـات (AST أو SGOT) والأنـسـين (ALT أو SGPT) أمينوترانسفيراز هي خمائر ناقلة للأمين داخل الخلية وتتواجد بكميات كبيرة في الخلية الكبدية. بعد أذية أو موت الخلايا الكبدية تتحرر هذه الخمائر إلى الدوران. بشكل عام الأمينوترانسفيراز المصلية هي اختبار حساس (غير نوعي) لأذية الكبد. ومقدار الارتفاع في قيمها بالمصل يعكس شدة النخر الكبدي مع بعض الاستثناءات الهامة. مثلاً. كلا هاتين الخميرتين تحتاج إلى بيريدوكسال 5- فوسفاتاز كمعامل مساعد. والانخفاض النسبي في قيم الأمينوترانسفيراز المصلية عند المرضى المصابين بالتهاب الكبد الشديد الكحولي (عادة  $> 300$  وحدة/لتر) قد يعكس وجود عوز في هذا العامل المساعد. وعلى الرغم من أن قيم الأمينوترانسفيراز في المصل ترتفع في العديد من أمراض الكبد. فإن القيم المرتفعة ( $> 15$  ضعف من الحدود العلوية الطبيعية) تشير بشكل عام إلى نخر خلوي كبدي حاد بسبب فيروسي أو سمي أو بشكل أقل شيوعاً تشير إلى انسداد حاد في القناة الصفراوية أو الأقفار الكبدي. المرضى الذين يراجعون بارتفاع معزول لا عرضي في AST و ALT قد يكونوا مصابين بداء الكبد الشحمي اللاكحولي (ناجم عن البدانة. مقاومة الأنسولين/السكري. أو فرط شعوم الدم) الداء الكبدي الناجم عن الكحول. أو أمراض الخلية الكبدية مثل الصباغ الدموي أو التهاب الكبد الفيروسي المزمن. هؤلاء المرضى يجب أن يجري لهم مسح للبحث عن داء قابل للعلاج. بعض المرضى قد يحتاجون لإجراء خزعة كبد.

#### أفضل طرق تقييمية في أمراض الكبد

الأبحاث الحالية والتي يمكن أن تؤثر على استخدام الفحوص المخبرية في أمراض الكبد تتضمن:

- تطور مشغرات حيوية شمر بأصعة من أجل دراسة التليف الكبدي مما يقلل من الحاجة لأحباء خزعة الكبد
- التعرف على واستخدام المضمرات الجينية لأضرار المسح من أجل أمراض الكبد الوراثية ولأهمية حدوث السمية التدميرية الناجمة عن الأدوية
- تطوير فحوص كمية لوظائف الكبد تعكس بدئية الأذية الفيولوجية ويعتمد عليها بشكل موثوق في التنبؤ بالمرءون.

الصفراوية). عندما يوجد البيلروبين في الصفراء فإنه يدخل إلى الأمعاء، وهناك يتحول بواسطة الجراثيم إلى رباعي بيرول عديم اللون يدعى يوروبيلينوجين والذي يفرز مع البراز. حوالي 20% من اليوروبيلينوجين يعاد امتصاصه ويعود عبر الدوران المعوي الكبدي. مع نسبة يتم إفرازها مع البول.

### الفحوص المخبرية للبيلروبين

ارتكاس فان دين برغ هو أكثر الفحوص المستخدمة شيوعاً لتحري البيلروبين في السوائل الحيوية. في هذا الارتكاس. يرتبط البيلروبين مع داي أزوتيزيد سلفانيليك أسيد ليشكل بيرول ملون. بيلروبين المصل المباشر هو الجزء الذي يرتكس مع كاشف داي أزو في الوسط المائي خلال دقيقة واحدة، لذلك فهو يمثل البيلروبين المرتبط الذواب في الماء (جزء فان دين برغ المباشر) ويعبر عن البيلروبين المرتبط. البيلروبين الكلي في المصل يمثل كل البيلروبين والذي سيرتكس ليشكل البيروول الملون خلال 30 دقيقة في حال وجود الميثانول، وهو عامل مسرع. بيلروبين المصل غير المباشر يتم حسابه بواسطة طرح الجزء المباشر المقاس من قيم البيلروبين الكلي (جزء فان دين برغ غير المباشر). الطرق الأكثر نوعية لمعايرة البيلروبين مثل استشراب السوائل عالي الأداء. أظهرت أن تفاعل فان دين برغ غير دقيق، وأنه غالباً ما يزيد من قيمة البيلروبين المرتبط. مع ذلك، فإن هذا الاختبار (جزء فان دين برغ المباشر وغير المباشر) يعطي تقديراً مفيداً من الناحية السريرية للبيلروبين المرتبط وغير المرتبط بالترتيب.

### تصنيف اليرقان

أبسط طريقة لتصنيف اليرقان تقوم على تحديد هل هو ناجم عن فرط بيلروبين الدم غير المرتبط (غير المباشر) أو المرتبط (المباشر). متى ما تم تحديد نوع البيلروبين، فإنه يمكن وضع التشخيص النوعي عادة بواسطة المشاركة ما بين التقييم السريري والمخبري، والتصوير. وفي بعض الأحيان خزعة الكبد. الجدول 40-1 يلخص أشيع الأسباب المعروفة لارتفاع البيلروبين في الدم.

### فرط البيلروبين غير المرتبط في الدم

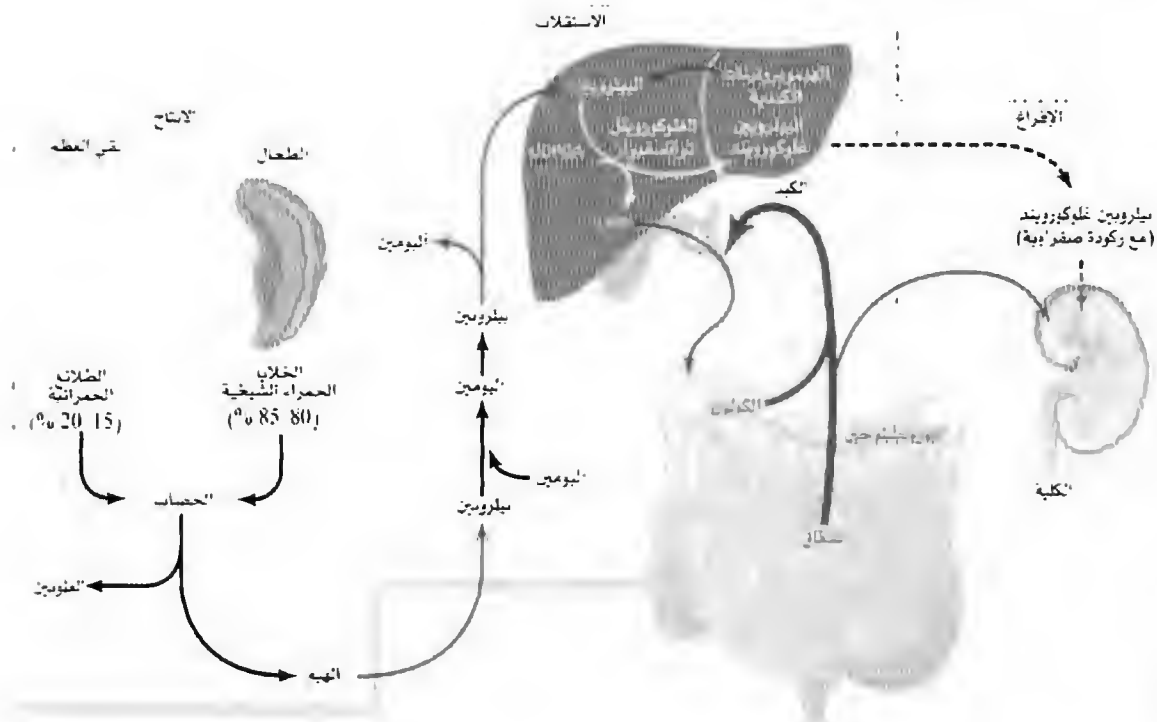
الآليات التي تساهم في حدوث فرط بيلروبين الدم غير المرتبط تتضمن الأمراض التي تؤدي إلى (1) فرط الإنتاج. (2) نقص أو تأذي الالتقاط الكبدي. (3) نقص ربط البيلروبين. هذه الاضطرابات نادراً ما تترافق مع اضطراب وظيفي صريح في الكبد.

إن مصطلح اليرقان يصف التصبغ الأصفر للجلد، الصلبة، والأغشية المخاطية الناجم عن ارتفاع البيلروبين في الدم. اليرقان غالباً ما يكون العلامة الأولى للداء الكبدي، ولكنه بنجم أيضاً عن عدة اضطرابات دموية. القيم الطبيعية للبيلروبين في المصل تتراوح ما بين 1-5 ملغ/100 مل. اليرقان يصبح واضحاً سريرياً عند ارتفاع مستواه بالمصل إلى 2.5-3 ملغ/100 مل.

### استقلاب البيلروبين

تم توضيح استقلاب البيلروبين في الرسم التوضيحي الموجود في الشكل 40-1. 4 ملغ/كغ من البيلروبين يتم إنتاجها كل يوم بشكل تقريبي، 80% منها ينشأ من تحطم الخضاب (نزع مجموعة الهيم من كريات الدم الحمراء الشخية)، 15% تنشأ من تحطم الخلايا الحمراء الناضجة في نقي العظم (تكون الحمر غير الفعال) والباقي من الخمائر الحاوية على الهيم (الهيموبروتينات الكبديّة مثل السيوكروم P450 والسيوكروم C). يتم شطر حلقة الهيم في الشبكة الهيولية للخلايا الشبكية البطانية لتشكيل البيلفيردين والذي بدوره يتأكسد بواسطة هيم أوكسيجناز إلى بيلروبين، وهو غير ذواب بالماء، ذواب بالدهن، رباعي البيروول. هذا البيلروبين الحر أو غير المرتبط يتحرر إلى المصل وهناك يرتبط بشدة مع الألبومين ويتم نقله إلى الكبد. ولأن البيلروبين الحر غير ذواب بالماء فإنه لا يمكن إفرازه بواسطة الكبد الكلوية أو عبر الصفراء، ولكنه يذوب في الأوساط الغنية بالدهن ويستطيع عبور الحواجز الوعائية الدماغية والمشيمة.

المراحل الثلاثة لاستقلاب البيلروبين في الكبد هي: (1) الالتقاط، (2) الربط، (3) الإفراغ إلى الصفراء. وبعد انفصال البيلروبين عن الألبومين في حيز ديس Disse، يتم أخذه إلى الكبد بواسطة عملية متوسطة بالحوامل ثم يتصل مع مخازن البروتين داخل الخلية (ليفاندين). ثم بعد ذلك يتم ربطه مع الغلوكورونيد، وبكميات قليلة مع المونوغلوكورونيد بواسطة الخميرة يوريدين داي فوسفات (UDP). غلوكورونيل ترانسفيراز. البيلروبين المرتبط. يكون ذواباً بالماء. ويتم إفرازه إلى الصفراء بواسطة النقل الفعال عبر الغشاء القنيوي بواسطة نواقل قنيوية عديدة النوعية. وفي حال تأذي الإفراز الصفراوي للبيلروبين المرتبط، فإنه سوف يقلس من الخلايا الكبديّة إلى المصل، مما يؤدي لارتفاع مستواه بالمصل. لأن البيلروبين المرتبط ذواب بالماء وارتباطه ضعيف مع الألبومين مقارنة مع البيلروبين غير المرتبط، فإن البيلروبين المرتبط يرشح بسهولة من الكبد الكلوية ويظهر بالبول معطياً للبول اللون الغامق (البيلة)



الشكل 40-1. إنتاج. استقلاب. وإفراز البيلروبين (راجع النص من أجل الوصف التفصيلي)  $\text{UDP} = \text{يوريدين داي فوسفات}$ .  $\text{UDPGA} = \text{يوريدين داي فوسفات غلوكه}$ . ونيك أسيد.

## فرط الإنتاج

المباشر بالدم مع خمائر كبدية طبيعية وغياب الانحلال الدموي الصريح. خزعة الكبد بشكل عام غير مستطبة.

## تأذى الربط

متلازمة كريفلر - نجار (مرض وراثي يؤدي لنقص أو غياب خميرة UDP-غلوكورونيل ترانسفيراز) تؤدي إلى تأذي ربط البيلروبين. الربط قد يتأذى أيضاً بواسطة العيوب المكتسبة الطفيفة لخميرة UDP-غلوكورونيل ترانسفيراز بسبب الأدوية مثل الكلورامفينيكول.

## اليرقان عند حديثي الولادة

هذا النوع من البرقان يعتبر مثلاً كلاسيكياً عن مشاركة عدة آليات لاحداث فرط البيلروبين غير المرتبط بالدم. عند حديثي الولادة المصابين بهذا التآذر، يكون مسار استقلاب البيلروبين في الكبد غير مكتمل النضج. كما أن إنتاج البيلروبين يكون زائداً أيضاً. العيب الاستقلابي الأكبر هو في ربط البيلروبين. مما يؤدي إلى الموجودات الشائعة من فرط البيلروبين غير المرتبط في الدم بشكل طفيف إلى متوسط. ما بين اليوم الثاني إلى الخامس من الحياة. فرط البيلروبين غير المرتبط الشديد عند حديث الولادة عادة ما يكون ناجماً عن داء انحلالي بالدم بسبب عدم توافق الزمر الدموية مما يؤدي لزيادة واضحة في إنتاج البيلروبين بالإضافة إلى عيوب بالربط. هذا الارتفاع الشديد في البيلروبين غير المرتبط بالدم يترافق مع خطورة حدوث آذنة عصبية (البرقان النووي).

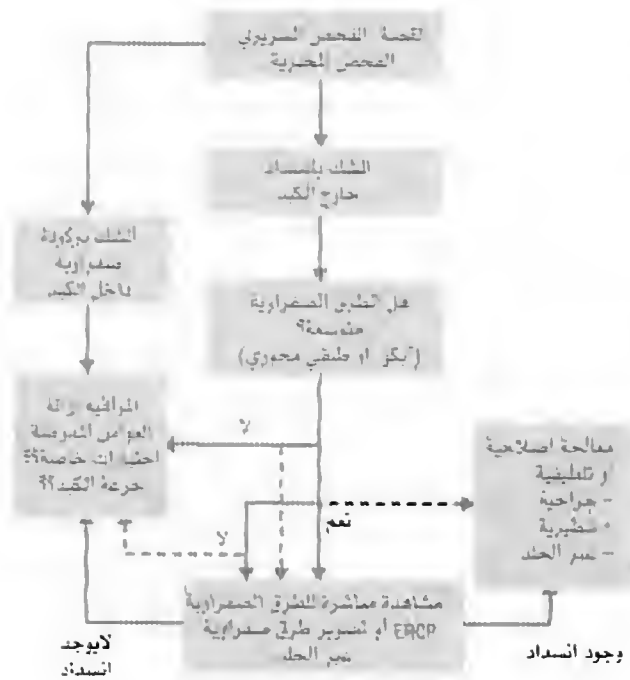
اليرقان الناجم عن فرط إنتاج البيلروبين عادة ما يكون ناجماً عن انحلال الدم ويتصف بأنه يرقان معتدل. بيلروبين المصل نادراً ما يتجاوز 5 ملغ/100 مل في حال غياب أي مرض كبدي مرافق. تكون الحمر غير الفعال، والذي قد يزداد بشكل واضح في حالات فقر الدم ضخم الأرومات، قد يؤدي أيضاً إلى يرقان ضعيف.

## تأذى الالتقاط الكبدي

تأذي أو تناقص الالتقاط الكبدي نادراً ما يعتبر سبباً معزولاً لليرقان السريري، ولكنه قد يلعب دوراً في اليرقان الطفيف الذي يحدث بعد إعطاء بعض أنواع الأدوية. مثل الريفامبين (تتناقص مع التقاط البيلروبين). وكذلك في متلازمة جيلبرت. تعتبر متلازمة جيلبرت اضطراب سليم. شائع، يصيب حوالي 7٪ من السكان، مع ميل واضح للحدوث عند الذكور. يتظاهر بشكل شائع خلال العقد الثاني من الحياة على شكل ارتفاع طفيف في قيم البيلروبين غير المرتبط في الدم. والذي يزداد حدة عند الصيام. ويلاحظ سريراً كموجودة مخبرية تكشف بالصدفة. العيب الوراثي يشمل حدوث طفرة في المنطقة المحرزة في مورثة UDP- غلوكورونيل ترانسفيراز. والصورة السريرية تتجم عن زيادة الإنتاج و/أو نقص الالتقاط الكبدي للبيلروبين. يقترح التشخيص بقوة في حالات فرط البيلروبين غير







الشكل 40-2. مقارنة المريض انصباب بريقان ركودي صفراوي. المخطط يظهر الخيارات التشخيصية المتوافرة.

| أمصال مرتقبة في المستقبل   |
|--|
| التطورات التي يمكن أن تحسن تشخيص ومعالجة اليرقان   |
| تحسين طرق التصوير غير الباضعة للشجرة الصفراوية داخل وخارج الكبد (المرنات، الإيكو عبر البطن). |
| الإبراك الحديث للأليات الجزيئية وتنظيم إقرار الصفراء.  |
| الفهم الأفضل للعوامل الوراثية المؤهبة للركودة الصفراوية الناجمة عن الأدوية.                  |

السريري يقع في القدرة على تحديد السبب هل هو انسداد صفراوي، تأذي الإفراغ الكبدي، أو أذية الخلية الكبدية (أنظر الفصل 39). بشكل وصفي، في اليرقان الركودي الصفراوي (انسداد صفراوي، أو تأذي الإفراغ الكبدي) يشاهد ارتفاع في قيم الفوسفاتاز القلوية بالمصل لأكثر من 3-4 أضعاف القيم الطبيعية مع ارتفاع في قيم البيلروبين المرتبط في المصل، بينما قيم الترانس أميناز المصلية تكون أقل ارتفاعاً. بحدود 5-10 أضعاف من القيم الطبيعية (أنظر الفصل 39). المرضى المصابين بركودة صفراوية طويلة الأمد يعانون أيضاً من الحكة وسوء امتصاص الدهون والفيتامينات الذوابة بالدهون (K,E,D,A). إن قصة وجود براز شاحب اللون أو ذو لون طيني (ناجم عن فشل الصفراء بالوصول للمعاء) مع الحكة ترجح الانسداد الصفراوي داخل أو خارج الكبد أكثر من أذية الخلية الكبدية. الألم البطني المتكرر والغثيان (حصى صفراوية) والألم الشرسوفي الذي ينتشر للظهر مع نقص الوزن وتوسع المرارة (سرطان رأس البنكرياس) كلها تقترح أسباب نوعية للانسداد الصفراوي. في الانسداد الصفراوي التام يكون ارتفاع البيلروبين المرتبط هو المسيطر وقد يصل إلى 30-40 ملغ/100 مل في حال غياب القصور الكلوي، الأذية الخلوية الكبدية، أو الإنتان ضمن الطرق الصفراوية، حيث أنها قد تحدث أثناء سير الانسداد الميكانيكي وقد تسبب ارتفاعاً إضافياً بقيم البيلروبين. كثرة الحمضات قد ترافق اليرقان الناجم عن الأدوية. قد يكون من المفيد إجراء استجواب مفصل عن قصة تناول أدوية متهمه بإحداث الركودة الصفراوية، وإجراء اختبارات مصلية إضافية (أضداد مضادات المتقدرات من أجل التشمع الصفراوي البدئي) بالإضافة إلى ERCP، أو التصوير بالرنين للطرق الصفراوية والبنكرياسية. لنفي التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. بشكل وصفي، في اليرقان الناجم عن أذية الخلية الكبدية (التهاب الكبد، التشمع، أنظر الفصل 41، 43) فإن عيار الترانس أميناز المصلية يرتفع لأكثر من 10-15 ضعف، بينما يكون عيار الفوسفاتاز القلوية أقل من 2-3 أضعاف القيمة الطبيعية، الدلائل على وجود أذية بالخلايا الكبدية وخلل بالوظيفة توجد أيضاً وبشكل متكرر وتتضمن تطاول زمن البروثرومبين، نقص ألبومين الدم والملاح السريرية لاضطراب الوظيفة الكبدية (الاحمرار الراحي، العنكبوت الوعائي، التثدي، الحبن). قد يكون من المفيد أيضاً إجراء استجواب عن الأدوية التي يمكن أن تسبب أذية خلوية كبدية، الكحول عوامل الخطورة لحدوث التهاب الكبد، ووجود داء كبدي سابقاً، وفحوص مصلية إضافة لتحري التهاب الكبد (الفصل 41).

المقاربة التشخيصية لليرقان تم توضيحها في الشكل 40-2. في حال الشك بوجود انسداد خارج الكبد. يتم اللجوء لوسائل غير باضعة مثل الإيكو أو التصوير الطبقي المحوري لمعرفة هل يوجد توسع بالطرق الصفراوية أم لا. في حال مشاهدة طرق صفراوية متوسعة بواسطة الوسائل غير الباضعة فإن التصوير المباشر للطرق الصفراوية (ERCP أو مرنان) سوف يكون المقاربة التي يمكن الاعتماد عليها للتدبير والمعالجة لليرقان الركودي الصفراوي. في حال الشك السريري بوجود ركودة صفراوية داخل الكبد وتم نفي وجود انسداد خارج كبدي بالوسائل غير الباضعة و/أو تصوير الطرق الصفراوية المباشر، فإن الخزعة الكبدية تكون مستطبة ومفيدة بعض الأحيان لمعرفة سبب الركودة الصفراوية.

## التهاب الكبد الحاد والمزمن

خاطف (انظر الفصل 42) بطلاً من التهاب كبد حاد. إن مثل هذا السير أقل شيوعاً ولكنه معروف بشكل جيد من بين كل العوامل المسببة المذكورة في الجدول 41-1.

### التهاب الكبد الفيروسي الحاد

#### السببات

توجد 5 فيروسات موجهة للكبد تحدث التهاب الكبد الفيروسي الحاد (الجدول 42-2) وهي فيروس التهاب الكبد C (HCV)، D (HDV)، E (HEV)، A (HAV)، B (HBV)، وجميعها تم معرفة خواصها على المستوى الجزيئي. كلها فيروسات RNA باستثناء فيروس التهاب الكبد B. والذي هو فيروس DNA له غلاف. الحمة مضخمة الخلايا وفيروس ايبشتيان. بار تحدث التهاب كبد حاد. HCV هو أكثر الفيروسات الكبدية انتشاراً في أنحاء العالم ولكنه سبب غير معتاد لالتهاب الكبد الحاد العرضي. وهو يشكل معظم الحالات التي كانت تشخص في الماضي على أنها التهاب كبد Non A-Non B. لقد تمت معرفة خصائص HBV بشكل جيد جداً. الجسم الفيروسي الكامل لفيروس HBV (جسيم دان) يتكون من عدة مكونات والتي تؤدي إلى استجابة ضدية متباعدة من قبل المضيف. (الشكل 41-1). من الناحية السريرية يوجد الغلاف السطحي (المستضد السطحي لالتهاب الكبد B [HBs Ag])، واللب core المكون من DNA الحلقية ثنائية الخيط جزيئاً (HBV DNA) والتي تتصل مع DNA بوليميراز، وقفيصة النوية (مستضد اللب لالتهاب الكبد B [HBc Ag]) والمستضد الباكر لالتهاب الكبد B [HBc Ag] التي تحيط بالـ DNA والبوليميراز. HDV هو فيروس RNA غير تام يحتاج HBs Ag لينتقل من خلية إلى خلية. لذلك فهو يسبب التهاب الكبد فقط عند مرضى التهاب الكبد B الحاد (HDV. إنسان مرافق) أو المزمّن (فوق الإنسان HDV). 7-10% من حالات التهاب الكبد الفيروسي لا تزال حتى الآن غير معروفة السبب.

#### الانتقال

طرق الانتقال لفيروسات التهاب الكبد تم ذكرها في الجدول 42-1. كل من HAV وHEV يتم إفراغها بالبراز قبل بدء ظهور الأعراض. وهي تنتقل بواسطة الطريق براز - فم (الشكل 41-2). لذلك فإنها في معظم الحالات تعتبر من الإنتانات المنتقلة عن طريق الأطعمة والماء الملوّث. وهي المسؤولة عن جائحات التهاب الكبد الفيروسي. HEV لها علاقة بانتشار المرض في شرق آسيا، وسط أفريقيا، الشرق الأوسط، والمكسيك. ولها معدل عالي لإصابة البالغين الصغار في هذه المناطق الموبوءة ويمكن أن تؤدي إلى التهاب كبد خاطف. خاصة عند النساء الحوامل.

إن مصطلح التهاب الكبد Hepatitis يستخدم مع طيف واسع من الحالات السريرية المرضية التي تنجم عن الأذيات الفيروسية، السمية، الاستقلابية، الدوائية، المتواسطة مناعياً والتي تصيب الكبد. الخصائص المرضية الشائعة لالتهاب الكبد هي التخر الخلوي الكبدي، والتي قد يكون بؤرياً أو منتشرأ. مع ارتشاح الكبد بالخلايا الالتهابية، والتي تكون سائدة في المناطق البابية أو قد تمتد إلى بارانشيم الكبد.

التهاب الكبد الحاد يعني حالة تستمر لأقل من 6 أشهر. وتبلغ ذروتها إما بعدوث تراجع تام للأذية الكبدية مع عودة وظائف الكبد إلى القيم الطبيعية وكذلك البنية الكبدية. أو ترقى سريع للأذية الحادة باتجاه التخر الواسع والتنازع المميتة. الفحص السريري عادة ما يكون طبيعياً ولكنه قد يكشف عن وجود كبد متضخم، ممرض. مع لون يرقاني في الأغشية المخاطية. تعتبر الفحوص المخبرية التي تظهر ارتفاعاً في قيم الترانس أميناز المصلية نقطة العلام الأساسية لتشخيص أذية الخلايا الكبدية. ويصل الارتفاع إلى 20-100 ضعف للقيم الطبيعية. وبشكل مستقل عن سبب التهاب الكبد ومقدار الاضطراب الحيوي الكيماوي. فإن السير السريري يتراوح ما بين خلل وظيفي للخلايا الكبدية معتدل أو تحت سريري إلى شديد جداً مع دلائل على وجود تآذي في التخر. يرقان صريح. واضطراب في الوظيفة العصبية.

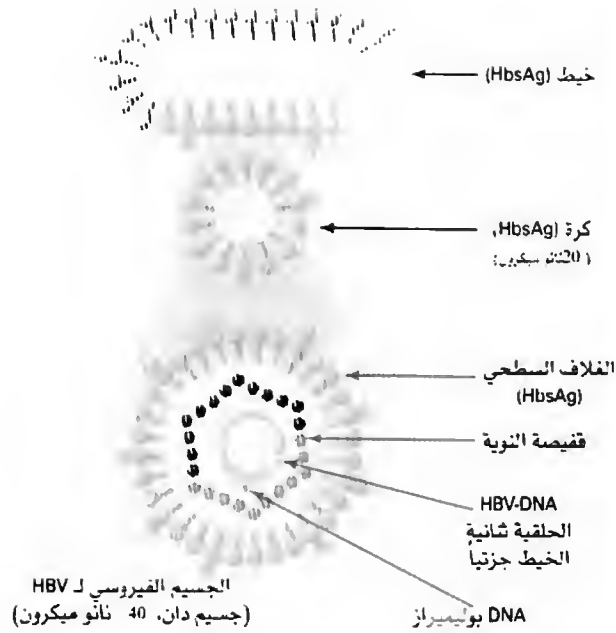
التهاب الكبد المزمن يعني بقاء العملية الالتهابية في الكبد لأكثر من 6 أشهر. وغالباً ما يصعب تفرقه عن التهاب الكبد الحاد اعتماداً على المعايير السريرية أو النسيجية فقط. المرضى يكونوا لا عرضيين بشكل وصفي. نسيجياً، تمتد الخلايا الالتهابية إلى ما وراء حدود المسارات البابية لتحيط بأعشاش معزولة من الخلايا الكبدية (التهاب الكبد ذو السطح الفاصل) ومناطق بابية و/أو مركزية من الفصيصات الكبدية متصلة بواسطة الالتهاب. التخر، وانهايز البناء المعماري (التخر الجسري) وهي تشاهد في الأشكال الشديدة من التهاب الكبد الحاد الذي يعد نفسه بنفسه وفي حالات التهاب الكبد المزمن طويل الأمد. التشخيص النسيجي القطعي بوجود التهاب كبد مزمن يستدعي عادة وجود دلائل على الترقى باتجاه التشمع. مثل الترسبات الليفية الصريحة وتآذي البناء المعماري للفصيصات الكبدية.

### التهاب الكبد الحاد

العوامل الشائعة التي يمكن أن تحدث أذية كبدية حادة تم تلخيصها في الجدول 41-1. الآليات التي تقوم بها هذه العوامل بإحداث أذية كبدية تتضمن النخر بسبب التأثير السمي المباشر (الأسيتامينوفين، ذيفان الفطور السامة Amanita phalloides) وأذية متواسطة بمناعة المريض. النخر الكبدي الواسع هو العملية المسيطرة في حالات التسمم بفطور Amanita. والسير السريري عادة ما يتم وصفه بأنه قصور كبدي

الجدول 1-41. أسباب التهاب الكبد الحاد

|                                       |
|---------------------------------------|
| التهاب الكبد الفيروسي                 |
| التهاب الكبد بالفيروس A               |
| التهاب الكبد بالفيروس B               |
| التهاب الكبد بالفيروس C               |
| التهاب الكبد بالفيروس D (العامل دلتا) |
| التهاب الكبد بالفيروس E               |
| فيروس ابشتاين-بار                     |
| الحمة مضخمة الخلايا                   |
| الكحول                                |
| الذيفانات                             |
| فطور Amanita السامة                   |
| المستحضرات العشبية                    |
| الأدوية                               |
| الاسيتامينوفين                        |
| الاييزونيازيد                         |
| الهالوثان                             |
| الضئوتئين                             |
| الكيتوكونازول                         |
| متفرقات                               |
| التهاب الكبد المناعي الذاتي           |
| داء ويلسون                            |



الشكل 1-41. رسم توضيحي للجزيئات المتعلقة بـ HBV في المصل والمستقذات المرافقة (بين الأقواس). الخيوط والكرات تتكون من الجليكوبروتين السطحي لفيروس التهاب الكبد B (HBs Ag). ويبلغ قطرها 20 نانومتر ميكرون وتوجد بتركيز يبلغ 10.000 ضعف تركيز الجسيم الفيروسي الكامل (جسيم دان. 40 نانومتر ميكرون).

الجدول 2-41. صفات العوامل المسببة الشائعة لالتهاب الكبد الفيروسي الحاد.

| التهاب الكبد A                               | التهاب الكبد B   | التهاب الكبد C                               | التهاب الكبد D                              | التهاب الكبد E                             |
|--|--|--|---|--|
| فيروس RNA، 28 نانومتر ميكرون                 | فيروس DNA، 42 نانومتر ميكرون (يتكون من سطح ولب)                | فيروس RNA، له غلاف، 30 نانومتر ميكرون        | جسيم حجين مع غلاف HBs Ag، 36 نانومتر ميكرون | فيروس RNA، بدون غلاف، 30-32 نانومتر ميكرون |
| براز - فم؛ طعام أو مياه ملوثة                | الحقن - تلقيح أو ماس شابه - التماس المباشر                     | مشابه لـ HBV، ولكن انتقال جنسي أو عمودي ضعيف | مشابه لـ HBV                                | مشابه لـ HAV                               |
| 2-6 أسابيع                                   | 4 أسابيع - 6 أشهر  | 5-10 أسابيع                                  | مشابه لـ HBV                                | 2-4 أسابيع                                 |
| 3-2 أسابيع في آخر الحضانة وبدء الطور السريري | أثناء إيجابية HBs Ag (في بعض الأحيان فقط عند إيجابية anti-HBc) | خلال فترة إيجابية HCV RNA                    | خلال إيجابية HDV RNA or anti HDV            | مشابه لـ HAV                               |
| نادر   | غير شائع   | نادر   | نعم   | نعم  |
| لا   | نعم  | نعم  | نعم   | لا   |
| لا   | نعم  | نعم  | نعم   | لا   |
| تعليمات صحية                                 | تعليمات صحية   | تعليمات صحية                                 | تعليمات صحية                                | تعليمات صحية                               |
| اللقاح                                       | اللقاح   | اللقاح                                       | لقاح HBV                                    | التصحيح Sanitation                         |

HBV وHCV ينتقلان عن طريق الحقن. في الواقع HBV يوجد في سوائل الجسم ومفرزاته عند الشخص الحامل للفيروس. يحدث الانتقال بشكل شائع جداً عبر الدم ومشتقاته، الأبر الملوثة، والاتصال الجنسي. المجموعات ذوي الخطورة العالية للإصابة هم: الشركاء الجنسيين للأشخاص المصابين إصابات حادة أو مزمنة وخصوصاً الرجال الشاذين جنسياً، مدمني المخدرات عن طريق الحقن. أجنة الأمهات المصابات (انتقال عمودي)، والعاملين في القطاع الصحي. المرضى الذين لديهم تعرض زائد للدم أو مشتقاته و/أو لديهم تآذي مناعي (مثل مرضى التحال الدموي، مرضى ابيضاض الدم، الناعور، تثلث الصبغي 21) يعتبروا أيضاً من المؤهين بشدة لـ HBV.

HCV كان السبب الأساسي لالتهاب الكبد التالي لنقل الدم قبل عام 1992. في الوقت الحاضر يعتبر أكثر الأسباب شيوعاً لالتهاب الكبد عند مدمني المخدرات الوريدية، وهو يشكل عدد كبير من حالات التهاب الكبد المكتسبة بالمجتمع. إن خطورة حدوث الانتقال الجنسي أو العمودي في HCV أقل بكثير مقارنة مع HBV.

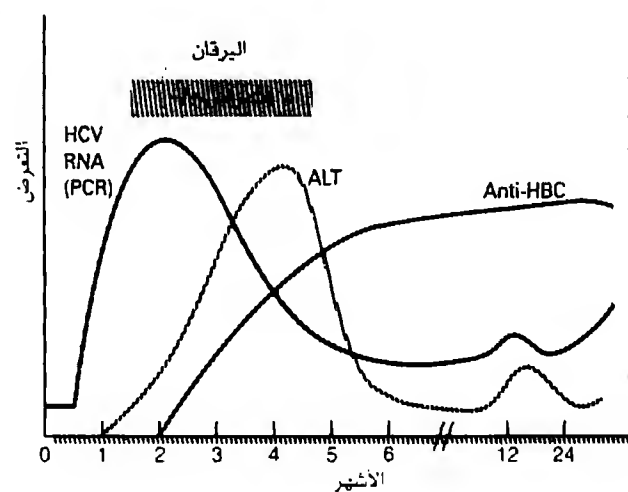
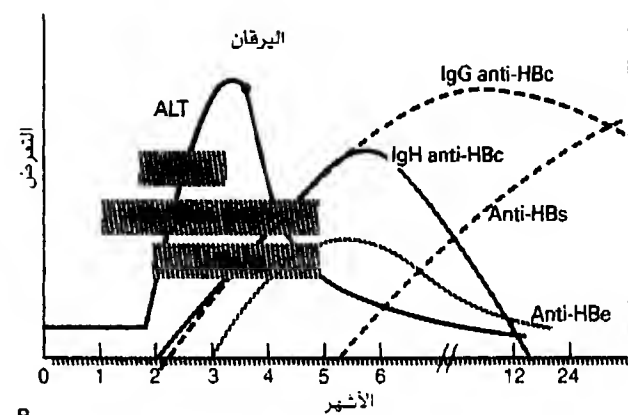
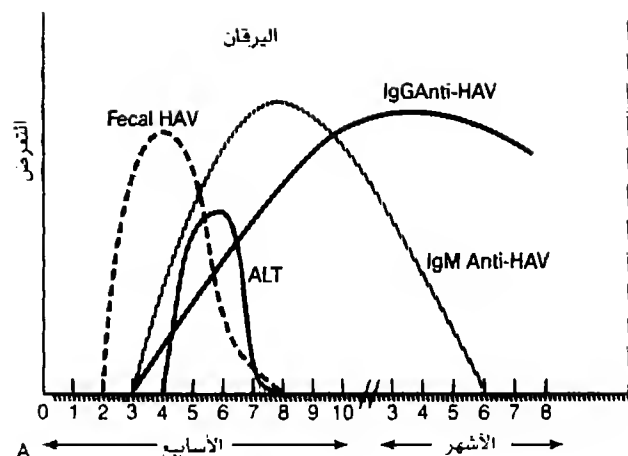
### التظاهرات السريرية والمخبرية

يبدأ التهاب الكبد الفيروسي الحاد بشكل وصفني بطور بادري يستمر لعدة أيام ويتصف هذا الطور بأعراض بنوية وهضمية تتضمن التعب، الدعث، القهم، الغثيان، الإقياء، الألم العضلي، والصداق. قد يوجد أيضاً ارتفاع حرارة بسيط. الأعراض التي توجه نحو تشخيص الانفلونزا قد تكون هي المسيطرة. إن وجود التهاب المفاصل والشرى يقلد داء المصل، ويعزى لترسب المعقدات المناعية، وهو قد يشاهد عند 5-10% من حالات التهاب الكبد B وC قد تشاهد تغيرات بحس التذوق والشم. سرعان ما يظهر اليرقان لاحقاً مع فرط بيلروبين الدم وبراز صليصالي شاحب اللون. وغالباً ما يترافق مع تحسن إحساس المريض بأنه أصبح أفضل من الناحية الصحية. الكبد عادة ما يكون ممضاً ومتضخماً، كما قد تشاهد ضخامة طحالية عند خمس الحالات. لا بد من الذكر أن نسبة كبيرة من كل حالات التهاب الكبد الفيروسي الحاد تكون لا عرضية، أو تكون عرضية بدون يرقان (التهاب الكبد اللايرقاني). في مثل هذه الحالات لا يلجأ المرضى غالباً لطلب المعونة الطبية.

الأمينوترانسفيراز (الأنسولين أمينو ترانسفيراز، أسبارتات أمينوترانسفيراز) تتحرر من الخلايا الكبدية المتآذية، وترتفع قيمها بالمصل إلى أكثر من 20 ضعف القيم الطبيعية بل وحتى 100 ضعف. ارتفاع بيلروبين المصل ( $2.5-3$  ملغ/100 مل) يؤدي لظهور اليرقان وتدعى الحالة التهاب الكبد اليرقاني. إن القيم الأعلى من 20 ملغ/100 مل غير شائعة وتتماشى تقريباً مع شدة المرض. ارتفاع الفوسفاتاز القلوية في المصل يكون محدوداً عادة ولا يتجاوز 3 أضعاف القيم الطبيعية. التعداد العام لكريات الدم يظهر عموماً وجود قلة البيض مع خلايا لمفاوية غير نموذجية، قد يوجد أيضاً فقر دم ونقص صفيحات. الطور اليرقاني لالتهاب الكبد الفيروسي الحاد قد يستمر عدة أيام إلى عدة أسابيع. يليه تراجع تدريجي للأعراض والقيم المخبرية.

### التشخيص المصلي

القدرة على تحري وجود الحموض النووية الفيروسية في التهاب الكبد C, B والأضداد لمكونات HAV, HBV, HCV, HDV. دعمت التقدم



الشكل 41-2. تتالي الموجودات السريرية والمخبرية في (A) مريض مصاب بانتان بفيروس التهاب الكبد A (HAV). (B) مريض مصاب بانتان بفيروس التهاب الكبد B (HBV). (C) مريض مصاب بانتان بفيروس التهاب الكبد C (HCV).  
ALT = الأنسولين ترانسأميناز. HBc = لب فيروس التهاب الكبد B. HBc = التهاب الكبد B الباكتر. HBe Ag = المستقد لالتهاب الكبد B الباكتر. HBs Ag = سطح فيروس التهاب الكبد B. HBs Ag = المستقد السطحي لالتهاب الكبد B. IgG = الغلوبولين المناعي G. PCR = تفاعل سلسلة البوليمراز.

الجدول 3-4-1: الواسمات المنية لإلتهابات الكبد الفيروسية

| العامل   | الواسمة  | التعريف   | الدلالة   |
|----------|--|---|---|
| الفيرس A | Anti HAV   | أضداد HAV   | إنتان حالي أو حديث العهد أو طور النقاهة .<br>إنتان حالي أو قديم، مناعة مكتسبة .<br>إيجابي في معظم حالات الإنتان الحاد أو المزمنة .<br>إيجابية عابرة في التهاب الكبد B الحاد .<br>قد يبقى في الإنتان المزمن .<br>تعبير عن وجود تنسخ فيروسي، كامل جسيم دان في المصل .<br>إخماجية عالية .<br>المستوى المصلي يعكس درجة التنسخ الفيروسي، ينبئ بالاستجابة للمعالجة .<br>إيجابي عابر في طور النقاهة .<br>يوجد بشكل مستمر في بعض الحالات المزمنة .<br>عادة ما يعبر عن قدرة إخماجية ضعيفة .<br>إيجابي في كل الحالات الحادة والمزمنة .<br>واسمة يعتمد عليها للإنتان، IgM الحالية أو السابقة anti J HBc<br>تعبير عن التنسخ الفيروسي الفعال والإنتان الحاد .<br>غير واقية .<br>إيجابي في المراحل الأخيرة للنقاهة في معظم الحالات الحادة .<br>مناعة مكتسبة . |
| الفيرس B | HBs Ag<br>HBe Ag                                 | المستضد السطحي J HBV<br>المستضد c، وهو جزء من مكونات لب HBV |   |
|          | HBV DNA  |   |   |
|          | Anti- HBe  | أضداد للمستضد e   |   |
|          | Anti- HBc (IgM أو IgG)                           | أضداد للمستضد اللبي J HBV                                   |   |
|          | Anti- HBs  | أضداد للمستضد السطحي HBV                                    |   |
| الفيرس C | Anti-HCV<br>HCV-RNA                              | أضداد لمجموعة من ببتيدات HCV المأشوب                        | إيجابي لمدة 12 أسبوع تقريباً بعد التعرض، غير واقية .<br>يبقى في حالات الإنتان الحاد، المزمن، والقديم .<br>يعبر عن إنتان موجود، المستوى مرتبط بشكل عكسي مع الاستجابة للمعالجة .<br>الإنتان الحاد أو المزمن، يشاهد مع إيجابية HBs Ag، غير واقية .<br>الإنتان الحاد أو المزمن .  |
| الفيرس D | Anti- HDV (IgM أو IgG)<br>Anti- HEV (IgM أو IgG) | أضداد لمستضد HDV<br>أضداد لمستضد HEV                        |   |

يمكن تحريره باستخدام تفاعل سلسلة البوليمراز الحساس من أجل كشف HCV RNA خلال 12 أسبوعين من التعرض، الأضداد المصلية لـ HCV تظهر خلال 12 أسبوع من التعرض أو خلال 4-5 أسابيع من اكتشاف الشذوذات الكيمائية، عند ظهور الأعراض 30% من المرضى سوف لن يشخصوا إذا تم تقييمهم بالمعايرة المناعية (EIA) لخصائص المصل فقط. توجد أنواع من EIA متوافرة تجارياً لكشف الأضداد IgG، IgM الخاصة بالتهاب الكبد E ولكنها تفتقد بشكل عام للنوعية والحساسية.

#### الاختلاطات

**التهاب الكبد الركودي الصفراوي.** عند بعض المرضى، وبشكل أكثر شيوعاً خلال الإنتان بـ HAV، يحدث يرقان ركودي صفراوي لفترة قصيرة تحدد نفسها بنفسها، ويتصف هذا اليرقان بارتفاع قيم البيلروبين المرتبط بالمصل، ارتفاع الفوسفاتاز القلوية، والحكة قد تستدعي الحالة إجراء استقصاءات لتفريقها عن حالات الانسداد الميكانيكي للشجرة الصفراوية (أنظر الفصل 45).

**التهاب الكبد الخاطف (الصاعق).** النخر الكبدي الشديد يحدث عند أقل من 1% من مرضى التهاب الكبد الفيروسي الحاد ويؤدي إلى

في وبائيات التهاب الكبد الفيروسي، هذه الواسمات الفيروسية تستخدم لتشخيص التهاب الكبد الفيروسي الحاد (الشكل 41-1 والجدول 3-4). التشخيص السببي له أهمية كبيرة في وضع الخطط الوقائية ومبادئ الصحة العامة للأشخاص الذين على تماس وثيق مع المرضى المصابين، وفي وضع الإنذار. إن كلاً من فيروس إيبشتاين-بار والحمة المضخمة للخلايا يمكن أن يشخصاً أيضاً بوجود أضداد نوعية من الغلوبولينات المناعية (Ig) من النوع M. في حالات التهاب الكبد B الحاد، يوجد في المصل HBs Ag وHBe Ag، وكلاهما يزول من المصل عادة خلال 3 أشهر. ولكن HbsAg قد تبقى عند بعض المرضى ذوي الحالات غير المختلطة لمدة تتراوح ما بين 6 أشهر إلى سنة. بعد اختفاء HBs Ag يليه بعد مرور فترة زمنية (النافذة) متفاوتة ظهور الأضداد Anti HBs والتي تعني اكتساب مناعة طويلة الأمد. أضداد HBe وأضداد HBe تظهر في طور الحاد من المرض، ولكنهما لا يعطيان مناعة واقية. من غير الشائع، خلال فترة النافذة المصلية، أن تكون أضداد HBe الدليل الوحيد على الإنتان بالتهاب الكبد B. وأضداد HBe من نوع IgM هي واسمة للتنسخ الفيروسي الحاد. وتقرح وجود إنتان حديث العهد. الإنتان HDV يترافق مع الإنتان HBV وقد يمكن كشفه بواسطة تحري الأضداد النوعية له. التهاب الكبد C الحاد

وقت ممكن بعد التعرض. التلقيح لالتهاب الكبد A مناسب للأطفال والمسافرين إلى المناطق الموبوءة، مرضى نقص المناعة أو الداء الكبدي المزمن. وذوي الأعمال أو السلوك عالي الخطورة.

التهاب الكبد B نادراً ما ينتقل عبر سوائل الجسم عدا الدم. مع ذلك فهو شديد العدوى ولا بد من تطبيق معايير صارمة عند التعامل مع المرضى. الجهود المبذولة للوقاية من التهاب الكبد B تقوم على استخدام الغلوبولينات المناعية الفنية بأضداد HBs (HBIG) ولقاح التهاب الكبد B المنشوب. الوقاية بعد التعرض (مثل وخزة إبرة، تلوث العين. اتصال جنسي مع مريض مصاب بالتهاب الكبد B حاد. الأطفال المولودون لأم مصابة بإنتان حاد أو مزمن) تتم عن طريق إعطاء (HBIG) خلال مدة 7 أيام مع إعطاء لقاح التهاب الكبد B. لقاح الكبد B الوقائي موصى به حالياً للأشخاص ذوي الخطورة العالية (مثل العاملين في القطاع الصحي، مرضى التحال الدموي المزمن، مرضى الداء الكبدي المتقدم، الناعور، الموظفين والنزلاء في دور الرعاية، الرجال الشاذين جنسياً والنشيطين جنسياً) كما أنه يعطى للأطفال بشكل عام في مختلف أنحاء العالم ضمن خطة التلقيح الإلزامية.

لا توجد أي استراتيجيات وقائية مقبولة متوافرة حالياً تجاه HCV. الغلوبولينات المناعية المصلية غير مفيدة للوقاية بعد التعرض. إن التحسن الحاصل في طرق المسح لمستقات الدم الواسعة الانتشار للبحث عن أضداد HCV أدي وبشكل واضح للإقلال من معدل حدوث التهاب الكبد C التالي لنقل الدم أو مشتقاته.

### الكبد الشحمي الكحولي والتهاب الكبد

تعاطي الكحول يعد من الأسباب العظمى لحدوث أمراض الكبد في العالم الغربي. توجد ثلاثة آفات رئيسية مرضية تتجم عن تعاطي الكحول وهي: (1) الكبد الشحمي، (2) التهاب الكبد الكحولي. (3) التشمع. هذه الآفات قد لا توجد بشكل مستقل، وقد تشاهد الآفات الثلاثة عند نفس المريض. الأفتين الأوليتين تعتبران قابلتان للتراجع وفي بعض الأحيان قد تلتبس سريرياً مع التهاب الكبد الفيروسي، أو أمراض المرارة أو الطرق الصفراوية. التشمع الكحولي سيتم مناقشته في الفصل 43.

### آلية الأذية

إن آلية الأذية الكبدية الناجمة عن الكحول معقدة. الكحول الإيثيلي ومستقلباته، الأسيت الدهايد ونيكوتيناميد أدينين داي نيوكليوتيد فوسفات لهم سمية كبدية مباشرة، ويحدثون عدداً من الاختلالات الاستقلابية. تحريض السيتركروم P-450 (CYP2 E1) ومسارات السيتركين. وبشكل خاص العامل المنخر الورمي. ألفا (TNF-α)، تعتبر أيضاً هامة في بدء واستمرارية الأذية الكبدية وتحدث آفات التهاب الكبد الكحولي.

التأثيرات السمية الكبدية للكحول تختلف بشكل واضح حسب الأشخاص. مع ذلك، تناول الرجل ل 40-80 غم من الكحول الإيثيلي يومياً (علبة بيرة واحدة أو كأس ويسكي ممزوج = 10 غم من الكحول الإيثيلي) لمدة 10-15 سنة، تحمل خطورة واضحة لحدوث الداء الكبدي الكحولي، بينما النساء يبدو أن لهن عتبة أقل للإصابة. سوء التغذية ووجود الأشكال الأخرى من أمراض الكبد المزمنة قد تزيد من التأثيرات السمية للكحول على الكبد. كما أن العوامل الوراثية قد تساهم بزيادة الأذية للأذية عند الأشخاص.

التخرب الشديد وغالباً ما تكون الحالة مميتة وتدعى القصور الكبدي الخاطف وهذا تم مناقشته بالتفصيل في الفصل 42.

التهاب الكبد المزمن. التهاب الكبد A لا يترقى نحو الداء الكبدي المزمن رغم أنه في بعض الأحيان له سير ناكس. إن استمرار ارتفاع قيم الترانس أميناز المصلية بعد 6 أشهر عند مريض التهاب الكبد B وC يقترح تحول الحالة إلى التهاب الكبد المزمن. رغم أن التهاب الكبد الحاد الذي يشفى ببطء قد يؤدي في بعض الأحيان إلى فحوص غير طبيعية لوظائف الكبد تمتد حتى 12 شهر من حدوث شفاء حقيقي وتام في النهاية. سيتم مناقشة التهاب الكبد المزمن بالتفصيل في مراحل لاحقة من هذا الفصل. التهاب الكبد B بدون وجود أي دلائل على الأذية الكبدية قد يستمر، مؤدياً إلى حالة الحامل السليم أو اللاعراضي لفيروس التهاب الكبد B. في آسيا وأفريقيا العديد من هؤلاء الحملة السليمين يبدو أنهم قد اكتسبوا هذا الفيروس خلال مرحلة الطفولة من خلال الأم المصابة بالإنتان.

الاختلالات النادرة. التهابات الكبد الفيروسية الحادة قد يتبعها حدوث فقر دم لا مصنع، والذي يصيب الذكور على الأغلب ومعدل الوفيات يصل إلى 80% وأكثر. لقد ذكر أيضاً حدوث التهاب بنكرياس. التهاب عضلة قلبية. التهاب تامور. انصباب جنب، واختلالات عصبية مثل متلازمة غيلان باريه، التهاب سحايا لا إنتاني، و التهاب الدماغ. وجود الغلوبولينات القرية بالمصل والتهاب الكبد والكلية يترافق مع التهاب الكبد B، C، بينما يترافق التهاب الشرايين العديد العقد مع التهاب الكبد B.

### التدبير

معالجة التهاب الكبد الفيروسي الحاد هي معالجة داعمة. وتتضمن الراحة، المحافظة على الإماهة، والحمية المناسبة والكافية. عند مرضى التهاب الكبد C، الخطط العلاجية المعتمدة على α-انترفيرون قد تقلل من خطورة حدوث الإزمان. معظم المرضى يفضلون الحمية قليلة الدهون. عالية الكربوهيدرات. يجب التوقف عن تعاطي الكحول. المعالجة بالفيتامينات لم تثبت جدواها. رغم أنه يستطع إعطاء فيتامين K في حالات الركودة الصفراوية طويلة الأمد. الغثيان يمكن معالجته بجرععات بسيطة من الميتوكلوبراميد والهيدروكسي زين. يستطع القبول بالمشفى للمرضى المصابين بغثيان وإقياء شديد. أو هؤلاء الذين تظهر لديهم دلائل على وجود تدهور في وظائف الكبد. مثل الاعتلال الدماغ الكبدي أو تطاول زمن البروثرومبين. بشكل عام. يمكن اعتبار التهاب الكبد A غير معددي بعد 2-3 أسابيع. بينما التهاب الكبد B يكون معددياً للشريك الجنسي خلال سير المرض، رغم أن الخطورة تكون منخفضة في حال زوال HBs Ag من المصل.

### الوقاية

كلا من براز ودم المريض بالتهاب الكبد A يحتوي على الفيروس خلال الطور البادري وبداية الطور اليرقاني من المرض (الشكل 41-2). الحيوانات الصدفية تقوم بتركيز الفيروس من مياه المجاري الملوثة وبالتالي قد تلعب دور الناقل لهذا الداء. التعليمات الصحية العامة يجب أن تشمل الفسيل الجيد للأيدي مع العناية الحذرة، التخلص من المفرزات والتعقيم الجيد للألبسة والأدوات الشخصية الملوثة. الأشخاص الذين على تماس وثيق مع المرضى المصابين بالتهاب الكبد A يجب أن يعطوا الغلوبولين المناعي المصلي المضاد ل HAV بأسرع

### الملامح السريرية والخصائص المرضية

الكبد الشحمي الكحولي قد يكشف بالصدفة على شكل ضخامة كبدية ممضة. بعض المرضى يراجعون الطبيب بسبب الألم في المراق الأيمن. اليرقان نادر. الأمينوترانس أميناز المصلية تكون مرتفعة بشكل طفيف. (أقل من 5 أضعاف القيم الطبيعية). خزعة الكبد تظهر وجود شحم منتشر أو في مركز الفصيصات يحتل معظم الخلايا الكبدية.

التهاب الكبد الكحولي. هو آفة شديدة ذات إنذار سيئ وتتصف بوجود الثلاثية النسيجية التالية. (1) أجسام مالوري (التكدس الحمضي للكيراتين الخلوي داخل الخلايا) وهي تشاهد عادة بالقرب من أو حول نوى الخلايا الكبدية. (2) الارتشاح بالكريات البيضاء متعددة الأشكال النووية. (3) شبكة من الأنسجة الضامة ما بين الفصيصات تحيط بالخلايا الكبدية والأوردة المركزية (التليف ما حول الخلايا. ما حول الوريدات، وما حول الجيوب). المرضى الذين توجد لديهم هذه الآفات النسيجية قد يكونوا لا عرضيين أو مريضين بشدة مع قصور كبدي. من الأعراض الشائعة الغثيان، الإقياء، القهم، نقص الوزن والألم البطن. الضخامة الكبدية موجودة عند 80% من مرضى التهاب الكبد الكحولي. وغالباً ما توجد ضخامة طحالية. الحمى شائعة، ولكن يجب دوماً نفي وجود خمج جراثيمي، لأن مرضى التهاب الكبد الكحولي مؤهلين لحدوث ذات الرئة وأخماج الجهاز البولي إضافة لخمج جوف البريتوان في حال وجود الحبن اليرقان موجود عادة وقد يكون واضحاً. مع ملامح ركودية صفراوية تستدعي تفريق هذه الحالة عن أمراض الطرق الصفراوية. (انظر الفصل 40). العلامات الجلدية لأمراض الكبد المزمنة قد تكون موجودة. وتشمل الأورام الوعائية العنكبوتية، الاحمرار الراجحي، والتشدي. وقد يشاهد ضخامة نكفية، ضمور خصية ونقص في أشعار الجسم (أنظر الفصل 43) قد يوجد الحبن والاعتلال الدماغى مما يشير إلى مرض كبدي شديد. قد يشاهد ارتفاع واضح في كريات الدم البيضاء، بينما يوجد ارتفاع طفيف في قيم الأمينوترانسفيراز المصلية (يتراوح ما بين 200-400 وحدة/لتر) وهذا يعتبر خاصية تفريقية هامة عن الأنواع الأخرى لالتهاب الكبد. النسبة ما بين اسبارتات أمينوترانسفيراز والانين أمينوترانسفيراز دائماً وبشكل تقريبي تصل إلى 1:2 على عكس ما يشاهد في التهاب الكبد الفيروسي حيث ترتفع هاتان الخميرتان بشكل متوازي. قد يوجد أيضاً تطاول في زمن البروثرومبين. نقص ألبومين المصل، وفقرت غلوبولينات الدم.

### التشخيص

قصة تناول مفرط للكحول منذ فترة طويلة غالباً ما يكون من الصعب الحصول عليها من المريض المصاب بمرض الكبد الكحولي. مع ذلك، فإن الخصائص السريرية، والكيمائية لالتهاب الكبد الكحولي تكون كافية غالباً لوضع التشخيص. العديد من المرضى الذين يشك أو وجد لديهم قصة تناول مفرط للكحول قد يكون لديهم أسباب أخرى لمرضهم الكبدي (مثلاً التهاب كبد فيروسي مزمن) لذلك، في حال الشك بالأسباب الأخرى لأمراض الكبد، وكان تناول المريض للكحول غير مؤكد فإننا قد نحتاج لإجراء الفحوص المصلية المناسبة والخزعة الكبدية لوضع التشخيص.

### الاختلاطات والإنذار

الكبد الشحمي الكحولي يتراجع بشكل تام بعد التوقف عن شرب الكحول. التهاب الكبد الكحولي يمكن أن يتراجع أيضاً، ولكن الأكثر

شيوعاً هو الترقى إما نحو التشمع. والذي قد يكون موجوداً، بالفعل عند التشخيص البدئي، أو نحو القصور الكبدي والموت. حدوث اعتلال الدماغ. الحبن. تدهور الوظيفة الكلوية (التآزر الكبدي الكلوي) والنزف الهضمي من الدوالي غالباً ما يعقد أو يصعب من التهاب الكبد الكحولي.

### المعالجة

معالجة التهاب الكبد الكحولي الحاد تتضمن عدة معالجات داعمة. يوصى بالحمية عالية السعرات مع الفيتامينات (خاصة الثيامين) وقد تتطلب حالة المريض وضع أنبوب أنفي معدي في حال وجود قهم شديد. الحمية يجب أن تحتوي على البروتين. ولا يحذف من الحمية إلا في حالات اعتلال الدماغ (الفصل 43) يجب نفي الخمج. المعالجة بالستيروئيدات القشرية قد تكون مفيدة عند بعض المرضى المختارين والمصابين بداء شديد. خاصة أولئك المصابون باعتلال الدماغ. في الوقت الحاضر وجد أن البنوكسي فيللين (ضاد  $\text{TNF-}\alpha$ ) له أيضاً فوائد في علاج المرض الشديد.

### التهاب الكبد الناجم عن الأدوية والسموم

قد ينجم طيف واسع من أمراض الكبد عن العديد من الأدوية العلاجية أو السموم (الجدول 41-4). الآلية الفيزيولوجية المرضية التي تحدث هذه الأذية الكبدية معقدة. في أحد نهايتي هذا الطيف يوجد التأثير المتوقع. المعتمد على الجرعة. السمي المباشر على الخلايا الكبدية والذي يؤدي إلى نخر صريح للخلايا الكبدية في مراكز الفصيصات، ومثال عن ذلك السمية بالاسيتامينوفن. والسمية برباعي كلور الكربون. الارتكاسات الأخرى تكون بشكل عام غير متوقعة وتحدث عادة لأسباب غير معروفة عند الأشخاص المؤهين (الارتكاس التحسسي الذاتي للدواء). في بعض الحالات بعض الاختلافات الوراثية المنشأ في مسار الاستقلاب الكبدي للدواء قد تؤدي لظهور مستقبلات ذات تأثير سمي كبير على الكبد. الأمثلة الكلاسيكية تتضمن الارتكاسات الشبيهة بالتهاب الكبد الفيروسي (الهالوثان والإيزو ينازيد). التهاب الكبد الركودي الصفراوي (كلور برومازين). التهاب الكبد الحبيبيومي (الألوبورينول) التهاب الكبد المزمن (ميثيل دوبا). والركودة الصفراوية الصفرة بدون التهاب أو تنخر خلايا كبدية (الاستروجين والاندروجين). الأذية الكبدية المتوسطة مناعياً قد تساهم في بعض الحالات. خاصة عندما يعمل الدواء أو مستقبلاته كنشابة hapten على سطح الخلايا الكبدية. بعض المجموعات الدوائية الهامة التي تسبب التهاب الكبد سيتم مناقشتها فيما يلي.

### المسكنات

يتم استقلاب الاسيتامينوفين بواسطة السيستوكروم P-450 الكبدي إلى مستقبلات ذات قدرة سمية والتي بالتالي تصبح غير ضارة بعد ارتباطها مع الغلوتاتيون. عند أخذ جرعات عالية ( $10-15$  غم) فإن كمية المستقبلات الزائدة تستهلك كل الغلوتاتيون المتوافر ومن ثم ما تبقى منها يحدث النخر. الجرعات العالية من الاسيتامينوفين. تؤخذ بشكل شائع في محاولات الانتحار. ويؤدي ذلك للغثيان والإقياء خلال ساعات قليلة. ثم تختفي هذه الأعراض ويليها خلال 24-48 ساعة ظهور العلامات السريرية والمخبرية على حدوث التنخر للخلايا الكبدية (ارتفاع قيم الأمينوترانسفيراز المصلية) وخلل الوظيفة الكبدية



### الصادات الحيوية ومضادات الفيروسات

الإيزونيازيد، وهو أحد الأدوية المستخدمة في علاج السل، يحدث بشكل شائع أذية كبدية تحت سريرية (معدل الحدوث 20٪). والدليل على ذلك ارتفاع قيم الترانسأميناز المصلية. هذا التأثير يبدو أنه عابر ويحدث نفسه بنفسه عند معظم المرضى. مع ذلك 1٪ من الحالات يحدث لديهم التهاب كبد سريري، والذي يترقى إلى نخر كبدي مميت في 10٪ من الحالات. الفروقات المتعلقة بالأشخاص والعمر في الأسئلة الكبدية للمستقبلات الكبدية السمية للإيزونيازيد. قد يكون لها دور هام في هذه الأذية. لذلك فإن معدل حدوث الأذية الكبدية الحادة يزداد مع العمر. حيث أن الارتفاع الصريح في قيم الأمينوترانسفيراز عند الأشخاص الأكبر من 35 سنة يعتبر استنباطاً لإيقاف هذا الدواء.

**الصادات الحيوية الأخرى ومضادات الفيروسات.**  
الأموكسيسيلين/كلافوليك أسيد يعتبر من الأسباب الهامة لحدوث اليرقان الركودي الصفراوي بسبب الأدوية، ويبدو أن الرجال مؤهين أكثر من النساء لهذه الأذية. الأريثروميسين معروف عنه أيضاً بإحداثه للأذية الركودية الصفراوية. الثريميثوبريم. سلفاميثكسازول تحدث بشكل معروف ركودة صفراوية أو أذية مختلطة. عدد من العوامل المستخدمة لعلاج HIV وجد أن لها علاقة بحدوث أذيات كبدية بأشكال مختلفة. أهم هذه الأذية النيفيراين. الريتونافير. والأندينايفر.

### المخدرات ومضادات الاختلاج

الهالوثان هذا العامل وبشكل غير شائع قد يحدث التهاب كبد شبيه بالتهاب الكبد الفيروسي بعد عدة أيام من التعرض له عند الأشخاص المؤهين. جزء من هذه الأذية الكبدية بنجم عن الاستجابة التأقية للمستحضرات الكبدية الجديدة الناجمة عن استقلال الهالوثان. وشدة هذه الأذية تزداد مع التعرض المتكرر. الأدوية الحديثة من العوامل المخدرة الملهجنة (الايذوفلوران، الاينفلوران) والمستخدم بشكل شائع لها سمية أقل كثيراً. ويعتقد أن الحساسية المتصالبة موجودة.

**مضادات الاختلاج.** الفينوتوين والكاربامازين اتهما بإحداث متلازمة فرط الحساسية لمضادات الصرع، والتي تمتاز بالثلاثية التالية: الطفح. ارتفاع الحرارة. وأذية الخلايا الكبدية والتي قد تؤدي لقصور كبدي خاطف. قد يوجد اعتلال عقد لمفية وصورة سريرية مشابهة لكثرة الوحيدات مع خلايا لمفاوية غير نموذجية. قد تحدث إصابة كلوية ورئوية مرافقة.

### الأعشاب

المستحضرات العشبية شائعة الاستخدام عبر العالم، وحوالي 5 بليون دولار تتفق سنوياً في الولايات المتحدة فقط على المستحضرات العشبية. وبشكل غير صحيح كانت تعتبر هذه الأدوية آمنة لأنها مستحضرات طبيعية. ولكن وجد أن العديد منها له سمية كبدية. زهرة الشيش. رقيب الشمس، الصنعية. والسنتيون تحوي مادة قلويدات البيروليزدين والتي تسبب داء انسداد وريدي كبدي. السمية الكبدية تتراوح من التهاب كبد طفيف إلى تخر شديد وقصور كبدي خاطف، وتترافق مع استخدام الجعدة Germander. الفوتسج البري pennyroyal. الهدال mistletoe. جذور الناردين valerian root، سنفيتون comfrey، إن خرفيش الجمال milk thistle الذي يستخدم غالباً عند مرضى قصور الكبد المزمن

### الجدول 41-4. تصنيف أمراض الكبد الناجمة عن الأدوية

| الضفة   | أمثلة  |
|---|--|
| . سمية كبدية متوقعة مع تتخر<br>بؤري             | الأسيتامينوفين<br>رباعي كلور الكربون<br>الأسبرين<br>أوكساسيلين   |
| . التهاب كبد غير نوعي                           | الأعشاب (الجعدة Germander)<br>الهالوثان<br>الايذونيازيد<br>الفينوتوين<br>الاستروجينات<br>الاريثروميسين<br>الأموكسيسيلين/كلافوليك أسيد  |
| . الارتكاسات المشابهة لالتهاب<br>الكبد الفيروسي | α-17<br>الستيروئيدات البديلة<br>كلوريمومازين<br>العوامل المضادة للدرق  |
| . الركودة الصفراوية                             | الايثانول<br>الستيروئيدات القشرية<br>الأميودارون<br>الألوبورينول<br>ميثيل دوبا<br>نيتروفورانتوين<br>الاستروجينات<br>كلور الفينيل<br>6-ثيوغوانين<br>ستيروئيدات<br>الأعشاب (السنا، سنفيتون)<br>ميثوتريكيمات<br>الوبورينول<br>سلفوناميدات |
| . غير الالتهابي<br>الالتهابي                    |  |
| . الكبد الشحمي<br>كبير القطيرات                 |  |
| صغير القطيرات                                   |  |
| . التهاب الكبد المزمن                           |  |
| . الأورام                                       |  |
| . آفات وعائية                                   |  |
| . التليف  |  |
| . الحبيبيومات                                   |  |

(تطاول زمن البروثرومبين. والاعتلال الدماغ الكبد). موجودات مشابهة قد تحدث مع الجرعات العلاجية للأسيتامينوفين عند مرضى الكحولية المزمنة. التخر الكبد الواسع قد يؤدي إلى قصور كبدي خاطف والوفاة. يمكن توقع شدة الأذية الكبدية اعتماداً على عيار الأسيتامينوفين في الدم خلال 4-12 ساعة من إعطاءه. المعالجة بـ N استيل سيسيتين عن طريق الفم (بجرعة بدئية 140 ملغ/كغ يليها 70 ملغ/كغ 17X جرعة) يعتقد أنها تحرض الاصطناع الكبد للفلوتاتيون. وهي قد تكون منقذة للحياة.

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) تعتبر من الأسباب الهامة للأذيات الكبدية الناجمة عن الأدوية. الساليسيلات تحدث أذية خلوية كبدية معتمدة على الجرعة. والتي تكون عادة معتدلة سريرياً وقابلة للتراجع. الديكلوفيناك (فولتارين) هو أكثر الأدوية التي يتم وصفها من هذه الزمرة. وجد أنه له علاقة مع الارتفاع اللاعرضي للأمينوترانسفيراز. التهاب الكبد الحاد، والقصور الكبد الخاطف. يعتبر السولينداك أكثر هذه الأدوية احتمالاً لإحداث الأذية الكبدية. ويسبب طيفاً من الأذيات يتراوح من أذية خلوية كبدية إلى ركودة صفراوية صرفة مختلطة مع الأذية الكبدية. أما الأدوية الحديثة من NSAIDs الانتقائية للسيكلوجيناز. 2 فلم يتم التأكد حتى الآن من أنها ذات سمية قليلة على الكبد.

والتشمع لا يترافق مع سمية كبدية. ولكن فوائده غير محددة بسبب نقص الدراسات والأبحاث المتحكم بها.

## التهاب الكبد المزمن

يعرف التهاب الكبد المزمن بأنه حالة التهابية في الكبد تستمر  
بالتراجع بعد 6 اشهر.

## المبيات

التهاب الكبد الفيروسي يمكن أن يؤدي في النهاية إلى التهاب كبد مزمن. مع استثناء واضح لـ HAV، HEV (الجدول 41-5). التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي (NASH) يعتبر في الوقت الحالي السبب الأكثر شيوعاً، لإحداث التهاب الكبد المزمن في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية. العديد من الأدوية يمكن أن تحدث التهاب كبد مزمن. وأشهر هذه الأدوية هو الميثيل دوبا. وعلى النقيض من التهاب الكبد الحاد، يصعب معرفة العامل المسبب في بعض الأحيان في حالات التهاب الكبد المزمن. الأمراض في هذه الأشكال مجهولة السبب. قد تكون شكلاً من أشكال المناعة الذاتية، أو أذية كبدية بفعل الأدوية غير مكشوفة سابقاً، أو NASH غير مشخص. إثنان فيروسية سلبية الأضداد، أو أذية كبدية ركودية صفراوية غير مشخصة (مثل تشمع صفراوي بدئي، التهاب طرق صفراوية مصلب بدئي).

## التصنيف

التصنيف الأولي لالتهاب الكبد المزمن ظهر في أواسط السبعينات. التهاب الكبد المزمن المستمر (فعالية التهابية في المناطق البابية)، والتهاب الكبد المزمن الفصيصي (فعالية التهابية وتنخر منتشر ضمن الفصيص) لهما بشكل عام إنذار جيد. التهاب الكبد المزمن الفعال (التهاب منتشر ضمن الفصيص) التهاب كبد ما حول الباب أو التهاب كبد ما بين السطوح مترافق مع التنخر والتليف) يعتقد أنه يترافق مع خطورة الترقى نحو التشمع والقصور الكبدي.

**الجدول 41-5. أسباب التهاب الكبد المزمن**

**.الفيروسات**

**C التهاب الكبد**

**B التهاب الكبد**

**D التهاب الكبد B المتراكب مع التهاب الكبد**

**.التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي**

**-الأدوية والسموم**

**ميثيل دوبا**

**نيتروهورانتونين**

**أميودارون**

**كابوتوبريل**

**بروبيل ثيوبوراسيل**

**.المناعة الذاتية**

**.الاضطرابات الوراثية والاستقلابية**

**داء ويلسون**

**عوز  $\alpha_1$  أنتي ترينسين.**

على الرغم من أن المعايير النسيجية لاتزال مفيدة، فقد تم الإدراك في الوقت الحالي أنه في العديد من أسباب التهاب الكبد المزمن، تكون القصة الطبيعية مستقلة عن الخصائص النسيجية، والداء المتروقي قد يحدث بغض النظر عن المرحلة النسيجية. هذا أدى إلى البدء بإعادة التصنيف للالتهابات الكبد المزمنة اعتماداً على العامل المسبب المسؤول عن المرض، درجة الأذية (تتقرر بواسطة عدد ومواقع الخلايا الالتهابية) ومرحلة المرض (تتقرر بواسطة درجة، وتوضع، وتدهور البناء المعماري الطبيعي بواسطة التليف). وهذا سمح بالدمج ما بين معرفة القصة الطبيعية للأسباب النوعية والخصائص النسيجية للأذية الكبدية لتقييم الشدة وإنذار المرض. لذلك وبشكل عام الدراسات الكيمائية والمصلية مع خزعة الكبد يتم استخدامها لتشخيص وتبوير التهاب الكبد المزمن.

## التهاب الكبد الفيروسي المزمن

التهاب الكبد B المزمن يلي التهاب الكبد B الحاد عند حوالي 5% من الكحول في الولايات المتحدة. المرضى الذين يكون لديهم كلاً من HBs Ag, HBc Ag إيجابياً ولديهم قيم عالية من DNA HBV المصلي ( $>5$  مليون نسخة/مل) يعتبروا في مرحلة تناسخ عالية. هناك قسم من هؤلاء المرضى المصابين بالتهاب الكبد B المزمن قد يكون HBc Ag سلبياً لديهم ولكنهم يبقوا في مرحلة تناسخ عالية، وذلك بدليل وجود قيم عالية في المصل من DNA HBV. هؤلاء المرضى لديهم شكل طفري (ما قبل لبّي) لالتهاب الكبد B. المعالجة في الوقت الحاضر تغطي فقط للمرضى الذين لديهم طور تناسخي عالي لا HBV. التهاب الكبد C الحاد يؤدي إلى الإزمان في 75% من الحالات. ويقدر عدد المصابين بالتهاب الكبد المزمن C 2% من مجموع سكان الولايات المتحدة. حوالي 20% من هؤلاء المرضى سوف تتطور الحالة لديهم نحو التشمع. الأشخاص المصابون بالإنتان المزمن سواء ب HBV أو HCV لديهم خطورة عالية لحدوث سرطانة الخلية الكبدية. معالجة الإنتان المزمن ب HBV بواسطة الانترفيرون أو معاثلات النيوكليوزيد الفموي (Lamivudine) يؤدي إلى الإقلال من الفعالية الانتهابية وتنشيط الفعالية الفيروسية (زوال HBc Ag) عند 15-20% من المرضى. المقاومة تجاه Lamivudine هي موضع اهتمام كبير. التهاب الكبد C المزمن يعالج في الوقت الحالي بالمشاركة ما بين الانترفيرون والريبافيرين. التنشيط طويل الأمد لفعالية الفيروس يحدث عند 50% من المرضى المعالجين وتتأثر المعالجة بالنمط الجيني لفيروس التهاب الكبد C للصاب به المريض. المعالجة الناجحة لالتهاب الكبد B المزمن أو C المزمن قد تؤدي إلى الإقلال من الالتهاب الكبدي والتليف. والإقلال من خطورة الترقّي نحو التشمع وحدوث سرطانة الخلايا الكبدية.

## التهاب الكبد المناعي الذاتي

أمراض الكبد المناعية الذاتية لها عدة أشكال، مع ذلك، الداء الوصفي يحدث عند النساء الصغيرات ويتصف بوجود التهاب كبد صريح مع رجحان للخلايا البلازمية والتليف. وجود فرط الغاما غلوبولين بالمصل. مع أضرار مستضدات النواة أو أضرار مستضدات العضلات الملس يشير إلى حدوث النمط الكلاسيكي أو الأول من الداء. أما

## التهاب الكبد الوراثي والاستقلابي

داء ويلسون وعوز α أنتي تريسين بشكل عام يظهران قبل عمر 35 سنة. كما قد يوجد قصة عائلية لداء كبدي. التقييم التشخيصي لداء ويلسون يتضمن انخفاض السيروبلازمين في المصل. ومستويات عالية للنحاس في البول والكبد. المعالجة تتم بواسطة الدي بنسيلامين (لاقط نحاس) أو الزنك. إن انخفاض قيم α أنتي تريسين بالمصل وتلوين الدياستاز الإيجابي للخلايا الكبدية المأخوذة بالخزعة يقترح وجود عوز α. أنتي تريسين. النمط الظاهري متماثل الزيجوت (PiZZ) يدعم التشخيص، ولا توجد معالجة طبية نوعية بعيدة عن زرع الكبد.

النمط الثاني من التهاب الكبد المناعي الذاتي فيتصف بوجود الأضداد لمستضدات الكبد. الكلية الصبغية. وأيضاً يحدث بشكل شائع عند الفتيات والنساء الصغيرات. في الوقت الحالي تم تقريق النمط الثالث عن النمط الأول بوجود الأضداد الذاتية لمستضدات الكبد الذوابة أو مستضدات الكبد. البنكرياس. التظاهرات خارج الكبدية شائعة وتتضمن انقطاع الطمث، الطفح، العد. التهاب الأوعية. التهاب الدرق ومتلازمة شوغرن. من الشائع وجود دلائل على القصور الكبدي مع دلائل الالتهاب المزمن بالخزعة أثناء التشخيص البدئي. المعالجة بالستيروئيدات القشرية. غالباً بالمشاركة مع الأزاثيوبرين لتخفيف جرعة الستيروئيدات فعالة عند معظم المرضى وفي معظم الحالات تطيل فترة البقاء.

## داء الكبد الشحمي غير الكحولي

داء الكبد الشحمي غير الكحولي (NAFLD) وهو مصطلح يشمل حالات الكبد الشحمي، NASH، والتشمع التالي لـ NASH. أصبح الآن وبشكل متزايد وواضح السبب الأكثر شيوعاً لاضطرابات فحوص وظائف الكبد عند البالغين في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية. ويعتقد أنه يحدث بشكل أكثر شيوعاً عند البدنيين، السكريين، مع فرط شحوم الدم الثلاثية. وهو قد يحدث عند الأشخاص ذوي الوزن الطبيعي. يقدر حالياً أن حوالي 30 مليون أمريكي لديهم NAFLD، و 8.6 مليون منهم مصابين بـ NASH و 20% منهم لديهم علامات متقدمة للمرض (تليف جسري أو تشمع) نسيجياً. الصفات النسيجية لـ NASH تتضمن ارتشاح شحمي حويصلي كبير (بشكل أساسي الشحوم الثلاثية)، الالتهاب ويتضمن الكريات البيض ذات النوى متعددة الأشكال. وأذية خلية كبدية (تكس بالوني الشكل. أو تتخر خلايا كبدية). مع أو بدون التليف. الأمراض لا تزال قيد البحث، ولكن مقاومة الأنسولين تلعب دوراً أساسياً يؤدي إلى تحليل الدهون و فرط أنسولين الدم، تنظيم علوي لمسارات السيتروكروم P-450، وتأذي أكسدة الحموض الدسمة في المتقدرات أو البيروكسيزومات. وهذا يؤدي إلى شدة تأكسدية مفرطة، بدء السيتوكين، والالتهاب، التجارب السريرية تقوم بتحري فعالية إنقاص الوزن، فيتامين E (كمضاد أكسدة)، الأدوية الخافضة للشحوم، خاصة الجيمفيبروزيل والأدوية التي تحسن مقاومة الأنسولين (مثل الميتفورمين).

## أعمال مرتقبة في المستقبل

التطور الحاصل في الأبحاث متعلقة لأمراض الكبد الفيروسية، المناعة الذاتية، والكبد الشحمي قد تؤدي لحدوث تطورات في معالجة الاضطرابات، وتتضمن:

- تطوير لقاح فعال لالتهاب الكبد C و E.
- فهم أفضل للجزيئات المورثة ودورات القاسخ لالتهاب الكبد B.
- ما يسمح بتطوير مضادات فيروسية نوعية مع فعالية أكبر وتحمل أفضل.
- الاندفاع نحو أساليب المعالجة متعددة الأدوية لالتهاب الكبد المزمن الفيروسي بشكل مشابه لعلاج فيروس نقص المناعة المكتسبة، مع تطور إضافي في فعالية المعالجة.
- فهم أفضل لأمراض داء الكبد الشحمي غير الكحولي وتقييم المعالجة المناعية للمرضى ذوي الخطورة لتركب أمراض.
- البحث عن بدائل علاجية لأمراض الكبد المناعية الذاتية مع اهتمام خاص للعوامل الحديثة المثبطة للصناعة كدلائل للمعالجة الحادة المعتمدة على الستيروئيدات.

# القصور الكبدي الخاطف

يستجيب للمعالجة فقط عندما تتحسن وظائف الكبد. و(2) يترافق بشكل معتاد مع سببين آخرين للسبات قابلين للعلاج: نقص سكر الدم والوذمة الدماغية. معالجة اعتلال الدماغ الكبدي في FHF تختلف بشكل طفيف عن المبادئ المذكورة في الفصل 43. اللاكتولوز يمكن أن يعطى عن طريق الفم، الأنبوب الأنفي المعدي، أو عبر المستقيم، ولكن الطريق الفموي يجب ألا يستخدم إذا كانت توجد خطورة لحدوث الاستنشاق عند المريض. يجب إيقاف اللاكتولوز إذا لم يحدث أي تحسن بعد إعطاء عدة جرعات، التثبيت غالباً ما يكون ضرورياً لحماية المجاري الهوائية للمريض من الاستنشاق والسماح بالتهوية عند المرضى المصابين باعتلال دماغي متقدم.

**الوذمة الدماغية.** الآلية المرضية غير معروفة، وهي من الاختلالات الشائعة والسبب الرئيسي للوفاة في FHF. سريرياً، من الصعب تفريقها عن اعتلال الدماغ الكبدي، وغالباً لا يمكن الاعتماد على التصوير الطبقي المحوري للرأس. لذلك، من المهم قياس الضغط داخل القحف. الهدف هو الحفاظ على الضغط داخل القحف أقل من 20 ملم ز. التدبير يتضمن السيطرة على الهياج، رفع الرأس 20-30 درجة، فرط التهوية، إعطاء المانيتول معالجة السبات الناجم عن الباريتيورات، وزرع كبد عاجل.

**نقص سكر الدم.** وهو من الاختلالات الشائعة للقصور الكبدي وينجم عن تأذي استحداث السكر في الكبد وتدرج الأنسولين. كل المرضى يجب أن يعطوا سوائل وريدية تحوي غلوكوز 10% مع مراقبة متكررة لعيار السكر في الدم. من الاضطرابات الاستقلابية الشائعة الحدوث نذكر نقص صوديوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم، القلاء التنفسي، والحماض الاستقلابي. لذلك تستلزم المراقبة المستمرة لشوارد PH الدم.

**الترنّف.** يحدث بشكل متكرر وينجم بشكل شائع عن التآكلات (السعجات) المعدية ونقص تصنيع عوامل التخثر. كل المرضى يجب أن يتلقوا فيتامين K ومعالجة وقائية مثبطة للحمض المعدي. يجب استخدام البلازما الطازجة المجمدة في حال حدوث نزف واضح سريرياً، أو في حال الإجراءات الكبرى مثل مراقبة الضغط داخل القحف أو تركيب خط وريدي مركزي.

**الأخماج.** وهي واحدة من الأسباب الرئيسية للموت في FHF. حوالي 80% من مرضى FHF لديهم خمج (80% جرثومي، 20% فطري). المرضى لديهم خطورة عالية لحدوث خمج نتيجة لتأذي المناعة بسبب القصور الكبدي والحاجة لوسائل مراقبة باضعة. الأخماج الشديدة قد توجد بدون ترفع حروري أو زيادة البيض، لذلك يستلزم إجراء زرع متكررة وتخفيض عتبة البدء بالصادات الحيوية.

القصور الكبدي الخاطف (FHF) يعرف بأنه حدوث اعتلال دماغي خلال أسابيع من بدء ظهور اليرقان عند مريض لديه أذية كبدية ولا يمكن تفسيره بقصة سابقة لداء كبدي. القصور الكبدي المتأخر هو حدوث اعتلال دماغي عند المريض في الفترة ما بين الأسبوع 8-24 من حدوث اليرقان. الأمراض FHF تشمل انتشار شديد للتخثر الكبدي، ناجم بشكل شائع عن الانتانات بفيروسات التهاب الكبد D, C, B, A أو E. (الفصل 41). وهو قد ينجم أيضاً عن التعرض للسموم الكبدية مثل الأسيتامينوفين، الإيزونيازيد، الهالوثان، حمض الفالبرويك، والذيفانات الفطرية (خاصة فطور Amanita). متلازمة راي (داء يشاهد عند الأطفال) والتهاب الكبد الشحمي الحاد عند الحوامل، كلاهما يتصف بارتشاح شحمي حويصلي صغير ونخر كبدي خلوي طفيف، غالباً ما يقلد FHF. من الأسباب الأخرى النادرة لـ FHF نذكر داء ويلسون، الإتهار الكبدي، التهاب الكبد المناعي الذاتي، والخبائثات. عند عدد من المرضى المصابين بـ FHF لا يوجد أي سبب، على الرغم من أنه يفترض عادة وجود إنتان فيروسي مسؤول عن هذه الحالة.

## التشخيص

يعتمد تشخيص FHF على التشارك ما بين الاعتلال الدماغي الكبدي وقصور الكبد. ويتصف من الناحية الكيمائية بارتفاع صريح في بيلروبين المصل وقيم الترانسأميناز وتطاؤل واضح لزمن البروثرومين.

## المعالجة

لا تزال معالجة FHF داعمة، لأن السبب المستبطن للقصور الكبدي نادراً ما يكون قابلاً للعلاج. مع ذلك، معظم التحديثات التي تؤدي إلى انتشار واسع للنخر الخلوي الكبدي و FHF تكون أحداثاً عابرة، وغالباً ما يحدث تجدد للخلايا الكبدية مع عودة وظائف الكبد للطبيعي وذلك في حال لم يموت المريض من اختلالات القصور الكبدي في تلك الفترة. المعالجات الداعمة المتنوعة في وحدة العناية المشددة أظهرت أنها تؤدي لتحسن نسبة البقاء. مرضى FHF يجب أن يعالجوا في مراكز متخصصة بهذا المرض مع التحضير لبرنامج زرع كبد. اختلالات عديدة (الجدول 42-1) تنجم عن FHF، ومن الضروري التعرف عليها وعلاجها بالشكل الأمثل.

**اعتلال الدماغ الكبدي.** وهو غالباً العلامة الأولى والأكثر دراماتيكية للقصور الكبدي. إمراضية الاعتلال الدماغي الكبدي لا تزال غير واضحة. اعتلال الدماغ الكبدي الذي يرافق FHF يختلف عن ذلك المرافق لداء الكبد المزمن في أمرين هامين: (1) غالباً ما

الجدول 42-1. تدبير الاختلالات في القصور الكبدي الخاطف.

| الاختلالات                  | الإمراضية  | التدبير  |
|-----------------------------|--|--|
| اعتلال الدماغ الكبدي        | قصور الكبد   | البحث عن أسباب قابلة للعلاج (نقص سكر الدم. أدوية مستخدمة للتركيب. خراجات، نزف هضمي، اضطراب شوارد، نقص $PO_2$ ، زيادة $PCO_2$ ، لاكتولوز).                                |
| الوذمة الدماغية             | غير معروفة   | رفع رأس السرير 20-30 درجة، فرط تهوية ( $PCO_2=25-30$ ملم ز) المانيتول 0.5-1 غم/كغ وريدياً خلال 5 دقائق. تسريب لينتوباربيتال، زرع كبد عاجل                                |
| اعتلال التخثر والنزف الهضمي | نقص تصنيع عوامل التخثر. سحجات معدية                    | فيتامين K، بلازما طازجة مجمدة في حال وجود نزف فعال أو للوقاية من النزف. مثبطات الحمض المعدي.   |
| نقص سكر الدم                | نقص استحداث السكر. تدرك الأنسولين                      | دكستروز 10٪ وريدياً، مراقبة كل ساعتين، قد تحتاج لدكستروز 30-50٪.   |
| القيح                       | قد يتجم عن: اعتلال الدماغ الضيق داخل القحف نقص الأكسجة | البحث عن أسباب قابلة للعلاج (مثل $PO_2$ ، قرحات حلدية. تمزقات، أو خراجات) تقيد لطيف، في حالات القيح الشديد مع الخوف من الأذية: تركيز مع تهوية آلية لحماية الطرق التنفسية |
| الخمج                       | قصور الكبد، المراقبات الباصعة                          | زرع متكرر وعتبة منخفضة للمعالجة التجريبية بالصادات   |

## زرع الكبد

زرع الكبد (انظر الفصل 43) تم إجراؤه بنجاح عند مرضى FHF وهو العلاج المختار للمرضى الذين يبدو أنهم لن يتعافوا تلقائياً. وبسبب الحاجة العاجلة للزرع، فإن الأشخاص الذين يتوقع احتياجهم لزرع كبد يجب أن ينقلوا إلى مراكز زرع الكبد الاختصاصية قبل ظهور الاختلالات الصريحة (مثل السبات، الوذمة الدماغية، النزف، أو الخمج). الزرع عادة ما يستطب عند مرضى الاعتلال الدماغى الشديد أو اعتلال التخثر الشديد.

## الإنذار

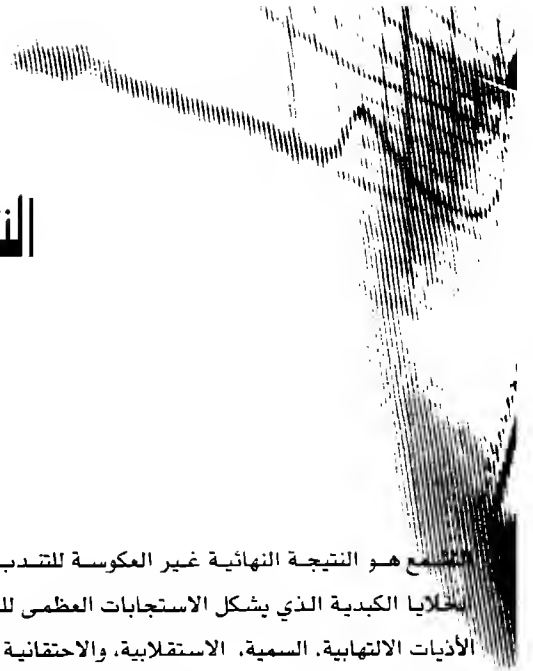
سبب FHF ودرجة الاعتلال الدماغى الكبدي مهمان في تحديد الإنذار. المرضى المصابين بـ FHF بسبب جرعة عالية من الأسيتامينوفين أو التهاب الكبد A أو B الفيروسي لديهم بقيا أفضل من مرضى داء ويلسون أو بدون سبب معروف. معدل البقا قصيرة الأمد لمرضى FHF المصابين بالسبات يصل لـ 20٪ بدون زرع كبد. معدل البقا لسنة عند مرضى FHF بعد زرع الكبد يصل إلى 80-90٪. المرضى الذين يعيشون بدون زرع كبد لديهم أيضاً إنذار ممتاز لأن أنسجة الكبد تتجدد بشكل طبيعي. بغض النظر عن سبب FHF.

## أمال مرتقبة في المستقبل

الدراسات الجارية والتي يمكن أن تحسن من تشخيص وتدبير القصور الكبدي الخاطف، تتضمن:

- استخدام نقص الحرارة للسيطرة على ارتفاع الضغط داخل القحف عند مرضى FHF.
- تحديد المعدل الانذاري لمستويات الأمونيا الشريانية في تحديد خطورة حدوث الوذمة الدماغية والوفاة بسبب انثقاق المح عند مرضى FHF.
- التحسن المستمر في وسائل التروية من خارج الجسم لدعم الكبد حتى الوصول لزرع الكبد أو حدوث تجدد لخلايا الكبد.
- الاستمرار بالأبحاث المتعلقة بآلية الطبيعة، السببات، والنتائج في FHF في الولايات المتحدة.
- استخدام المعالجات الحديثة مثل إعطاء N-أسيتيل سيستين وريدياً لتحسين نتائج FHF.

# النش مع الكبدي واختلاطاته



التشمع (الفصل 41)، التشمع خفي المنشأ لا يزال هو تشخيص النفي.

## الكحول

التشمع الكحولي قد يتواجد مع التهاب الكبد الكحولي (انظر الفصل 41)، خصائص خلل وظيفة الخلايا الكبدية غالباً ما تكون واضحة وقد تتحسن عند الامتناع عن تناول الكحول. التشمع صغير العقيدات هو القاعدة ولكنه غير نوعي للتشمع الكحولي. المعلومات المتوافرة تقترح أن التهاب الكبد C الفيروسي عند مرضى الكحولية يسبب داء كبدي أكثر شدة وسريع الترقى. عادة ما توجد دلائل سوء التغذية والعوز الفيتاميني، خاصة عند مرضى الكحولية الشديدة. فقر الدم متعدد الأسباب شائع، وغالباً مع خلايا عرطلة.

## التشمع الصفراوي البدني

يشاهد التشمع الصفراوي البدني بشكل أكثر شيوعاً عند النساء. حيث أن معدل إصابة الرجال إلى النساء يبلغ 9:1، وهو يصيب بشكل نموذجي المرضى ما بين 30-65 سنة وينجم عن تخرب مترقي متوسط مناعياً للأقنية الصفراوية ما بين الفصيصات. صفات الركودة الصفراوية تكون سائدة، مع ارتفاع قيم الفوسفاتاز القلوية بالمصل والغاماغلوتاميل ترانسفيراز. التعب والحكة يعتبران من الأعراض الأساسية الباكرا، يليهم لاحقاً مع سير المرض الصفرومات، فرط التصبغ، إسهالات دهنية، والآلام العظمية الناجمة عن تخلل العظام أو تلين العظام. الحالات المرافقة الشائعة تشمل متلازمة شوغرن. تصلب الجلد، ومتلازمة كريست CREST (الكلاس. تاذر رينو. خلل وظيفة المري. تصلب الأصابع، وتوسع الشعيريات). أضداد مستضدات المتقدرات موجودة بعبارة عالية. وعبارة الغلوبولينات المناعية M في المصل يكون مرتفعاً، قيم الكوليسترول بالمصل تكون مرتفعة عند أكثر من 50٪ من مرضى التشمع الصفراوي البدني، وذلك بشكل رئيسي بسبب ارتفاع الليبوبروتين عالي الكثافة. خزعة الكبد قد تظهر آفة تدميرية مميزة للأقنية الصفراوية ولها قيمة في تأكيد التشخيص. اليرقان من الصفات السائدة في المراحل المتأخرة من المرض. المعالجة باليوروسوديوكسي كولييك أكسيد (يجل محل الحموض الصفراوية السمية داخلية المنشأ) تحسن الحكة. تبطل من ترقى المرض. وبالتالي تؤخر الحاجة لزراعة الكبد وتطيل الحياة.

التشمع هو النتيجة النهائية غير العكوسة للتندب التليفي وتجدد خلايا الكبدية الذي يشكل الاستجابات العظمى للكبد للعديد من الأذيات الالتهابية. السمية، الاستقلابية، والاحتقانية طويلة الأمد. في التشمع تغيب البنية المعمارية المميزة للفصيصات ويحل محلها أشرطة من الأنسجة اللينة المتصلة فيما بينها والتي تحيط بالعقيدات المشتقة من الخلايا الكبدية المتجددة.

العقيدات/التجددية قد تكون صغيرة (3 ملم، التشمع صغير العقيدات) مثلما يشاهد بشكل وصفي في التشمع الكحولي. أو كبيرة (>3 ملم، التشمع كبير العقيدات) ويدعى أيضاً التشمع التالي للنخر. وهو أكثر شيوعاً كنتيجة لالتهاب الكبد المزمن الفعال. الخصائص المرضية للتشمع تحدد قصته الطبيعية وتظاهراته السريرية. لذلك التندب الليفي وتخرّب البنية المعمارية للكبد يشوهان السرير الوعائي ويحدثان فرط توتر بابي وتحويلاً داخل الكبد. الوظيفة الطبيعية للخلايا الكبدية تتأذى بسبب نقص التروية الدموية واستمرار الأذية المباشرة السمية. الالتهابية، و/أو الاستقلابية على الخلية الكبدية.

## الخصائص السريرية والمخبرية

الخصائص السريرية للتشمع تعزى لخلل الوظيفة الخلوية الكبدية وفرط التوتر البابي (الجدول 43-1). خلل الوظيفة الخلوية الكبدية يؤدي إلى تأذي تصنيع البروتين (نقص ألبومين المصل. وتناول زمن البروثرومبين)، فرط بيلرومين المصل والذي قد يؤدي لظهور اليرقان. انخفاض مستوى البولة في المصل وارتفاع عيار الأمونيا. فرط التوتر البابي مسؤول عن تشكل الدوالي المريئية المعدية، الحبن، وفرط الطحالية (نقص الصفائح ونقص البيض).

## الأسباب النوعية

العديد من الحالات التي قد تؤدي للتشمع (الجدول 43-2) لا تشاهد بشكل شائع. يعتبر تعاطي الكحول والتهاب الكبد C الفيروسي أشيع أسباب التشمع في الدول الغربية. بينما التهاب الكبد B الفيروسي هو السبب الأشيع في الدول النامية. الداء الكبدي الشحمي غير الكحولي هو من الحالات السريرية التي تم التعرف عليها حديثاً والتي قد تؤدي لحدوث

## الجدول 43-1. علامات/أعراض وإمراضية التشمع

| العلامات/الأعراض           | الإمراضية                           |
|----------------------------|-------------------------------------|
| • أعراض عامة               |                                     |
| - تعب، قهيم، دعث، نقص وزن  | خلل في وظيفة الكبد                  |
| • الجلدية                  |                                     |
| - العنكبوتات الوعائية      | تبدل استقلاب الاستروجين/الاندروجين. |
| - الإحمرار الراجحي         | تغيرات في فيزيولوجية الأوعية        |
| - اليرقان                  | نقص إفراغ البيلروبين                |
| • الغدية الصماءية          |                                     |
| - التثدي. ضمور الخصية      | تبدل استقلاب الاستروجين/الاندروجين  |
| - نقص الشهوة الجنسية       |                                     |
| • المعدية المعوية          |                                     |
| - الألم البطني             | ضخامة الكبد. سرطان الخلايا الكبدية  |
| - تمدد البطن               | الحين                               |
| - النزف الهضمي             | نزف من الدوالي                      |
| • الدموية                  |                                     |
| - فقر دم، نقص البيض، قلة   | فرط الطحالية                        |
| - الصفيحات                 |                                     |
| - الكدمات                  | نقص تصنيع عوامل التخثر              |
| • العصبية                  |                                     |
| - تغيرات نمط النوم، الوسن، | اعتلال الدماغ الكبدي                |
| - تخطيط. اللاثباتية        |                                     |

## الجدول 43-2. أسباب التشمع:

|  |
|--|
| الكحول                                     |
| التهاب الكبد الشحمي غير الكحولي.           |
| التهاب الكبد الفيروسي C.B.                 |
| الأدوية والذيفانات.                        |
| التهاب الكبد المزمن الفعال المناعي الذاتي. |
| التشمع الصفراوي                            |
| - التشمع الصفراوي البدئي                   |
| - التشمع الصفراوي الثانوي                  |
| تضييق القناة الصفراوية                     |
| التهاب الطرق الصفراوية المصلب              |
| الرتق الصفراوي                             |
| أورام الأقنية الصفراوية                    |
| الداء الليفي الكيسي                        |
| الاحتقان الكبدي المزمن                     |
| - متلازمة بود - كيارى                      |
| - قصور القلب الأيمن المزمن                 |
| - التهاب التامور الحاصر                    |
| الأمراض الاستقلابية المحددة وراثياً        |
| - الصباغ الدموي                            |
| - داء ويلسون                               |
| - غوز α، أنتي تريسين                       |
| - الغالاكتوزمية.                           |
| الخفي المنشأ                               |

## خلل وظيفة الخلية الكبدية

يؤدي التشمع إلى تأذي تصنيع البروتين بواسطة الخلايا الكبدية. وهذا بدوره يؤدي إلى نقص ألبومين المصل. غوز إنتاج عوامل التخثر. وتناقص قدرة الكبد على إزالة السمية (انظر الفصل 39 و42).

## فرط توتر وريد الباب

الضغط الطبيعي لوريد الباب يتراوح ما بين 3-6 ملم ز. في التشمع. تخرب البنية المعمارية للكبد بواسطة التسيج الليفي والعقيدات التجديدية بالإضافة إلى العنصر الحركي الناجم عن الزيادة في توتر الأوعية داخل الكبد يؤدي إلى زيادة المقاومة للجريان الوريدي البابي. والذي بدوره يؤدي إلى زيادة في الضغط الوريدي البابي. قياس مدرج الضغط البابي يمكن أن يتم عن طريق المقاربة الوريدية وهو يمثل قيمة الضغط الوريدي الإسفيني الكبدي ناقص الضغط الوريدي الكبدي الحر.

على الرغم من أن التشمع هو أهم سبب لحدوث فرط توتر وريد الباب. فإن أي حدثية تؤدي إلى زيادة المقاومة لجريان الدم البابي إلى (قبل أشباه الجيوب الكبدية) أو عبر (أشباه الجيوب الكبدية) الكبد أو إلى الجريان الدموي الكبدي من الكبد (بعد أشباه الجيوب الكبدية) ينجم عنها فرط توتر بابي (الجدول 43-3). بالإضافة إلى المقاومة. جريان الدم يساهم أيضاً في الضغط السكوني المائي ضمن الجهاز الوعائي. في التشمع يزداد أيضاً الجريان الدموي الحشوي كنتيجة لزيادة النتاج القلبي. مما يفاقم من فرط توتر وريد الباب.

فرط التوتر البابي يؤدي لتشكيل أوعية رادفة وريدية ما بين الدوران البابي والجهاز. الأوعية الرادفة قد تتشكل في أماكن

## الأسباب الأخرى

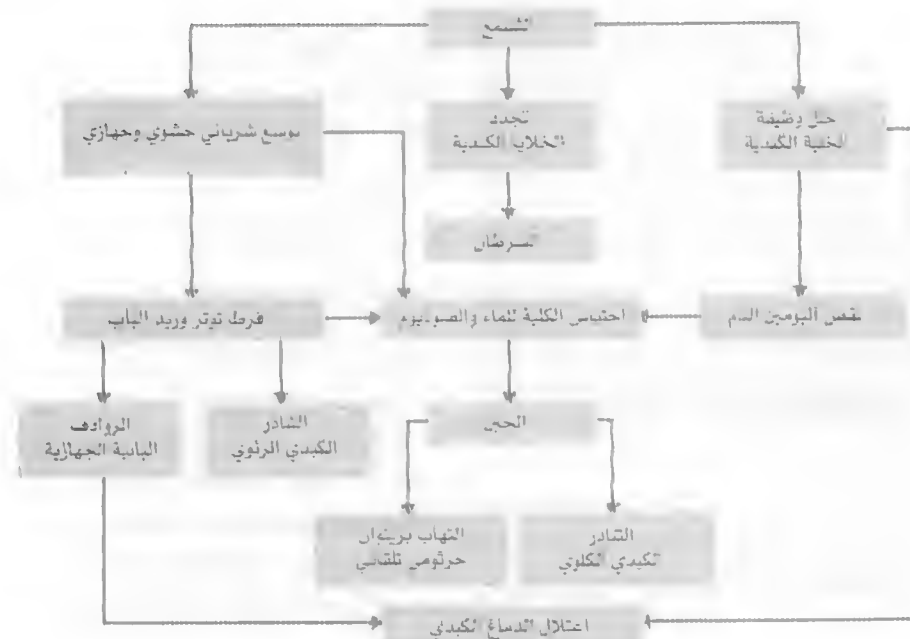
التهاب الكبد المزمن الفعال، الداء الكبدي الشحمي غير الكحولي. وغوز α، أنتي تريسين. كلها تم مناقشتها في الفصل 41. أما داء الصباغ الدموي وداء ويلسون فتم ذكرهما بالتفصيل في الفصل 62.

## الاختلاطات الكبرى

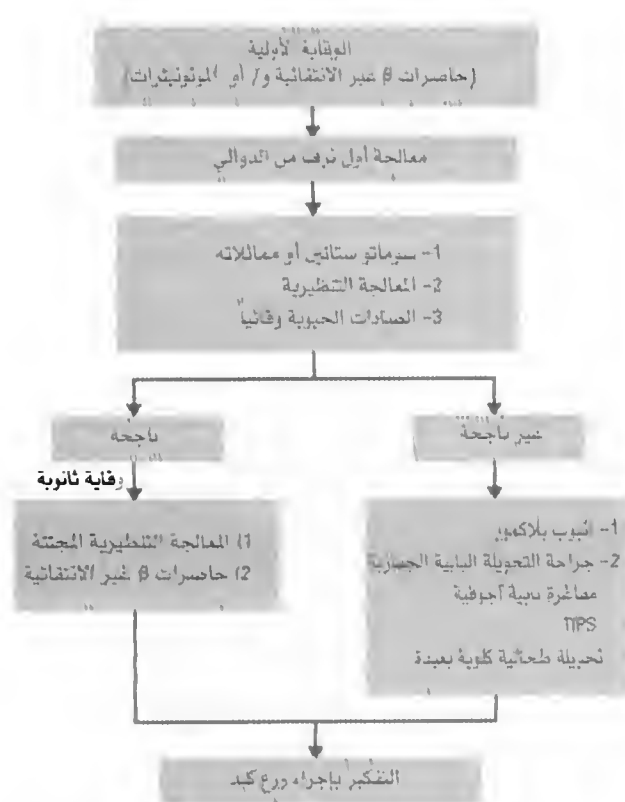
العقائيل الكبرى للتشمع هي كما يلي:

1. خلل وظيفة الخلية الكبدية وفرط توتر وريد الباب، والذي قد يؤدي إلى:
  - أ. نزف من الدوالي.
  - ب. الحين والذي يمكن أن يصاب باختلاط آخر وهو التهاب البريتوان الجرثومي التلقائي.
  - ج. اعتلال الدماغ الكبدي.
  - د. التآذر الكبدي الكلوي.
  - هـ. التآذر الكبدي الرئوي.
2. سرطان الخلية الكبدية.

الفيزيولوجية المرضية والعلاقة ما بين هذه الاختلاطات تم توضيحها بالمخطط المرسوم في الشكل 43-1.



الشكل 43-1. العلاقات المتبادلة من بين اختلاطات التشمع



الشكل 43-2. الوقاية والعلاج للنزف الدوالي. TIPS= التحويل البابية الجهازية داخل الكبد غير الوداجي.

للنزف (الوقاية الأولية) (الشكل 43-2). يحدث النزف عند 10-30% من المرضى المصابين بالتشمع كل سنة. ويتشأ بشكل معتاد من دوالي المري كل هجمة من النزف الدوالي تترافق مع معدل وفيات يصل إلى 30-50%. يحدث النزف على الأغلب من الدوالي الكبيرة عندما يؤدي التوتر العالي في جدرانها إلى تمزقها. بشكل وصفي يؤدي النزف إلى

الجدول 43-3. أسباب فرط توتر وريد الباب:

- زيادة المقاومة للجريان
- قبل أشباه الجيوب الكبدية
- انسداد الوريد البابي أو الطحالي (خثار، ورم)
- داء المنشقات
- التليف الكبدي الولادي
- الفرناوية (الساكويدي)
- أشياء الجيوب الكبدية
- التشمع (كل الأسباب)
- التهاب الكبد الكحولي
- بعد أشباه الجيوب
- الداء الانسدادي الوريدي
- تأخر بود - كيارتي
- التهاب الشامور الحاصر
- زيادة الجريان الدموي البابي
- ضخامة الطحال غير الناجمة عن أمراض الكبد
- تأسور شرياني بابي

مختلفة. أكثرها أهمية من الناحية السريرية هي تلك التي تصل ما بين وريد الباب ووريد الفرد، وتكون أوردة متوسعة. ملتوية (دوالي) في المنطقة تحت المخاطية لقاع المعدة والمري تشهد الدوالي عندما يتجاوز الضغط في وريد الباب 10 ملم ز. وخطورة حدوث تمزق للدوالي والمؤدي للنزف تحدث عندما يتجاوز ضغط وريد الباب 12 ملم ز.

### النزف من الدوالي

تدبير الدوالي المريئية المعدي يتضمن علاج النزف الدوالي الحاد، والوقاية من معاودة النزف (وقاية ثانوية). والوقاية من الهجمة الأولية



| الجدول 43-4 أسباب الحبن    |                        |
|----------------------------|------------------------|
| مروج الألبومين للمصل والحن | مرتفع > 1.1 غ/100 مل   |
| مخلفات، > 1.1 غ/100 مل     | التشمع                 |
| انسداد البيريتوان          | الاحتقان الكبدى المزمن |
| سل البيريتوان              | قصور القلب الأيسر      |
| أمراض الينكريه والصفواء    | تأثر بود كيارى         |
| التأثر الكلانى             | التهاب التامور الحاصر  |
| تأثر شديدة للكبد           |                        |
| الوذمة المخاطية            |                        |
| الحن الخشخ                 |                        |

يؤدي إلى فرط جريان السوائل إلى البيريتوان (نظرية فرط الجريان) ونقص حجم الدم الجائل الفعال الناجم عن توسع الشرايين الجهازية يؤدي إلى تفعيل الأجهزة العصبية الخلطية واحتباس الماء والصوديوم (نظرية نقص الجريان) يلعبان دوراً في حدوث الحبن.

معالجة الحبن تتكون بشكل بدئي من تحديد الصوديوم، ويفضل إلى أقل من 2 غ/يوم. تحديد كمية السوائل يكون ضرورياً في حال وجود نقص صوديوم بالمصل (> 125 ميلي مكافئ/لتر). إعطاء السبيرونولكتون، وهو ضاد ألدوستيرون، بشكل إضافي مع مدرات العروة (مثل الفيروسميد) فعال عند 90% من المرضى. يجب مراقبة الإدرار بشكل جيد، لأن المعالجة المفرطة بالمدرات قد تؤدي إلى اضطراب شاردي (مثل نقص صوديوم الدم، نقص بوتاسيوم الدم). ونقص الحجم، مما يؤدي لتأذي الوظيفة الكلوية ويعجل بحدوث الاعتلال الدماغى الكبدى. الحبن المعتد يحدث عند 10% من المرضى المصابين بالتشمع، ويعرف بأنه استمرار وجود الحبن المتوتر رغم المعالجة القصوى بالمدرات (سبيرونولكتون 400 ملغ/يوم، الفيروسميد 160 ملغ/يوم) أو حدوث الأذوتيميا أو اضطراب الشوارد رغم أن المريض يتلقى جرعات أقل من الجرعات القصوى للمدرات. المعالجة عند هؤلاء المرضى تتضمن البزل المتكرر لحجوم كبيرة من سائل الحبن (العديد من الأطباء يعطون الألبومين وريدياً أثناء البزل بمعدل 6-8 غم/لتر من سائل الحبن المبزل). التحويلة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي، زرع الكبد، وفي بعض المراكز تحويلة بريوتانية وريدية (Leveen or Denver).

### التهاب البيريتوان الجرثومي التلقائي

خمج سائل الحبن، عادة بالجراثيم المعوية (الأمعائيات) أو المكورات الرئوية، قد يحدث عند مرضى التشمع. قد يوجد ارتفاع حرارة، ألم بطني، ومضض، أو قد يكون الخمج صامتاً سريرياً. وقد يعجل بحدوث اعتلال الدماغ الكبدى والقصور الكلوي. يشك بقوة بالتشخيص إذا كان تعداد الكريات البيض ذات النوى متعددة الأشكال في سائل الحبن أكثر من 250/ل، ويمكن تأكيد التشخيص بواسطة الزرع، ويفضل ضمن أنابيب زرع الدم في نفس وقت البزل. المعالجة المعتادة هي إعطاء السيفالوسبورينات من الجيل الثالث لمدة 5 أيام. إعطاء الألبومين

اضطراب في الحالة الهيموديناميكية وقد يتظاهر النزف على شكل إقياء دموي، تنوط زفتي، و/أو تنوط دموي (أنظر الفصل 32). ويشاهد بشكل معتاد تأذي في تصنيع عوامل التخثر في الكبد (خلل وظيفة الكبد) ونقص صفيحات (فرط طحالية). في حالات النزف الدوالي، فإن التداخل العلاجي الأول هو الإنعاش الهيموديناميكي باستخدام الغروانيات مثل الدم و/أو البلازما الطازجة المجمدة وحماية الطرق الهوائية/ والدعم بالمنفسة إذا تطلب الأمر. المعالجة الدوائية الحالية تتكون من السوماستاتين أو مماثلاته التركيبية (أوكتريوتيد) وتعطى قبل البدء بإجراء التنظير الهضمي. المعالجة التنظيرية الباطنة تشمل الربط و/أو التصليب لقد أظهرت الأبحاث والدراسات المختلفة أن طريقة المعالجة بالربط هي الأفضل، حيث أن لها أقل معدل لحدوث التأثيرات الجانبية والاختلاطات وهي أسرع الطرق للتحكم بالأوردة النازفة. تعتبر طريقة الدحس tamponade بالبالون (أنبوب سينجستاك. بلاك مور، أنبوب لينتون، أو أنبوب مينيسوتا) طريقة مؤقتة وترك للمرضى الذين تفشل عندهم الإجراءات العلاجية التنظيرية هؤلاء المرضى قد يحتاجون لإجراء تخفيف ضغط بابي إما بواسطة الجراحة أو بوضع تحويلة بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي. بعد السيطرة على الهجمة البدئية للنزف الدوالي، يكون من المناسب اتباع خطوات الوقاية الثانوية وتتضمن: إعطاء حاصرات  $\beta$  غير الانتقائية لوحدها أو مع النيترات مديدة المفعول، و/أو إزالة الدوالي بواسطة أشواط متكررة من الربط.

حديثاً، يوصى بإجراء المسح التنظيري للتعرف على المرضى ذوي الخطورة العالية للنزف من الدوالي (مثلاً، مرضى الدوالي الكبيرة) وبالتالي يمكن تطبيق ما يسمى الوقاية الأولية. دراسات عديدة اقترحت أن الملامح السريرية قد تساعد في توقع المرضى الذين يحتمل وجود دوالي كبيرة لديهم. (مثلاً، نقص الصفيحات، الحبن، توسع الشعيرات). تعتبر حاصرات  $\beta$  غير الانتقائية (البروبرانول، النادولول) الداء المختار للوقاية الأولية وذلك لأنها تنقص جريان الدم البابي والمقاومة، وبالتالي الضغط البابي. عند المرضى الذين يوجد لديهم مضاد استطباب لإعطاء حاصرات  $\beta$  أو لديهم عدم تحمل لهذه الأدوية، تعتبر النيترات مديدة المفعول (أيزوسوبيد مونونيترات) والربط بواسطة التنظير خيار آخر بديل.

### الحبن

الحبن هو تجمع السوائل بشكل مفرط داخل جوف البيريتوان. ورغم أن التشمع هو أكثر الأسباب شيوعاً لحدوث الحبن، فإن هذه الحالة قد يكون لها العديد من الأسباب المتنوعة الأخرى (الجدول 43-4). إن مدرج الألبومين في المصل والحبن حل محل التصنيف القديم الذي كان يقسم الحبن إلى رشحي ونضحي. المدرج العالي لألبومين المصل - الحبن (< 1.1 غم/100 مل) يشير إلى أن السبب هو فرط توتر وريد الباب ولكنه لا يحدد سبب فرط التوتر. يصبح الحبن قابلاً للكشف السريري عندما تصبح كميته أكثر من 500 مل. تحول القرع إلى الأصمية هو العلامة السريرية الأكثر حساسية للحبن، ولكن الإيكو يكشف بسهولة الأحجام الصغيرة من تجمعات السوائل.

التسلسل الدقيق للإحداث المؤدية لحدوث الحبن في التشمع لا يزال موضع جدل. مع ذلك، فإن كلاً من الاحتباس الكلوي الشديد للماء والصوديوم الناجم عن فرط التوتر البابي والتوسع الوعائي الحشوي

الحالة. السبات شائع ومعدل الوفيات مرتفع بشدة (أنظر الفصل 42).  
 أما اعتلال الدماغ الكبدي المزمن فإنه عادة ما يحدث مع أمراض  
 الكبد المزمنة، ويتظاهر بشكل شائع على هيئة اضطراب مختل في  
 الوظيفة العصبية وهو غالباً قابل للتراجع.

إمراضية الاعتلال الدماغ الكبدي يعتقد أنها تتعلق بالإزالة  
 الكبدية غير الكافية للمركبات النيتروجينية السائدة أو غيرها من  
 السموم المتأولة أو المتشكلة في السبيل المعدي المعوي. الأمونيا المشتقة  
 من كل من إزالة الأمين للحموض الأمينية والحلمهة الجرثومية  
 للمركبات النيتروجينية في المعى، اتهمت في إمراضية الاعتلال الدماغ  
 الكبدي، ولكن مستواها بالدم يتماشى بشكل ضعيف مع وجود أو درجة  
 الاعتلال الدماغ. لقد تم تحري العديد من العوامل المهمة بالمساهمة  
 في الاعتلال الدماغ الكبدي. نذكر منها غاما أمينوبوتيريك أسيد،  
 الميركايتان، الحموض الدسمة قصيرة السلسلة، المركبات الشبيهة  
 بالبنزوديازيبين، عدم التوازن ما بين السلسلة المتفرعة بالمصل  
 والحموض الأمينية العطرية، تبدل استقلاب المخ (تأذي فعالية  $Na^+$   
 $K^+-ATPase$ )، عوز الزنك، وترسب المنغنيز في العقد القاعدية.

الملامح السريرية لاعتلال الدماغ الكبدي تتضمن اضطراب  
 الوظائف العصبية العليا (مثل: اضطرابات الشخصية والتفكير، الخرف،  
 عدم القدرة على نسخ مخطط سهل [اللاأدائية البنائية]، اضطراب  
 الوعي)، اضطرابات الوظيفة العضلية العصبية (مثل: اللاثباتية، فرط  
 المنعكسات، الرمع العضلي)، ونادراً تآذر شبيه بداء باركنسون وشلل  
 سفلي مترقي، واحد من التظاهرات المبكرة هو التغير في الدورة  
 الطبيعية للنوم والاستيقاظ. يقسم الاعتلال الدماغ الكبدي عادة إلى  
 مراحل تبعاً لشدته (الجدول 43-5) يجب أن يوضع بالتشخيص التفريقي  
 للاعتلال الدماغ الكبدي كل من نقص سكر الدم، الورم الدموي تحت  
 الجافية، التهاب السحايا، والجرجات الدوائية المفرطة.

وربداً أظهر أنه يقلل من معدل حدوث القصور الكلوي ويحسن البقاء  
 لفترة قصيرة. يستطع إعطاء الصادات الوقائية لفترة طويلة عند  
 المرضى الذين لديهم هجمة سابقة من التهاب البريتوان الجرثومي  
 التلقائي، بينما المعالجة الوقائية قصيرة الأمد يجب أن توضع  
 بالحسبان عند مرضى التشمع والحين المقبولين بالمشفى بسبب نزف  
 هضمي علوي.

### التآذر الكبدي الكلوي

الداء الكبدي الشديد لأي سبب كان قد يختلط بشكل من أشكال  
 القصور الكلوي الوظيفي يدعى التآذر الكبدي الكلوي، وهو يحدث  
 غالباً في حال وجود خلل واضح في وظيفة الكبد التصنيعية والحين.  
 هذا التآذر يحدث عند 4٪ تقريباً من مرضى الحين الغير معاوض.  
 وبعض الدراسات أظهرت أن احتمال حدوث هذا التآذر عند المرضى  
 المقبولين بالمشفى لعلاج الحين قد يصل إلى 30-40٪ خلال سنتين.  
 بشكل وصفي. تكون الكليتان طبيعيتين من الناحية النسيجية، مع  
 إمكانية عودة الوظيفة الكلوية للحالة الطبيعية في حال عودة وظائف  
 الكبد إلى الحالة الطبيعية. تصوير الأوعية أظهر وجود تقبض أوعية  
 قشرية شديد، وهو يعود إلى الحالة الطبيعية عند زرع هذه الكلى عند  
 شخص غير مصاب بالتشمع. خلل الوظيفة الكلوية يتصف بانخفاض  
 معدل الترشيح الكبدي، شح بول، نقص صوديوم البول (>10 ميلي  
 مكافئ/ل)، رسابة بولية طبيعية، والأزوتيميا، غالباً مع ارتفاع البولة  
 بالدم بشكل غير متناسب مع الكرياتينين. لقد تم وصف نوعين من هذا  
 التآذر. النوع الأول يتصف بحدوث ترقي سريع للقصور الكلوي خلال  
 أسبوعين ويترافق مع إنذار سيئ. أما في النوع الثاني فإن خلل الوظيفة  
 الكلوية يحدث بشكل بطيء، ويترافق مع إنذار أفضل. نقص الوظيفة  
 الكلوية غالباً ما يتلو واحداً من الأحداث الثلاثة التالية عند مريض  
 التشمع والحين: الخمج، المحاولات العنيفة لإنقاذ الحين بواسطة  
 المدرات، أو بزل كميات كبيرة من الحين.

التآذر الكبدي الكلوي عادة ما يكون مترقياً ومميتاً، مع معدل  
 وفيات يصل إلى 95٪. ويجب أن يشخص فقط بعد استنزاف حجم  
 المصل (وهو سبب شائع للأزوتيميا القابلة للعكس، ما قبل الكلوية عند  
 مرضى التشمع، خاصة عند استخدام المدرات) ونفي الأشكال الأخرى  
 للأذية الكلوية الحادة.

معاملات الفازوبريسين مثل أورينبريسين والتحويلة البابية  
 الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي ذكر أنها تحافظ على أو تحسن  
 الوظيفة الكلوية، ولكن في الوقت الحاضر أصبح زرع الكبد المعالجة  
 المقبولة للتآذر الكبدي الكلوي.

### اعتلال الدماغ الكبدي

اعتلال الدماغ الكبدي (يدعى أيضاً السبات الكبدي، أو اعتلال الدماغ  
 البابي الجهازية) هو تآذر مركب عصبي نفسي قد يكون اختلاطاً لداء  
 الكبدي المتقدم و/أو التشكل المفرط للروافد البابية الجهازية  
 (التحويلات). لقد تم تمييز نوعين رئيسيين لاعتلال الدماغ الكبدي  
 وهما: الحاد والمزمن.

اعتلال الدماغ الكبدي الحاد يحدث عادة في حالات القصور  
 الكبدي الخاطف، الوذمة الدماغية تلعب دوراً أكثر أهمية في هذه

الجدول 43-5: مراحل الاعتلال الدماغ الكبدي

| المرحلة* | التظاهرات السريرية   |
|----------|--|
| I        | الخمول<br>التأمل<br>اضطراب نظم النوم<br>بطء التفكير<br>تأذي القدرة الحسابية<br>تأذي القدرة على الكتابة باليد |
| II       | الوسن<br>النعاس<br>عدم التوجه<br>اللاثباتية  |
| III      | الدهول   |
| IV       | منعكسات مفرطة الفعالية، استجابة أحمصية بسيطة<br>السبات (الاستجابة للمنبهات المؤلمة فقط)                      |

\* المرحلة I من اعتلال الدماغ تستخدم لوصف التآذر تحت السريري في وظيفة الشخير

## المعالجة

إلى انتقال الأكسجين من الأسناخ إلى الجريان المركزي لكريات الدم الحمراء في الشعيرات الدموية. وينجم عن ذلك تحويلة وظيفية داخل الرئة من الأيمن للأيسر تتحسن عند إعطاء الأكسجين 100%. التظاهرات السريرية تتراوح ما بين اضطرابات تحت سريرية في تبادل الغاز إلى نقص أكسجة واضح يؤدي إلى ضيق النفس أثناء الراحة. المرضى غالباً ما يحتاجون دعم بالأكسجين ولديهم تحدد واضح في نشاطاتهم المتعلقة بالفعاليات اليومية المعتادة. لا توجد معالجة دوائية مثبتة حتى الآن. وكما في التآذر الكبدى الكلوي. فإن التآذر الكبدى الرئوي هو اضطراب وظيفي يتراجع عند معظم المرضى بعد إجراء زرع كبد.

## سرطان الخلايا الكبدية

إن سرطان الخلايا الكبدية وعلاقته مع التشمع تم مناقشته في الفصل 44.

## زرع الكبد

يعتبر زرع الكبد من الإجراءات عالية النجاح عند المرضى المصابين بأمراض الكبد المتقدمة، وغير القابلة للعلاج. التقدم الحاصل في التقنيات الجراحية والعناية الداعمة. استخدام السيكلوسبورين والتاكروليموس لتثبيط المناعة. والاختيار الدقيق للمرضى. كلها أدت إلى النتائج الممتازة لزرع الكبد. حوالي 70-80% من المرضى المجرى لهم زرع كبد يعيشون على الأقل 3 سنوات. عادة مع نوعية جيدة للحياة. أشيع استطببات زرع الكبد في الولايات المتحدة هو الداء الكبدى المزمن الناجم عن الإلتان بالتهاب الكبد الفيروسي C. من أمراض الكبد الأخرى التي تستدعي إجراء زرع كبد نذكر التشمع الكبدى بسبب الداء الكبدى الكحولي. التهاب الكبد المناعي الذاتى. التشمع الصفراوي البدئي. والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. المرضى المصابين بالتهاب الكبد B مؤهلين لإجراء زرع كبد إذا كان بالإمكان إعطائهم الفلوبيولين المناعي لالتهاب الكبد B أو مماثلات النيوكليوزيد (مثل: لاميفودين Lamivudine) لتساعد في الوقاية من النكس. تم الحصول على نتائج ممتازة أيضاً عند المرضى المختارين المصابين بقصور كبدي خاطف (أنظر الفصل 42). زرع الكبد في الأمراض الكبدية الصفراوية الخبيثة أقل نجاحاً بسبب نكس المرض في الكبد المزروع.

توقيت زرع الكبد يواجه تحدياً خاصاً بسبب قلة توافر المتبرعين بالأعضاء. يتم حالياً تقييم الأجهزة الداعمة للكبد بشكل مؤقت ريثما يتوافر المتبرع المناسب. في الوقت الحالي: الشبكة المتحدة لتبادل الأعضاء قبلت نظام داء الكبد في المراحل الأخيرة (MELD) لتقرير توزيع الأعضاء. هذا النظام يتكون من نمط إنذاري يتوقع معدل الوفيات تبعاً لعدد من المتغيرات السريرية والمخبرية المختارة. لذلك يعطى الأفضلية عند توافر الأعضاء. للمرضى المصابين بداء في المراحل المتقدمة والذين يتوقع معدل وفيات عالي لديهم.

معالجة الاعتلال الدماغى الكبدى تقوم على معرفة ومعالجة العوامل المؤهبة. الحظر قصير الأمد للحمية البروتينية، الإقلال من وإزالة الركائز لتشكيل المركبات النيتروجينية. ومنع انتشار الأمونيا من الأمعاء. الجدول 43-6 يلخص عدداً من العوامل الهامة والتي قد تساهم أو تفاقم بشدة الاعتلال الدماغى الكبدى عند مرضى الداء الكبدى الشديد. النزف المعدي المعوي وزيادة تناول البروتين قد يقدمان ركائز متزايدة من أجل التشكيل الجرثومي أو الاستقلابي لمركبات النيتروجين والتي تحدث الاعتلال الدماغى. المرضى المؤهين لحدوث الاعتلال الدماغى الكبدى لديهم حساسية متزايدة للأدوية التي تثبط الجهاز العصبى المركزى. واستخدام هذه الأدوية يجب اجتنابه عند هؤلاء المرضى. حظر البروتينات يمكن اللجوء إليه عند مرضى الاعتلال الدماغى الشديد، ولكن الحظر طويل الأمد يترافق مع سوء تغذية شديد. المعالجة بالمستحضرات الحاوية على الحموض الأمينية متفرعة السلسلة أظهرت أنها غير مفيدة في تحسين الاعتلال الدماغى أو معدل الوفيات. الإنقاص والإقلال من ركائز المركبات النيتروجينية يمكن أن يتحقق بواسطة إعطاء الرحضات واستخدام الصادات الحيوية التي تقلل من الجراثيم الكولونية (مثل: النيومايسين والميترونيدازول). السكريات الثائية غير الممتصة (مثل: اللاكتولوز) تتخمر إلى حموض عضوية بواسطة الجراثيم الكولونية. مما يقلل من PH البراز واحتباس الأمونيا في الكولون. وبالتالي يمنع انتشارها.

## التآذر الكبدى الرئوي

التآذر الكبدى الرئوي هو من الحالات المرضية التي ازداد تشخيصها حالياً (عند 10-15% من مرضى التشمع) ويتصف بوجود اضطرابات في الأكسجة الشريانية عند مرضى الداء الكبدى المزمن و/أو فرط توتر وريد الباب. الفيزيولوجية المرضية لهذا التآذر تشمل التوسع الوعائى داخل الرئة مع غياب التخرب في البنية المعمارية. يتم تحري التوسعات الوعائية داخل الرئة بواسطة إيكو القلب المتباين، والذي يظهر رؤية متأخرة للفقاعات الصغيرة في حجرات القلب الأيسر. التوسع الوعائى يؤدي

## الجدول 43-6. الاعتلال الدماغى الكبدى العوامل المؤهبة

- النزف المعدي المعوي.
- زيادة البروتين في الحمية.
- الإمساك.
- الإنسلاخ.
- الأدوية المثبطة للجهاز العصبى المركزى (البثروبينازيبين، الأيبونات).
- مصلحات الاكسجين ثلاثية الحلقة.
- تدهور الوظيفة الكبدية.
- نقص بوتاسيوم الدم غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.
- الأوتيميا: غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.
- القلاء غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.
- نقص الحجم غالباً بسبب المعالجة بالمدرات.

### أعمال مرتقبة في المستقبل

يجري في الوقت الحاضر العديد من الأبحاث المثيرة للاهتمام والتي قد تؤثر على العناية بمرضى التشمع. وهذا يتضمن:

- حدوث تطور في المعالجة الفعالة المضادة للتليف.
- استخدام الوسائل غير الباضعة لتحديد توتر وريد الباب واستخدامها لتوجيه المعالجة الدوائية و/أو التنظيرية لدوالي المري والمعدة.
- التحسن المستمر في التقنيات الجراحية لزراعة الكبد، متضمناً الزرع من متبرعين الأقارب الأحياء.
- التركيز المتزايد على الوقاية من تطورات واختلاطات التهاب الكبد المزمن، بما في ذلك تثقيف المريض، اللقاحات، الحماية المناسبة، والمسح بحثاً عن الدوالي وسرطانة الخلايا الكبدية.

# أمراض الكبد التنشؤية، الارتشاحية، والوعائية



تشاهد الأورام الغدية Adenomas بشكل سائد عند النساء في سن الإنجاب، وتترافق مع استخدام مانعات الحمل الفموية الحاوية على الاستروجين، وقد يزداد حجمها أثناء الحمل. عند الرجال، حدوث هذه الأورام الغدية يترافق بشكل وثيق مع استخدام الستيروئيدات البنائية. وهي عادة ما تكشف بالصدفة، ولكن المرضى قد يكون لديهم علامات أو أعراض كتلة بالبطن والتي يمكن أن تتزف بشكل تلقائي أثناء الحمل أو الحيض أو ما بعد الضهي، مما يؤدي لحدوث الصدمة ويستدعي إجراء استئصال جراحي. تتكون الأورام الغدية من خلايا كبدية طبيعية بدون مسارات بابية وخلايا كوففر. يتم التشخيص عند رؤية بقعة باردة أثناء إجراء الومضان باستخدام التكنيتيوم 99m بالكبريت الفرواني. (ناجمة عن غياب خلايا كوففر)، أو عند رؤية آفة وعائية أثناء تصوير الأوعية. المظهر الذي يبدو أثناء التصوير بالإيكو، الطبقي المحوري، والمرنان يكون غير نوعي، ولكن من الصفات المميزة هي وجود محفظة محددة بشكل واضح. تدبير الأورام الغدية اللاعرضية لا يزال موضع اختلاف، مع ذلك، وبسبب احتمال حدوث التمزق والتحول للخبيث، فإنه قد يجري استئصال انتقائي قطعي للكبد. يمكن اللجوء لفترة من المراقبة في حال كان بالإمكان إيقاف مانعات الحمل الفموية وتمت المتابعة الدورية بالتصوير لمراقبة تراجع هذا الورم الغدي.

## سرطانة الخلية الكبدية

تعتبر سرطانة الخلية الكبدية من السرطانات النادرة في الولايات المتحدة لأنها تشكل أقل من 2.5٪ من مجمل الخباثات التي تصيب الأمريكيين. الدراسات الوبائية الحديثة، أظهرت وجود زيادة نسبية بمقدار 71٪ في معدل الحدوث المتعلق بالعمر لهذه الخباثات خلال الـ 20 سنة الماضية. في بعض المناطق من العالم مثل أجزاء من أفريقيا، الصين، اليابان، وجنوب شرق آسيا تعتبر هذه السرطانات من أشيع الخباثات وتعد من الأسباب الهامة لحدوث الوفيات، خاصة عند الرجال ذوي الأعمار المتوسطة. سرطانة الخلية الكبدية غالباً ما تنشأ في الكبد المصاب بالتشمع وتترافق بشكل وثيق مع التهاب الكبد المزمن بالفيروس B أو C. إن DNA فيروس التهاب الكبد B وجد أنه يندمج مع جين genome خلايا المضيف، وهناك يقوم بتعطيل المورثات الكابحة للورم و/أو تنشيط المورثات الورمية oncogenes. إن ظهور لقاح التهاب الكبد B وانتشاره الواسع بدأ في الإقلال من معدل حدوث هذا المرض. وعلى الرغم من أن التهاب الكبد C تم التعرف عليه بشكل جيد إلا أن عوامل الخطورة لحدوث سرطان الخلية الكبدية، والآلية الفيزيولوجية المرضية الحقيقية لحدوث الورم لا تزال

هذا الفصل سوف نقدم مراجعة موجزة لتشنؤات الكبد والخراجات الكبدية. يليها مناقشة مختصرة للمقاربات التشخيصية لهذه الآفات. ثم سنقوم بوصف الآفات الارتشاحية والوعائية للكبد مثل الحبيبومات وتآذر بود-كباري.

## التشنؤات الكبدية

يمكن تقسيم التشنؤات الكبدية إلى ثلاثة مجموعات: (1) التشنؤات السليمة. (2) سرطانة الخلية الكبدية، (3) النقائل الورمية للكبد.

### التشنؤات السليمة

الآفات التشنؤية السليمة تتضمن الأورام الوعائية، الأورام الغدية للخلايا الكبدية، فرط التسج للعقيدات التجديدية، فرط التسج العقيدي البؤري، وأورام اللحمية المتوسطة (نادرة) (مثل: الأورام الليفية، الشحمية، العضلية الملساء).

تعتبر الأورام الوعائية الدموية أشيع تشنؤات اللحمية المتوسطة في الكبد، ومعدل انتشارها عند عموم السكان يبلغ 2-5٪. عادة ما تكشف بالصدفة وعلى الأغلب تكون مفردة وتتوضع في الفص الأيمن للكبد. الآفات الكبيرة قد تحدث أما في المراق الأيمن (بشكل وصفي الأكبر من 5سم) وذلك بسبب حدوث النزف داخل الورم والتخثر. في بعض الحالات النادرة، يحدث انصباب دموي حاد عضوي إلى البريتوان. التشخيص يتم بسهولة عند مشاهدة آفات عالية الصدى أثناء التصوير بالإيكو تتماشى مع الآفات التي تتعزز بالمحيط والتي في الواقع تمتلئ بشكل تام أثناء التصوير المقطعي المحوسب الحركي، التصوير بالمرنان يظهر إشارة عالية الكثافة عند الصور بالزمن الثاني T2 (الاختبار الأكثر حساسية)، أو عند إجراء الومضان باستخدام كريات الدم الحمراء الموسومة بالتكنيتيوم 99m (الاختبار الأكثر نوعية) حيث يظهر احتباس المادة نظيرة المشعة ضمن الورم. المعالجة عادة غير ضرورية للآفات الأصغر من 5سم. في الآفات الأكبر حجماً المراقبة للصيقة و/أو الاستئصال الانتقائي هما الخيار العلاجي. الآفات العرضية قد يتم معالجتها بالتصميم، الفصع enucleation، الاستئصال، وفي الحالات الشديدة الزرع (آفات كبيرة غير قابلة للاستئصال أو آفات متعددة).

الجدول 44-2. صفات سرطان الخلايا الكبدية عند التصوير بالإيكو. الطبقي

المحوري. والمرنان:

الإيكو

آفة كتلية عادة ناقصة الصدى

التصوير المقطعي المحوسب الحركي

الطور الشرياني: يتميز الورم بسرعة

الطور الوريدي: زوال التعزيز بسرعة في الورم مقارنة مع البارانشيم

المجاور

المرنان

الصورة في الزمن الأول T1: ناقصة الكثافة

الصورة في الزمن الثاني T2: عالية الكثافة

بعد إعطاء الغادولينيوم: تزداد كثافة الورم

والكلفة لهذه الاستراتيجية لا تزال غير واضحة. المرضى الذين لديهم تشمع معاوض بشكل جيد قد يجرى لهم استئصال جراحي أو زرع كبد. بينما مرضى التشمع المتقدم فلا بد من التفكير بإجراء زرع كبد لديهم. الخيارات غير الجراحية تتضمن الحقن عبر الجلد للإيثانول. التصميم الكيميائي عبر الشرايين. والمعالجة الشعاعية. معظم المرضى يراجعون بدءاً واسع الانتشار. متعدد البؤر غالباً ومتوسط الحياة منذ وضع التشخيص لا يتجاوز 6 أشهر.

الخبثات الكبدية الخلوية البدنية الأخرى تتضمن سرطان الطرقي الصفراوية. الفرغ الوعائي (له علاقة بالتعرض لكلور الفينيل، الزرنيخ، الثور وتراست) الورم الأرومي الكبدى Hepatoblastoma (أشيع الأورام الكبدية عند الأطفال) والسرطانة الغدية الكيسية.

### النقائل الورمية إلى الكبد

تشكل النقائل الورمية إلى الكبد معظم الكتل الكبدية في الولايات المتحدة وهي حسب الشيوع بالترتيب التافصي تشأ من الرئة. الكولون، البنكرياس، الثدي، المعدة، مكان بدني مجهول، المبيض، الموثة، والمرارة.

### خراجات الكبد

تعتبر خراجات الكبد القيحية والزحارية من الآفات الكتلية الهامة بالكبد. وعلى عكس التشنؤات الكبدية. تتظاهر الخراجات غالباً على شكل مرض حموي fibrile حاد مترافق مع ألم في المراق الأيمن. يمكن تحديد مكان الآفة بواسطة الومضان بالنظائر المشعة. الإيكو. أو الطبقي المحوري. التظاهرات السريرية، التشخيص، والمعالجة لهذه الآفات تم مناقشتها في الفصل 101.

### المقاربة التشخيصية لآفات الكبد

التظاهرات السريرية للمريض ووجود عوامل الخطورة النوعية والأمراض المرافقة تساعد في توجيه المقاربة التشخيصية للكتلة الكبدية. بشكل عام، يعتبر التصوير بالإيكو أول الاستقصاءات التي تطلب

غير مفهومة بشكل جيد. إن خطورة حدوث سرطان الخلايا الكبدية تكون منخفضة في التشمع الصفراوي البدئي وداء ويلسون، ومتوسطة في التشمع الناجم عن إدمان الكحول، ومرتفعة في داء الصباغ الدموي. عوامل الخطورة الأخرى لحدوث سرطان الخلايا الكبدية والتظاهرات السريرية لهذا المرض تم تلخيصهم في الجدول 44-1. تقنيات التصوير المستخدمة حالياً لتحري سرطان الخلايا الكبدية والمظاهر الأكثر شيوعاً لهذا الورم تم تلخيصها في الجدول 44-2. قد يكون من الضروري الحصول على عينات نسيجية من أجل تأكيد التشخيص في بعض الحالات، ولكنه قد يكون غير ضروري في حال وجود الخصائص المميزة السريرية والشعاعية والمترافقة مع ارتفاع في قيم  $\alpha$  فيتوبروتين في المصل. تشخيص الأورام الصغيرة، القابلة للعلاج، ممكن بواسطة برامج المسح المكثفة والتي تستدعي إجراء دراسات تصويرية وعبارة مستوى  $\alpha$  فيتوبروتين بالمصل، على الرغم من أن النتائج طويلة الأمد.

### الجدول 44-1. سرطانة الخلايا الكبدية

معدل الحدوث

من 1-7 لكل 100.000 إلى أكثر من 100 لكل 100.000 في مناطق الخطورة العالية

الجنس

رجحان للذكور بنسبة 1:4 إلى 1:8

المرافقات

الإنتان بالتهاب الكبد الفيروسي B المزمن

الإنتان بالتهاب الكبد الفيروسي C المزمن

الصباغ الدموي (مع التشمع)

التشمع (الكهولي، خفي المنشأ)

تناول الأflatوكسين

عوز،  $\alpha$  أنتي تريمين

إعطاء الأندروجينات

التظاهرات السريرية الشائعة

الألم البطني

كتلة بالبطن

نقص الوزن

تدهور وظيفة الكبد

التظاهرات غير المعتادة

الحبن المدمى

الصمات الورمية (الرئة)

اليرقان

انسداد الوريد الكبدى أو البابي

تأثيرات استقلابية

كثرة الحمر

فرط كلس الدم

فرط كولسترول الدم

نقص سكر الدم

التثدي

الاستثنائات

البورفيريا المكتسبة

الموجودات السريرية/المخبرية

لفظ bruise كبدى أو احتكاك Friction rub

علاز  $\alpha$  فيتوبروتين بالمصل <400 نانوغرام/مل.

الجدول 44-3 . الأمراض المترافقة مع حبيبومات كبدية

|  |
|--|
| • الأخماج  |
| الجرثومية، اللتوتيات                                     |
| الخمج بالسل والمقطرات غير النموذجية                      |
| التولاريميا  |
| داء البروسيلات   |
| الجدام   |
| الزهري   |
| داء ويل  |
| داء اليلستريا  |
| الفيروسات  |
| كثرة الوحيدات الخمجية                                    |
| الإنتان بالحمة مضخمة الخلايا                             |
| الريكيتسيا   |
| حمى Q  |
| الفضول   |
| القطار الكرواني  |
| داء النوسجات   |
| داء المستخفيات   |
| داء الشعيات  |
| داء الرشاشيات  |
| داء التوكارديا   |
| الطفيليات  |
| داء المنشقات   |
| متفرع الخمية   |
| داء السهميات   |
| الإسكاريس  |
| داء المقوسات   |
| الزحار   |
| • الاضطرابات الكبدية الصفراوية                           |
| التشمع الصفراوي البدني                                   |
| التهاب الكبد الحبيبومي                                   |
| المجازة الصامتة الدقاقة                                  |
| • الاضطرابات الجهازية                                    |
| الغرناوية (الماركونيد)                                   |
| الورام الحبيبي لويغفر                                    |
| أمراض الأمعاء الالتهابية                                 |
| داء هودجكن   |
| المقوما  |
| • الأدوية/السموم   |
| البريلليوم   |
| المواد الأجنبية المحقونة (مثل: النشا، السيليكون، التالك) |
| الفينيل بوتازون  |
| α- ميثيل دوبا  |
| البروكاين أميد   |
| ألوپورينول   |
| القينيوتين   |
| التتروفورانتونين   |
| الهيدراالازين  |

للمريض لأنه غير مكلف. غير باضع. ومفيد في التفريق ما بين الأورام الكيسية والصلبة. في حال تشخيص وجود ورم صلب فإنه يصبح من الضروري إجراء استقصاءات إضافية مثل التصوير الطبقي المحوري، المرنان. ومضان كريات الدم الحمراء أو تصوير الأوعية لأن هذه الدراسات قد تظهر الملامح المميزة للأورام الوعائية. الأورام الغدية. و/أو سرطان الخلية الكبدية. غالباً ما تكون هذه الاختبارات غير مشخصة ويستدعي الأمر الحصول على عينات نسيجية من أجل الدراسة وتأكيد التشخيص. هذه العينات يمكن أن يتم الحصول عليها بواسطة الخزعة عبر الجلد بتوجيه الإيكو أو الطبقي المحوري أو آشاء تنظير البطن.

## الأمراض الارتشاحية في الكبد

### أمراض الكبد الحبيبومية

الحبيبومات الكبدية شائعة، وتشاهد في 2-10% من الخزعات المأخوذة من الكبد. غالباً بالتزامن مع ارتفاع قيم الفوسفاتاز القلوية بالمصل. مع ذلك، نادراً ما تعتبر من الموجودات النوعية ولقد ذكر أنها تترافق مع العديد من الأمراض الجهازية والخمجية. الاضطرابات الكبدية الصفراوية، الأدوية، والسموم. بعضها تم تعدادها في الجدول 44-3. وعلى الرغم من أن الحبيبومات تعتبر موجودات غير نوعية، فإنه في بعض الأحيان يمكن مشاهدة بعض الصفات النوعية، مثل العصيات المقاومة للحمض في السل بويضات في داء المنشق المنشقات (البلهارسيا) يرقات في داء السهميات، وحبيبات مزدوجة الكسر في حبيبومات النشاء، التالك، أو السيليكون. التشخيص التفريقي للحبيبومات الكبدية هو واحد من أكثر المواضيع انتشاراً في الطب، وخطة العمل تتطلب اهتماماً دقيقاً بتفاصيل القصة، الفحص السريري، والفحوص المخبرية. في الحقيقة، 10-20% من المرضى لا يعرف لديهم سبب واضح لتشكل الحبيبومات بالرغم من الاستقصاءات الموسعة. مجموعة من هؤلاء المرضى لديهم تناذر يتكون من ارتفاع الحرارة، ضخامة كبدية، وحبيبومات كبدية، وتستجيب هذه الحالة للمعالجة بالستيروئيدات وتدعى بالداء الكبدي الحبيبومي أو التهاب الكبد الحبيبومي. هؤلاء المرضى من المحتمل أن يكونوا مصابين بالغرناوية (الساكونيد).

خزعة الكبد (والزرع، خاصة الجراثيم المقاومة للحمض) لها قيمة كبيرة في تشخيص الغرناوية. السل الدخني. وداء النوسجات المنتشرة. لأن كل هؤلاء المرضى المصابين بهذه الاضطرابات لديهم بالحقيقة حبيبومات كبدية، الحبيبومات المميزة تشاهد عند العديد من المرضى المصابين بالتشمع الصفراوي البدني. وقد تكون الحبيبومات المفتاح الأول لتشخيص داء هودجكن.

### الأمراض الارتشاحية الأخرى

في بعض الأحيان قد تتظاهر النقائل والأخماج على شكل آفات ارتشاحية بدلاً من آفات كتلية. وبشكل أقل شيوعاً أمراض مثل الداء النشواني الجهازية. أمراض خزن الفليكوجين. اللفوما. تناذر فرط الحمضات. تناذر كثرة اللمفاويات المرتشحة المنتشرة. داء النوسجات. الحبيبومات الصفراوية. الأورام الكاذبة الالتهابية.

## الأمراض الوعائية للكبد

اضطرابات الأوعية الكبدية غير شائعة وتتضمن خثار وريد الباب، خثار الوريد الكبدي (تآذر بود - كياري) والداء الانسدادي للأوردة. المريض المصاب عادة ما يراجع بفرط توتر وريد الباب مع أو بدون خلل مرافق في وظيفة الكبد.

الخثار الوريدي البابي قد يحدث بعد رضوض البطن، إنتان الوريد السري والخراجات عند حديث الولادة، والأمراض الالتهابية (مثل: التهاب البنكرياس) أو بالتزامن مع التشمع أو حالة فرط التخثر. في معظم الحالات، خاصة عند الأطفال، يكون السبب غير معروف. هذا المرض يؤدي لحدوث تظاهرات فرط توتر وريد الباب (انظر الفصل 43) مع ذلك، البنية النسيجية للكبد تكون طبيعية عادة. يتم وضع التشخيص بواسطة تصوير الأوعية. ولكن الإيكو دوبلر قد يكشف وجود خثرة مولدة للصدى، دوران رادف بالقرب من باب الكبد وضخامة طحال. في حالات خثار وريد الباب طويلة الأمد تتشكل قنوات وريدية ملتوية ضمن الخثرة مما يؤدي لحدوث الشكل الكهفي. يمكن محاولة إجراء حل للخثرة في حال خثار وريد الباب الحاد. وعلى الرغم من عدم الاتفاق، فإنه يمكن إعطاء معالجة مضادة للتخثر لفترة طويلة عند مرضى الخثار المزمن التالي لحالة فرط القابلية للتخثر. النزف الدوالي يتم تدبيره بواسطة الإجراءات التنظيرية. المعالجة الوقائية بحاصرات  $\beta$  للوقاية من نزف الدوالي قد تنقص من الالتهاب البابي، ولها القدرة على نشر الخثرات وهي بشكل عام غير موصى باستخدامها: في حال فشل المعالجة التنظيرية، التدبير الجراحي بإجراء تحويلات بابية جهازية قد يكون هو الحل، ولكنه إجراء صعب غالباً بسبب عدم وجود أوعية سالكة مناسبة.

تآذر بود - كياري يترافق مع مرض دموي (مثل: كثرة الحمر الحقيقية، البيلة الخضابية الليلية الإنتيابية، الاضطرابات التكاثرية النوقية)، الأورام، الحمل، استخدام مانعات الحمل الفموية، حالات فرط قابلية التخثر الأخرى، الرضوض البطنية، الوراثة الخلقية في الوريد الأجوف. المرض قد يتظاهر بشكل حاد كآلم في الربع العلوي الأيمن للبطن، ضخامة كبدية، والحن. بينما الشكل المزمن يتظاهر بفرط توتر وريد الباب. الإيكو دوبلر قد يظهر وجود نقص أو غياب لجريان الدم في الوريد الكبدي، وأثناء تصوير الأوعية يتظاهر على شكل عدم المقدرة على قنطرة أو إظهار الأوردة الكبدية. تصوير الأوردة يظهر نمط مميز يدعى الوتر العنكبوتية وذلك بسبب الأوعية الرافدة، وقد يبدو الوريد الأجوف السفلي مضغوطاً بسبب الضخامة الكبدية أو زيادة حجم الفص المذنب. خزعة الكبد، تظهر وجود تنخر في مراكز الفصيصات. وعلى الرغم من أن ارتفاع البيلروبين والترانس أميناز في المصل قد يكون معتدلاً، فإن وظيفة الكبد غالباً ما تكون سيئة ومعدل الوفاة يصل إلى 40-90%. حل الخثرات التي يليها معالجة مضادة

للتخثر قد تكون مفيدة عند المرضى المختارين (المرضى الذين يراجعون بشكل باكر بعد ظهور الأعراض). مع ذلك فإن التحويل البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي، والتحويل البابية الجهازية الجانبية والمجراة لتخفيف الاحتقان الكبدي، قد تحسن من البقاء، وكذلك فإن زرع الكبد قد يكون شافياً.

الداء الانسدادي للأوردة يتصف باليرقان، ضخامة كبدية مؤلمة، واحتباس السوائل والذي يحدث بعد المعالجة المنقصة للخلايا قبل إجراء زرع لنقي العظم أو كنتيجة للأدوية والمستحضرات العشبية (مثل: الأزابيرين، قلويدات البيروليزيدين). التشخيص يتم بواسطة خزعة الكبد. التظاهرات السريرية قد تكون مترقية بسرعة وقد تؤدي للوفاة عند 20-25% من المرضى. لقد تمت محاولة العلاج بالهيبارين، منشط البلازمينوجين النسيجي، مضاد الثرومبين III، الديفيبروتيد، والفولاتامين مع فيتامين E، على الرغم من أن فعاليتها لم تثبت بشكل واضح.

### أمراض مرتبطة في المستقبل

- الأبحاث الجارية في الوقت الحاضر لتحسين كشف ومعالجة أورام الكبد، تتضمن:
  - الوقاية من سرطان الخلايا الكبدية عبر معالجة نوعية تهدف للوقاية من الداء الكبدي البني (مثل: لقاح التهاب الكبد B) والتطبيق الباكر للمعالجة النوعية بقصد الوقاية من تدهور الداء الكبدي (مثل: المعالجة المضادة للفيروسات).
  - التطور الحاصل في فهم إمراضية سرطان الخلايا الكبدية والتطور الحاصل في الحيارات العلاجية النشطة.
  - التطور في تقنيات التصوير واستخدام المواد الظليلة الحديثة لتحسين كشف الخبايا الكبدية.
  - تنفيذ استراتيجيات مسع غير مكلفة من أجل سرطان الخلايا الكبدية.



# اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية

بليون دولار أمريكي. الحصيات الصفراوية لها نوعين: (1) الكوليستيرولية، (75٪) و(2) الصبائية (25٪). والأخيرة تتكون من كالسيوم بيلروبينات وغيرها من أملاح الكالسيوم. عوامل الخطورة للتحصي الصفراوي تم ذكرها في الجدول 45-1.

## إمراضية التحصي الصفراوي

العوامل الثلاثة الرئيسية المؤدية لتشكل الحصيات الصفراوية الكوليستيرولية هي حالة فرط الإشباع الكوليستيرولي في الصفراء، التوي nucleation، ونقص حركية المرارة. يعتبر الكبد العضو الأكثر أهمية في تنظيم تخزين الكوليستيرول الكلي في الجسم. عندما يفرز الكوليستيرول يكون غير ذواب بالماء، يتم تذويبه في الصفراء عن طريق تشكيل مذيلات micelles مع الحموض الصفراوية والفسفوليبيدات. عند معظم الأشخاص، الذين لا يتشكل لديهم حصيات، يوجد كمية أكبر من الكوليستيرول في الصفراء يمكن الحفاظ عليها في محلول مستقر (الصفراء مفرطة الإشباع) (الشكل 45-2). وعندما تصبح الصفراء أكثر إفراطاً بالإشباع يحدث تكسّر للجزيئات الكوليستيرولية المجهرية إلى حويصلات متلازمة والتي تتبلور (التوي nucleation). الترسيب التدريجي لطبقات إضافية من الكوليستيرول يؤدي لظهور الحصيات العيانية. العوامل التي تؤثر على التوي nucleation تتضمن: زمن العبور الصفراوي، تقلصات المرارة، محتويات الصفراء (تراكم الكوليستيرول، الفوسفوليبيدات، والأملاح الصفراوية) ووجود الجراثيم، المخاطين، والفليكوبروتين (والتي تعمل كبؤرة مرضية تحرض تشكل بلورات الكوليستيرول)، التأثيرات المتبادلة ما بين العوامل المؤهبة والمضادة للتوي في المرارة قد تقرر هل ستشكل أم لا الحصيات الكوليستيرولية الصفراوية من الصفراء مفرطة الإشباع. الطين المراري هو خليط مفرط التركيز من الحموض الصفراوية، البيلروبين، الكوليستيرول، المخاط، والبروتين. والذي يظهر درجات متفاوتة من السيولة ويميل ليعجل في إحداث الأشكال نصف الصلبة أو الصلبة.

الفيزيولوجية المرضية للحصيات الصبائية لا تزال غير مفهومة بشكل جيد، مع ذلك، زيادة إنتاج البيلروبين (حالة الانحلال الدموي) زيادة  $Ca^{2+}$  والبليروبونات الصفراوية، التشمع، والجراثيم الفاكهة للبيلروبين المرتبط إلى شكل أقل ذوباناً كلها تترافق مع تشكل الحصيات الصبائية.

العديد من العوامل المعروفة المؤهبة للتحصي الصفراوي والطين المراري يمكن فهمها في عبارات نظام الفيزيولوجية المرضية المذكورة أعلاه:

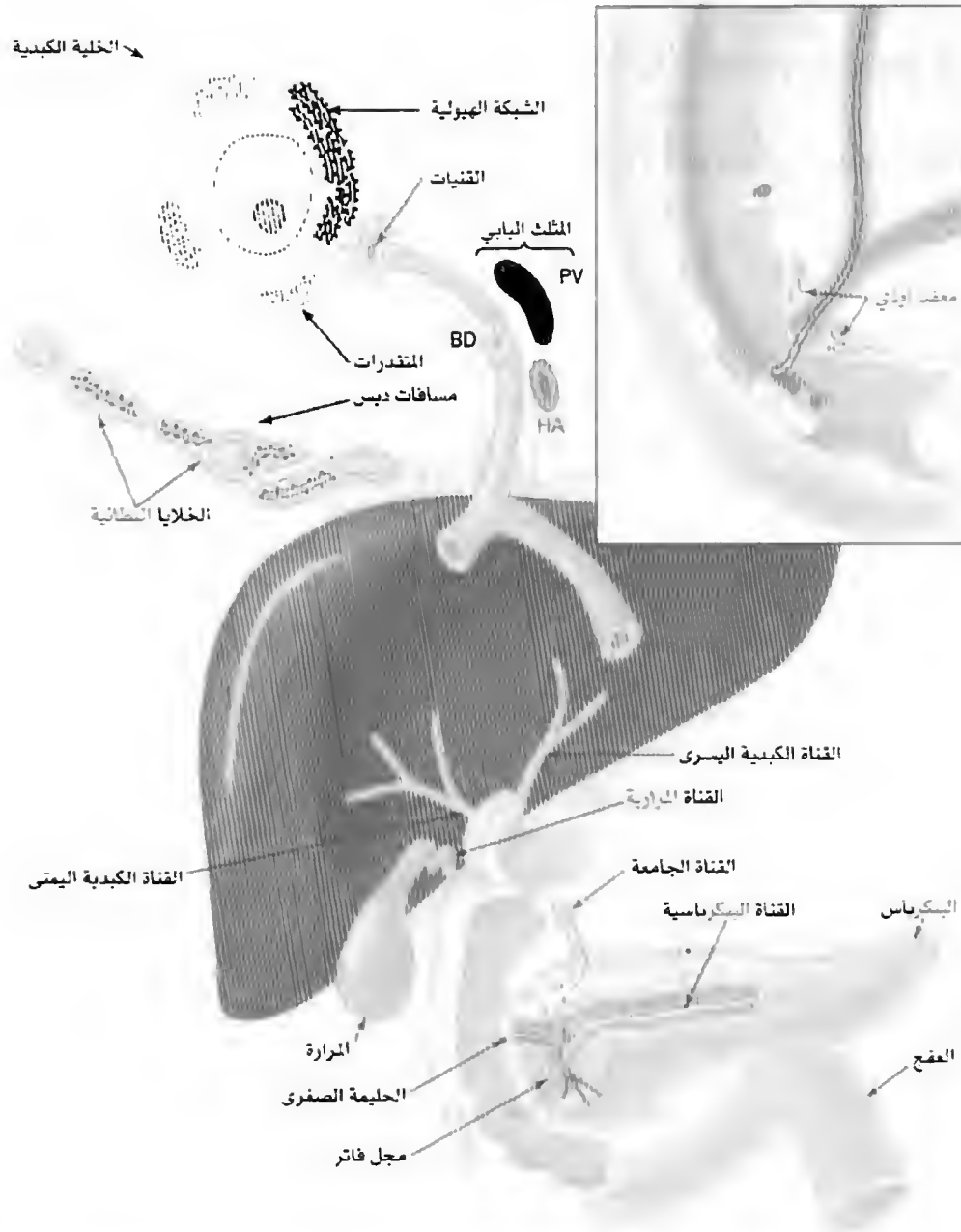
الطول الرئيسي للطرق الصفراوية والمرارة هو نقل الصفراء إلى الأمعاء، وهذه الصفراء بدورها أساسية من أجل هضم الدهون. أمراض المرارة والطرق الصفراوية تعتبر أكثر أنواع البلاء شيوعاً في الجنس البشري. في هذا الفصل سنناقش اضطرابات المرارة والطرق الصفراوية الأكثر شيوعاً، مع التركيز على التحصي الصفراوي. يمكن العودة إلى الفصل 40 من أجل مناقشة مفصلة عن استقلاب البيلروبين والمقاربة التشخيصية لليرقان. وإلى الفصل 33 من أجل مراجعة التقنيات التصويرية المختلفة المستخدمة لدراسة الطرق الصفراوية.

## التشريح والفيزيولوجية الطبيعية للطرق الصفراوية

الشكل 45-1 يوضح التشريح الطبيعي للكبد والطرق الصفراوية. الكبد ينتج يومياً 500-1500 مل من الصفراء. هذه الصفراء تمر عبر القنوات الصفراوية الكبدية ومن ثم إلى القناة الجامعة، التقلص التوتري لمصرة أودي المتوضعة في منطقة مجل فاتر، أثناء الصيام يؤدي لتحويل نصف الصفراء تقريباً عبر القناة المرارية إلى المرارة، حيث يتم هناك تخزينها وتكثيفها. الكولي سيستوكينين، الذي يتحرر بعد تناول الطعام يحدث تقلص في مصصرة أودي ثم ارتخاء مما يسمح بمرور دفعات من الصفراء، الغنية بالحموض الصفراوية إلى الأمعاء. الحموض الصفراوية، وهي جزيئات منظفة تحوي كلاً من الأجزاء الذوابة بالماء والذوابة بالدهن، تقوم بنقل الفوسفوليبيدات والكوليستيرول من الكبد إلى الأمعاء، حيث يحدث هناك إفراغ بواسطة البراز للكوليستيرول (أنظر الفصل 40، الشكل 40-1). في لمعة الأمعاء تذيب الحموض الصفراوية الدهون وتحرض بدء عملية هضمها وامتصاصها. الحموض الصفراوية يتم إعادة امتصاص معظمها بشكل فعال بواسطة مخاطية الأمعاء الدقيقة. وخصوصاً في القسم النهائي من الدقاق وتعود للكبد من أجل إعادة الإفراغ وتدعى هذه العملية الدوران المعوي الكبدي.

## الحصيات الصفراوية (التحصي الصفراوي)

في الدراسات المجراة في الولايات المتحدة، أوروبا، وجنوب أمريكا وجد أن حوالي 10-15٪ من البالغين لديهم حصيات صفراوية. في الولايات المتحدة، أمراض الحصيات الصفراوية تؤدي إلى إجراء أكثر من 500.000 عملية استئصال مرارة سنوياً، وتقدر كلفتها السنوية بـ 4.5



الشكل 45-1. التشريح والبنية النسيجية الطبيعية للكبد والطرق الصفراوية. المواد المخصصة للاستقلاب أو الإفراغ بواسطة الكبد (مثل البيلروبين غير المرتبط) تدخل إلى السرير الجيبياني وتعبير الحواجز البطانية ومسافة ديس Disse. البيلروبين غير المرتبط يتم التقاطه بواسطة الخلايا الكبدية. ثم يتم ربطه مع الفلوكورونيد ليصبح ذوباً بالماء. ثم يتم إفراغه للصفراء عبر الغشاء القنوي للخلايا الكبدية. هذه القنوات تصب في القنوات الصفراوية (BD) والتي بدورها تصب في القنوات ما بين الفصيصات (صغيرة) ثم القنوات الحاجزية (متوسطة) ثم القنوات الصفراوية داخل الكبد (كبيرة) وفي النهاية إلى الفروع الرئيسية للقناة الجامعة (CHD). المسافات البابية، أو الثلاثية البابية تتكون بشكل أساسي من الوريد البابي (PV). الشريان الكبدي (HA). وفروع القنوات الصفراوية (BD). التقلص التوتري لمصرة أودي المتوضعة في منطقة مجل فاطر أثناء الصيام يؤدي لتحويل أكثر من نصف الصفراء عبر القناة الكيسية إلى المرارة. وهناك يتم تخزين الصفراء وتكثيفها. وذلك ليتم تحريرها لاحقاً أثناء تناول الطعام. الأمراض في أي مستوى من الشجرة الصفراوية يمكن أن تؤدي إلى التهاب الصفراوي واليرقان الانسدادي. مثلاً: التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي يؤدي إلى انسداد في الأفتية الصفراوية داخل الكبد. بينما الحصيات. سرطان مجل فاطر أو التهاب البنكرياس يمكن أن تسبب انسداد بعيد في القناة الصفراوية الجامعة. أفضل طريقة لاستقصاء وتحري القناة الصفراوية هي باستخدام المنظار الباطن ذو الرؤية الجانبية لإدخال قنطرة عبر مجل فاطر. مع حقن مادة ظليلة للحصول على تصوير ظليل بالطريق الراجع للطرق الصفراوية. في حال كشف الحالة المرضية (تضييق. التهاب طرق صفراوية. حصاة). يمكن إجراء بعض التدابير العلاجية مثل سحب الحصاة. وضع سنتن. خزعة مصرة أودي لتوسيع الفوهة الخارجية للقناة الجامعة.

الجدول 45-2. التشخيص التفريقي للتحصي الصفراوي

|   |
|---|
| الداء القرصي الهضمي   |
| الداء القلبي المعدي المريئي                                     |
| تسرع الهضم غير القرصي   |
| تفاثر الأمعاء الهيجية   |
| خلل وظيفة معصرة أودي  |
| التهاب الكبد والتهاب ما حول الكبد (تأثر - جيتز - هونغ - كورتير) |
| حراشات الكبد  |
| التحصي الكلوي   |
| التهاب الحويضة والكلى   |
| الخراجات ما حول الكلية  |
| ذات الثوة   |
| احتشاء الثوة  |
| الصمة الرئوية   |
| الحناق الصدري   |
| التهاب البنكرياس  |
| تمرق حمل هاجر   |
| التهاب الزائدة  |

الجدول 45-1. عوامل الخطورة للتحصي الصفراوي

|                                       |
|---------------------------------------|
| البدانة                               |
| العمر                                 |
| البدانة                               |
| الجنس الأنثوي                         |
| نقص الوزن السريع                      |
| العرق (مثلاً: الأمريكيين الأصليين)    |
| الثانوية                              |
| استخدام مانعات الحمل الفموية          |
| الحمل                                 |
| الداء السكري                          |
| استخدام الأنسولين                     |
| الحالة الاجتماعية الاقتصادية المنخفضة |
| الأعمال التي تستدعي الجلوس الطويل     |
| التغذية الوريدية الجاهزة الكاملة      |
| انحلال الدم                           |
| الطفيليات الصفراوية (متفرغ الخصية)    |

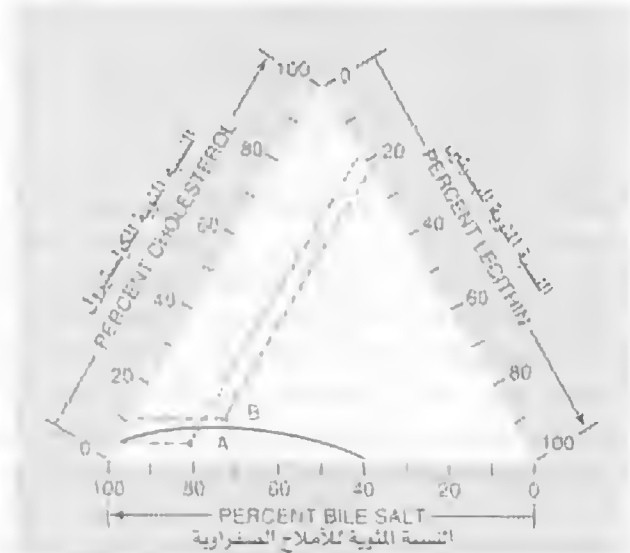
3. الركودة الصفراوية تتجم عن نقص حركية المرارة (تتجم عن الحمل، السوماتوستاتين، أو الصيام)، تضيق القناة الصفراوية، كيسة القناة الصفراوية، الطفيليات الصفراوية، والتغذية الوريدية الجاهزة.

### التظاهرات السريرية للحصيات الصفراوية

معظم الأشخاص المصابين بالحصيات الصفراوية يكونوا لا عرضيين (50-60%). حوالي ثلث المرضى يحدث لديهم قولنج صفراوي أو التهاب مرارة مزمن. و15% تحدث لديهم اختلاطات حادة. القصة الطبيعية لداء الحصيات الصفراوية تم توضيحها في الشكل 45-3. انسداد السبيل الصفراوي في أي مستوى بواسطة الحصيات أو الطين يعتبر السبب المستبطن لكل تظاهرات داء الحصيات الصفراوية. الانسداد بواسطة الحصيات يمكن أن يحدث في مستوى القناة المرارية، القناة الكبدية الرئيسية، القناة الجامعة، ومجل فاطر (انظر الشكل 45-1). الأعراض تنشأ عن تقلصات المرارة عن تقلصات المرارة أثناء الانسداد العابر للقناة المرارية بواسطة الحصيات، بينما استمرار الانسداد للقناة المرارية يؤدي إلى التهاب شديد أو خمج بالمرارة (التهاب مرارة حاد). انسداد القسم البعيد من القناة الجامعة يمكن أن يؤدي إلى الألم البطني. التهاب الطرق الصفراوية (خمج الطرق الصفراوية) أو التهاب البنكرياس (والذي ينجم عن انسداد القناة البنكرياسية). الحالات الشائعة التي يجب أن توضع بالحسبان عند التشخيص التفريقي لداء الحصيات الصفراوية تم تعدادها في الجدول 45-2.

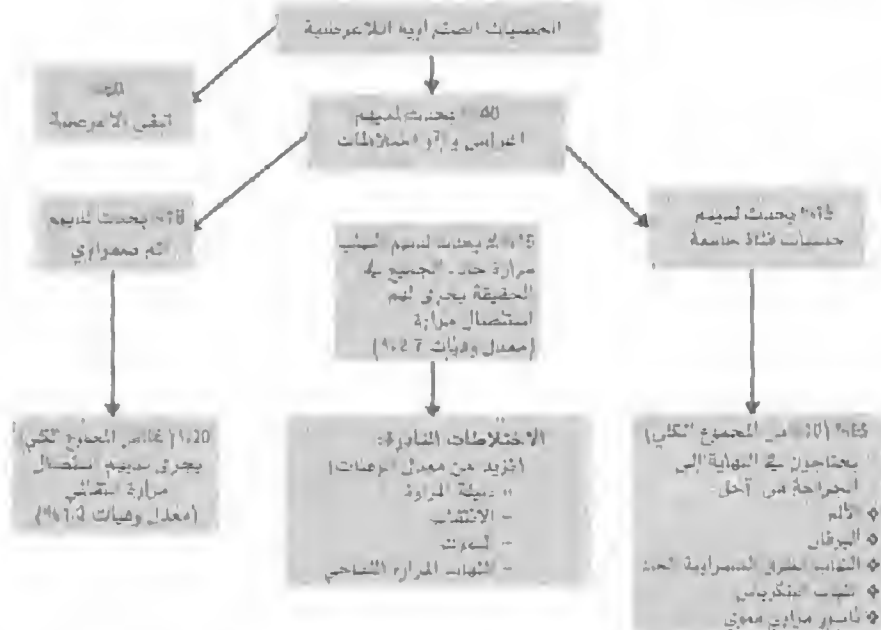
### الحصيات الصفراوية اللاعرضية

المرضى اللاعرضيين يجب أن تتم متابعتهم بشكل دوري ومحافظ. استئصال المرارة الوقائي يمكن أن يستطب عند مجموعات الخطورة العالية لحدوث الاختلاطات: (1) السكريين الذين لديهم إمراضية ومعدل وفيات مرتفعين عند حدوث التهاب المرارة الحاد.



الشكل 45-2 مخطط يحدد المخاليل المختلفة للأملاح الصفراوية. الليستين والكوليستيرول. الخط النحني يمثل الحد الفاصل لمنطقة المذيلات micellar من أجل السوائل المائية الحاوية 4-10% من المواد الصلبة. أي خليط يقع ضمن هذه المنطقة مثل A يحوي كوليستيرول في السائل. وأي خليط يقع خارج هذه المنطقة مثل B يحوي كوليستيرول مفرط كسائل مفرط الإشباع. إن النقاط A, B تمثل في الواقع المعدل الوسطي لتركيب الصفراء المرارية التي نحصل عليها من الشخص السليم والشخص المصاب بالتحصي الصفراوي بالترتيب.

1. إشباع الكوليستيرول في الصفراء يزداد بواسطة الاستروجينات. تعدد الولادات، مانعات الحمل الفموية، البدانة، فقد الوزن السريع، وأمراض الدقاق الانتهابي (والتي تنقص حوض الحموض الصفراوية).
2. التئوي يتعزز بواسطة الطفيليات الصفراوية، الأخماج الجرثومية المتكررة للسبيل الصفراوي، والصادات الحيوية مثل السفترياكسون (والذي له قابلية للتكثف والتبلور مع الكالسيوم ضمن الشجرة الصفراوية). التغذية الجاهزة الكاملة ونقل الدم يؤديان أيضاً إلى تكس الصفراء الصباغية وتشكل الطين المراري.



الشكل 3-45. قصة الطبيعية للحصيات الصفراوية غير العرضية. التنازلات السريرية المترافقة مع الحصيات الصفراوية مذكورة هنا. والأرقام تمثل المعدل التقريبي للبالغين الذين يحدث لديهم واحد أو أكثر من هذه الأعراض أو الاختلالات خلال فترة زمنية 15-20 سنة. خلال هذه الفترة، حوالي 30% من الأشخاص المصابين بحصيات صفراوية سوف يجرى لهم جراحة (خطورة حدوث الاختلالات للحصيات الصفراوية تختلف بشكل واضح من دراسة لأخرى، الأرقام المذكورة هنا تعكس نتائج الدراسات حديثة العهد).

دقة في تحري التحصي الصفراوي وحصيات القناة الجامعة تصل إلى 90-95%. تصوير المرارة عن طريق الفم لم يعد في الوقت الحاضر يستخدم بشكل روتيني لتقييم المرارة والحصيات الصفراوية. استئصال المرارة بالتظهير حل محل الجراحة التقليدية وأصبح العلاج المختار للألم الصفراوي الناكس. الجراحة التقليدية يتم اللجوء لها بشكل عام عند بعض مرضى الخطورة العالية المختارين (مرضى لديهم جراحة سابقة على البطن مع التصاقات، البدانة، أو تشمع الكبد). استئصال المرارة بواسطة التظهير قد يترافق مع تصوير الطرق الصفراوية بالطريق الراجع (ERCP) أثناء العمل الجراحي (انظر الفصل 33 والشكل 45-1) أو تصوير القناة الجامعة الظليل أثناء العمل الجراحي التظهيري وذلك في حالات الشك بوجود حصيات ضمنها. العوامل التي قد تتنبأ بوجود حصيات قناة صفراوية تتضمن: اليرقان، التهاب البنكرياس، وظائف كبد غير طبيعية، وتوسع القناة الجامعة. استئصال المرارة يحسن أعراض الألم الصفراوي في الواقع عند كل المرضى المصابين بالحصيات الصفراوية وبقي من تطور وحدوث الاختلالات المستقبلية. تذويب الحصيات الكوليسترولية بواسطة الأدوية التي تعطى عن طريق الفم مثل شينوديوكسي كولييك أو يورسوديوكسي كولييك، يكون ناجحاً عند المرضى المختارين بعناية، ولكن هذه المعالجة بطيئة التأثير ومكلفة وتستغرق فترة طويلة من الزمن. الطرق البديلة لإزالة الحصيات الصفراوية مثل التذويب بالتماس والتحفيم لهذه الحصيات نادراً ما يلجأ لها.

#### التهاب المرارة الحاد

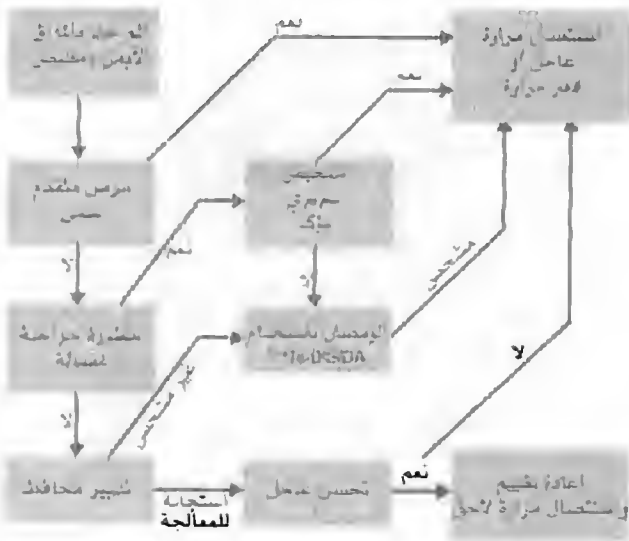
التهاب المرارة الحاد يعني حدوث تمدد، وذمة، إفقانر، التهاب، وشمج ثانوي في المرارة، ناجم بشكل عام عن انسداد القناة المرارية بحصاة صفراوية، أو بشكل أقل شيوعاً بواسطة السرطان أو الطين. الخصائص السريرية لالتهاب المرارة الحاد هي البدء الحاد للألم في

(2) الأشخاص الذين لديهم مرارة متكلسة أو بوليب مراري كبير والذي يترافق مع خطورة متزايدة لحدوث سرطان المرارة، (3) المرضى المصابين بفقر الدم المنجلي، والذين تكون لديهم الهجمة الكبدية صعبة التفريق عن التهاب المرارة الحاد، (4) الأطفال المصابين بحصيات مرارية. لأنه من المعتاد حدوث الأعراض لديهم.

#### التهاب المرارة المزمن أو الألم الصفراوي

إن مصطلح التهاب المرارة المزمن استخدم للدلالة على الأعراض الناكسة المتكررة وغير الحادة الناجمة عن وجود حصيات صفراوية خلال فترة تمتد من عدة أيام إلى عدة سنوات. المصطلح الأفضل لوصف هذه الحالة هو الألم الصفراوي لأن وجود الأعراض يتماشى بشكل ضعيف مع الموجودات المرضية في جدار المرارة. الألم المراري النموذجي هو ألم مستمر في منطقة الشرسوف أو المراق الأيمن، له بدء مفاجئ، يصل إلى الحدود العلوية خلال عدة دقائق ثم يقل ويختفي تدريجياً خلال 30 دقيقة أو عدة ساعات. الألم الرجيع يمكن الشعور به في ذروة لوح الكتف أو الكتف الأيمن. قد يحدث غثيان وإقياء، بينما ارتفاع الحرارة والكتلة المحسوسة يكونا غير موجودين (علامات التهاب المرارة الحاد) الأعراض الأخرى مثل عسر الهضم، عدم تحمل الأطعمة الدسمة، النفخة والإرياح، اللذع، والتجشؤ قد تحدث عند مرضى الحصيات الصفراوية، ومع ذلك، فهي أعراض غير نوعية ويمكن أن تشاهد بشكل متكرر عند الأشخاص ذوي المرارة الطبيعية.

يمكن كشف الحصيات الصفراوية بشكل جيد بواسطة التصوير بالإيكو للبطن (حساسية ونوعية >95%)، وبالتالي أصبحت هذه التقنية التصويرية الاختبار البدئي لتقييم الحصيات الصفراوية. دقة الإيكو في مشاهدة حصيات القناة الجامعة تنخفض إلى 20%. وهذه العضلة تم التغلب عليها بواسطة الإيكو عبر التظهير الباطن (EUS) وتصوير الطرق الصفراوية بواسطة المرنان (MRCP) حيث أن كلا منهما لديه



الشكل 45-4. مخطط يوضح كيفية تدبير مريض لديه ألم بالمرارة الأيمن مع مضض ويظن أنه مصاب بالتهاب مرارة حاد. هذا المخطط يقوم على سياسة إجراء جراحة باكرة (تنظير أو جراحة تقليدية) للمريض المناسب. واللجوء لفقر المرارة (عبر الجلد، أو جراحياً) عند مرضى الخطورة العالية.

الشجرة الصفراوية. حصيات القناة الجامعة قد تكون لا عرضية (30-40٪) أو قد تحدث قولنج صفراوي. يرقان، التهاب طرق صفراوية أو التهاب بنكرياس.

التهاب الطرق الصفراوية الحاد (القيحي) يعرف بأنه خمج مهدد للحياة. والتهاب للطرق الصفراوية ناجم عن تحصي القناة الصفراوية. التظاهرات السريرية الكلاسيكية لالتهاب الطرق الصفراوية الحاد هي: الألم البطني، اليرقان، وارتفاع الحرارة (ثلاثية شاركوت). الموجودات السريرية قد تكون غائبة عند المرضى كبار السن أو المثبطين مناعياً. التهاب الطرق الصفراوية هي حالة عاجلة طبية/جراحية يمكن أن تؤدي بسرعة إلى الخراجات، الصدمة، والوفاة. التشخيص يعتمد على الربط ما بين الصورة السريرية والموجودات المخبرية (اختبارات وظائف كبد غير طبيعية، مع كثرة البيض) والدلائل الشعاعية أو التنظيرية الباطنة على وجود حصيات قناة جامعة.

معالجة التهاب الطرق الصفراوية الحاد تتضمن إعطاء الصادات الحيوية واسعة الطيف، والإزالة العاجلة للحصيات بواسطة ERCP غالباً (أنظر الشكل 45-1) مع خزعة معصرة بالتنظير الباطن. ثم يجري استئصال المرارة لاحقاً بعد استقرار حالة المريض.

التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. وهو حالة مجهولة السبب، غير خبيثة وغير جرثومية، مع تليف التهابي مزمن وانسداد في القنوات الصفراوية داخل وخارج الكبد. وهي تحدث بشكل أكثر شيوعاً عند الرجال صغار السن (ثلثي المرضى أقل من 45 سنة). غالباً بالترافق مع التهاب الكولون التقرحي (70٪ من مرضى التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي لديهم التهاب كولون تقرحي). الطيف السريري لهذا المرض واسع، ويتراوح من مريض لا عرضي مع خمائر كبد غير طبيعية (ارتفاع فوسفاتاز قلبية بشكل وصفي) إلى هجمات متكررة من الحرارة، العرواءات، الألم البطني واليرقان. تشخيص التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي يتم بواسطة

أعلى البطن والذي يستمر لعدة ساعات. الألم يزداد حدة بشكل تدريجي. ويتوضع بشكل وصفي في الشرسوف و/أو المراق الأيمن مع تشعع للألم باتجاه المنطقة القطنية اليمنى. الكتف الأيمن، ولوح الكتف الأيمن. من الشائع حدوث الغثيان، الإقياء، القهم، وارتفاع بسيط في درجة الحرارة. وعلى عكس الألم الصفراوي، فإن الألم في التهاب المرارة الحاد لا يختفي تلقائياً. موجودات الفحص السريري عند مريض التهاب المرارة الحاد قد تتضمن حدوث توقف تنفس عند جس المراق الأيمن (علامة مورفي). ويشاهد أيضاً ارتفاع حرارة. وبشكل أقل شيوعاً يرقان لطيف ومرارة مجسوسة.

اختلاطات التهاب المرارة الحاد تتضمن التهاب المرارة النفاخي (عند السكريين، كبار السن، والمرضى المثبطين مناعياً)، الدبيلة، الموت، وانثقاب المرارة. انثقاب المرارة قد يكون حراً إلى جوف البريتوان أو عبر ناسور مراري معوي مع هجرة الحصاة إلى الأمعاء وإمكانية حدوث إنسداد معوي (علوص صفراوي). تناذر ميريزي هو حدوث يرقان واضح ناجم عن انضغاط خارجي للقناة الجامعة بسبب حصاة صفراوية متعلقة في القناة المرارية بمستوى عنق المرارة.

الوسائل التشخيصية لالتهاب المرارة الحاد مشابهة لتلك المذكورة في الألم الصفراوي. الفحص بالإيكو يظهر وجود حصيات، مع سوائيل حول المرارة، تسكك بجدار المرارة، ومضض موضع فوق منطقة المرارة (علامة مورفي الصدوية) وهذا يدعم بشكل قوي تشخيص التهاب المرارة الحاد. ومضان النظائر المشعة بعد الحقن الوريدي لمادة داي ايزوبروبيل أمينودي اسيتيك أسيد  $^{99m}Tc$  أو مادة ايمينو داي اسيتيك أسيد الكبدية الصفراوية. يعتبر الاختبار الأكثر دقة لتشخيص التهاب المرارة الحاد. إذا امتلأت المرارة بالتنظير المشع، فإنه من غير المحتمل وجود التهاب مرارة حاد، بينما في حال دخلت المادة الظليلة القناة الصفراوية والعفج ولكن دون ارتسام المرارة فإن التشخيص السريري لالتهاب المرارة الحاد يصبح قوياً جداً.

بسبب الخطورة العالية لنكس التهاب المرارة الحاد، معظم المرضى يحتاجون لإجراء استئصال مرارة، وهو غالباً ما يتم خلال 24-36 ساعة من ظهور الأعراض. أو. وهو أقل شيوعاً. بعد 4-8 أسابيع من الهجمة الحادة (الشكل 45-4). يمكن إجراء فقر للمرارة عند مرضى الخطورة العالية للجراحة. الصادات الحيوية تستخدم بشكل عام في حال وجود ارتفاع حرارة أو ارتفاع تعداد البيض. المعالجة المحافظة تترك للحالات غير المختلطة عند الأشخاص غير المؤهلين للجراحة أو الذين كان تشخيصهم غير واضح.

التهاب المرارة اللاحصوي. وهو يشكل 5٪ من حالات التهاب المرارة الحاد، وله إمراضية ومعدل وفيات أعلى من التهاب المرارة الحاد الحصوي. وهو يترافق بشكل كلاسيكي مع الثلاثية التالية: الصيام لفترة طويلة، عدم الحركة، وعدم الاستقرار الهيموديناميكي، وهذا يشاهد عند المرضى المريضين بشدة، خاصة إذا استدعت حالتهم إعطاء تغذية وريدية جهازية كاملة أو نقل دم. إقفار المرارة والطين قد يكونا مهمين في الإمراضية. التهاب المرارة اللاحصوي يشاهد أيضاً عند مرضى تناذر نقص المناعة المكتسبة، وعادة ما يكون السبب الخمج بالعوامل الممرضة مثل الحمة مضخمة الخلايا أو Cryptosporidia.

#### تحصي القناة الصفراوية والتهاب الطرق الصفراوية الحاد

في الولايات المتحدة، معظم الحصيات في القناة الجامعة (تحصي القناة الصفراوية) تأتي من المرارة، وتشاهد هذه الحالة عند 15٪ من مرضى التحصي الصفراوي. وبشكل أقل شيوعاً قد تشكل الحصيات ضمن

المراة شائع جداً في بقاع مختلفة من العالم مثل تشيلي. وجنوب شرق آسيا. عوامل الخطورة لحدوث هذه السرطانات تتضمن التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. التهاب الكولون التقرحي. كيسة القناة الصفراوية. الحصيات الصفراوية. متفرع الخصية الصيني. التحصي الكيدي. وعوز  $\alpha_1$  أنتي ترينسين. سرطان الطرق الصفراوية وسرطان مجل قاتر عادة ما تتظاهر على شكل يرقان غير متردد، وغير مؤلم. على الرغم من أن التخر والقطع الورمية قد تسبب انسداد صفراوي منقطع مع وجود الدم الخفي بالبراز. في حال توضع السرطانة في منطقة تفرع القناة الصفراوية خارج الكبد (50% من الحالات) تعرف هذه الحالة بورم كلاتسكين. سرطان المراة غالباً ما يتظاهر في المراحل المتأخرة على شكل مرض منتشر. مع نقص وزن. يرقان. حكة. وكتلة كبيرة بالمراق الأيمن. أعراض سرطان المراة قد تقلد أيضاً أعراض التهاب المراة الحاد أو المزمن. خاصة عندما يكون الورم صغيراً.

### خلل وظيفة معصرة أودي

خلل وظيفة معصرة أودي هو اضطراب حركي سليم يؤدي إلى انسداد لا حصوي لجريان الصفراء أو العصارة البنكرياسية في مستوى الوصل البنكرياسي الصفراوي. المرضى يراجعون عادة بألم بطني غير مفسر (ألم ذو نمط صفراوي) مع أو بدون ارتفاع في وظائف الكبد. عند مجموعة مختارة من المرضى. بضع المعصرة تنظيرياً أو جراحياً يكون له قيمة.

### أمثال مرتقبة في المسح

- الطفرات في التصوير. علم المتاعة والتشخيص الجزيئي والتي قد تؤثر على تدبير الاضطرابات الصفراوية تتضمن
- استخدام تصوير الفرف الصفراوية بالرنان والإيكو عبر التنظير الباطن للحلولة محل ERCP في تشخيص حصيات انقضاء الجامعة والتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي
- تطور التحليل البروتيني والمناعية للصفراء والظهارية الصفراوية لتحسين تشخيص سرطان الطرق الصفراوية عند مرضى التهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي.
- استخدام مثبطات الماعة الحديثة لمعالجة التهاب الفرف الصفراوي المصلب البدئي.
- الطفرات الحاصلة في معالجة الدوائية لتحليل وظيفة معصرة أودي.

ERCP أو MRCP. والتي تظهر وجود تغيرات مميزة سحجية الشكل في الأقنية الصفراوية. لا توجد معالجة مثبتة لالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي. على الرغم من استخدام يورسوديوكسي كولييك أسيد مع الميثوتريكسات في بعض المراكز. الأشكال الأخرى من المعالجة تتضمن الصادات الحيوية الوقائية لمنع نكس التهاب الطرق الصفراوية الجرثومي. معالجة الحكة. وإعاضة الفيتامينات الذوابة في الدهون. التوسيع أثناء التنظير الباطن في حال وجود تضيق وحيد مسيطر يعتبر علاجاً فعالاً للركودة الصفراوية عند المرضى المختارين. معظم المرضى المصابين بهذا الداء يحدث لديهم ترقى لداء كبدي في المراحل النهائية. ولابد من التفكير بإجراء زرع كبد لهؤلاء المرضى. ثلث المرضى المصابين بالتهاب الطرق الصفراوية المصلب البدئي سوف يتطور لديهم سرطانة الطرق الصفراوية. لذلك. من الضروري متابعة المرضى بشكل جيد سريرياً. مخبرياً (وظائف الكبد. والمشعرات الورمية مثل CA 19-9) وشعاعياً.

## الاضطرابات الأخرى للمشجرة الصفراوية

### التضيق الصفراوي

التضيق الصفراوي الحميد عادة ما ينجم عن أذية جراحية أو التهاب البنكرياس المزمن. التضيق الصفراوية الناجمة عن الأذية الجراحية قد تسبب أعراضاً بعد عدة أيام أو سنوات. التشخيص الباكر مهم لأن التضيق التي تحدث إنداداً جزئياً تكون لا عرضية سريرياً وقد تسبب تشمع صفراوي ثانوي. يجب الشك بالتضيق الصفراوي عند أي مريض لديه قصة جراحة سابقة على المراق الأيمن أو قصة التهاب بنكرياس مزمن (خاصة الناجم عن الكحول) والذي لديه ارتفاع مستمر في قيم الفوسفاتاز القلوية وغاماغلوتاميل ترانس ببيتيداز في المصل. التوسيع بواسطة البالون القططرة أثناء التنظير الباطن و/أو وضع ستنت. أو الإصلاح الجراحي يكون مفيداً عند المرضى المختارين.

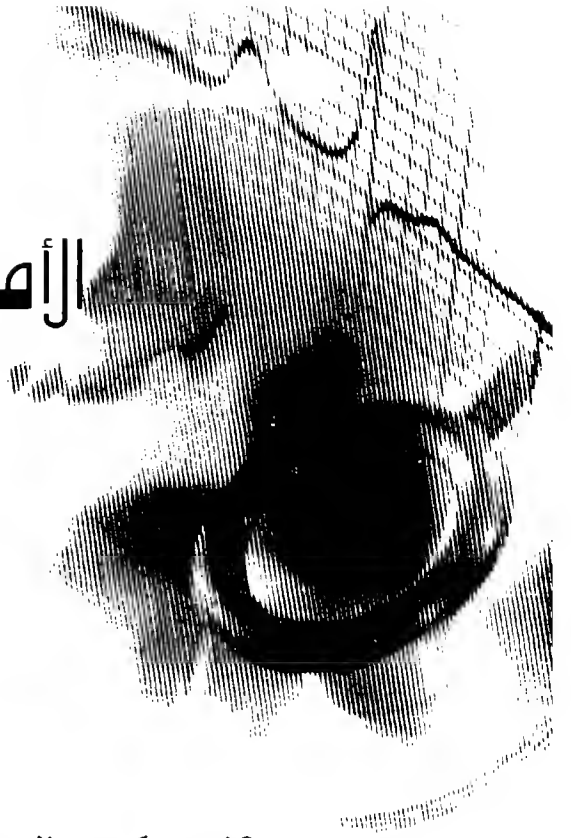
### الأسباب الأخرى غير الخبيثة للتضيق الصفراوي

الشذوذات البنيوية مثل كيسة القناة الصفراوية. داء كارولي (توسع خلقي كيسي الشكل في الأقنية الصفراوية داخل الكبد) ورتوج العفج. قد تسبب أيضاً انسداد قناة جامعة. غالباً مع تحصي قناة صفراوية ثانوي تالي للركودة الصفراوية. تدمي الصفراء. مع انسداد متقطع للقناة الصفراوية بالخثرات. قد ينجم عن أذية كبدية. تشنؤات. أو أم دم شريان كبدي. يجب دائماً التفكير بالطفليات الصفراوية كسبب لإحداث التضيق الصفراوي خاصة في المناطق الموبوءة. يعتبر الصفر الخراطيني (الاسكاريس) من الأسباب الشائعة لليرقان والتهاب الطرق الصفراوية في أمريكا الجنوبية. أفريقيا. والهند. متفرع الخصية الصيني هو العامل المسبب لالتهاب الكبد الصفراوي الشرقي في كوريا. جنوب شرق آسيا. والمهاجرين من هذه المناطق إلى الولايات المتحدة. المتورقة الكبدية تعتبر سبباً رئيسياً لحدوث التضيق الصفراوي والتهاب الطرق الصفراوية في مختلف أنحاء العالم وخاصة في الأنديز البوليفي.

### التشنؤات الصفراوية

التشنؤات الصفراوية مثل سرطان المراة. سرطان مجل قاتر. وسرطان الطرق الصفراوية غير شائعة في الولايات المتحدة. ولكن سرطان

## الأمراض الدموية



- 46 - تكوين الدم وقصور التكون الدموي
- 47 - الاضطرابات النسيجية للخلية الجذعية المكونة للدم
- 48 - اضطرابات كريات الدم الحمراء
- 49 - الاضطرابات السريرية للعدلات
- 50 - الاضطرابات التي تصيب اللمفاويات
- 51 - الإرقاء الطبيعي
- 52 - اضطرابات الإرقاء: النزف
- 53 - اضطرابات الإرقاء: التخثر

# تكوين الدم وقصور التكوين الدموي

تليف النقي (الأمراض النقوية التكاثرية) أو فقر الدم الانحلالي الوراثي الشديد (التلاسيما الكبرى). فإنه يعود تكوين الدم إلى مواقع تكونه الجنينية وخاصة الطحال.

## نظرية الخلية الجذعية في تكوين الدم:

لقد افترض أن جميع الخلايا الدموية الناضجة مشتقة من مجموعة صغيرة من الخلايا الجذعية متعددة الكُمون، والتي تولّد أقل من 1% من جميع خلايا النقي. ولاتملك هذه الخلايا أي علامات شكلية مميزة وتحدد بشكل أفضل من خلال خصائص الوظيفية الفريدة، وتتميز الخلايا الجذعية بخاصتين متميزتين: الأولى أنها خلايا رجّوعة ومنتجة بشكل كبير، وقادرة باستمرار على إعادة إعطاء أعداد ضخمة من المحببات، اللبافويات، والكريات الحمراء طوال الحياة. يتطلب هذا التزويد المستمر و المتموج لخلايا الدم نظام مكون للدم قادر على إنتاج أعداد كبيرة من الخلايا المنتخبة في وقت قصير، وكمثال على ذلك، يحرض الغزو الجرثومي في الأخماج الشديدة على إطلاق العدلات، بينما يحرض نقص الأكسجة وفقدان الدم الحاد على زيادة إنتاج كريات الدم الحمراء، والخاصة الثانية أن الخلايا الجذعية تمثل مجموعة خلايا مُجدّدة لنفسها وقادرة على الحفاظ على عددها بنفس الوقت الذي تزود فيه الخلايا الطبيعية لسلاسل دموية عديدة ومختلفة.

بالرغم من القدرة التكاثرية الكبيرة لهذه الخلايا فإنه في الحالة الطبيعية تكون معظم الخلايا الجذعية هادئة وخلايا قليلة تخضع للتكاثر أو التمايز في أي وقت. ولكن تبقى القدرة التكاثرية لهذه الخلايا لافتة للنظر striking. فقد أثبتت الدراسات على فئران شُععت حتى الموت قدرة بعض الخلايا المزروعة (سميت الوحدة المكونة لاستعمرة الخلايا الطحالية FU-S colony forming unit-spleen cells) على إعادة توليد سلاسل عديدة مكونة للدم.

إن الإشارات المنظمة لتمايز الخلايا الجذعية متعددة الكُمون إلى طلائع موجهة غير معروفة، وتقتصر المعطيات بأن الخطوة الأولى باتجاه السلسلة المحددة يحدث بالصدفة stochastic. أما المراحل اللاحقة من النضج فيفترض بأنها تتأثر بعوامل النمو أو السيتوكينات (الجدول 46-2). تعمل السيتوكينات على الخلايا المختلفة عبر مستقبلات للسيتوكينات خاصة، تفعيل هذه المستقبلات يحرض سبل تبليغ transduction الإشارة التي تقود إلى انتساخ الجينات وتكاثر الخلية وتمايزها النهائي. وقد تبين أيضاً أن عوامل النمو تعمل كموامل نجاة للخلايا

تكوين الدم هو العملية التي تحدد تشكل وتطور مجموعة كبيرة من عناصر الدم الخلوية. تنتج العناصر المكونة للدم المحيطي عن عملية تطورية معقدة ومنظمة بعناية. تقوم الخلية الجذعية متعددة الكُمون pluri potent المكونة للدم بنفس الوقت بالحفاظ على نفسها بعملية إعادة التجدد الذاتي وخضوعها لتمايز متعدد السلاسل لتكوين الأعداد والأنماط المناسبة من الخلايا ضمن الحيز الدموي الجوّال (الجدول 46-1). إن نظام تكون الدم فريد من حيث أنه في خضوع مستمر لهذه الحلقة الكاملة من النضج والتي تتطور فيها الخلية البدائية إلى أنواع من الخلايا عالية التخصص في المرحلة النهائية. كل من الخلايا يملك مدة حياة مختلفة ويتواجد بكميات متفاوتة. ويجب أن يملك نقي العظم القدرة على إنتاج الخلايا لمعارضة التحول السريع الطبيعي للخلايا المكونة للدم والذي ينجم عن شيخوخة الخلايا، والاستهلاك، والهجرة إلى الفراغات النسيجية. وأكثر من ذلك يجب أن يملك قدرة مدخرة لإنتاج كميات متزايدة من الخلايا استجابة للمتطلبات غير الاعتيادية من نزف، خمج وغيرها من الشدات. يقدم فهم الحلقة المتكررة من التطور الخلوي وإعادة التجدد الذاتي بحيث تواجه هذه التحديات لمحات هامة عن الآليات الإمبراضية والطبيعية في علم الدمويات

## النسج المكونة للدم:

يبدأ تكون الدم ضمن الكيس المحي الجنيني والذي تكون فيه الأرومات الحمراء الباكورة في الجرز الدموية أولى الخلايا الحاوية على الخصاب. بعد 6 أسابيع من الحمل، يبدأ كبد الجنين بإنتاج خلايا بدنية مشبهة بالخلايا اللبفاوية، نواءات، وآرومات حمراء. ويحتل الطحال المرتبة الثانية في تكوين الكريات الحمراء. ومن ثم يتحول تكوين الدم إلى موقعه النهائي طويل الأمد في نقي العظم، وهو الموقع الأساسي لتكوين الدم طوال الحياة في الشخص الطبيعي. في الحياة الباكورة، جميع العظام الجنينية تحتوي على هذا النقي العظمي المتجدد، ولكن يستبدل النقي تدريجياً بالشحم مع تقدم العمر. عند الكهول، يتواجد النقي الفعال فقط في العظام المحورية (القص، الفقرات، الحوض، الأضلاع) وفي النهايات الدانية للعضد. وبالنسبة فإن عينات النقي التي نحتاجها في الكثير من الفحوص الدموي تؤخذ من عرف الحرقفة أو القص. في الحالات الإمبراضية التي تنقص من قدرة الحيز النقوي، كما في الأمراض المترافقة مع



الجدول 46-1: القيم الطبيعية لخلايا الدم المحيطي

| نوع/ حجم الخلية    | الوسطي  | المدى                                      |
|--------------------|---|--|
| الخضاب             | نساء: 14 غ/دل<br>رجال: 15-5 غ/دل                                    | نساء: 12-16 غ/دل<br>رجال: 13.5-17.5 غ/دل   |
| الهيماتوكريت       | نساء: 41%<br>رجال: 47%  | نساء: 36-46%<br>رجال: 41-53%               |
| الشبكيات           | 1%  | 0.5-1.5%                                   |
| تعداد              | 60000/ميكروليتر   | 35000-85000/ميكروليتر                      |
| حجم الكرية الوسطى  | 100-80  |  |
| تعداد              | 250000/ميكروليتر  | 150000-400000/ميكروليتر                    |
| الصفائح            | 7400/ميكروليتر  | 4500-11000/ميكروليتر                       |
| تعداد البيض الكامل | 4400/ميكروليتر (60%)<br>2500/ميكروليتر (35%)<br>300/ميكروليتر (>5%) | 1800-7700/ميكروليتر<br>1000-4800/ميكروليتر |

المكونة للدم الأخذة بالتطور بمنع الموت الخلوي المبرح apoptosis. تحدث هذه العملية في الوسط الخلوي لنقي العظم. ومن المعروف جيداً أن التكون الدموي يعتمد في جزء منه على الخلايا غير الدموية

(قصيرات الليف، الخلايا البطانية، بانيات العظم، والخلايا الشحمة) والتي تكون بيئة صغرى لنقي العظم. إن بيولوجيا الخلية الجذعية تنظم كذلك بالسيتوكينات المكونة للدم المنتجة موضعياً وتفاعلات بينية ربيطة سطح الخلية بين الخلايا الجذعية والبرانشيم المحيط.

### سبيل التمايز الدموي

يسير تكون الدم بشكل هرمي منظم للغاية. بينما تتضج العديد من الخلايا البدئية تحت تأثير سيتوكينات توعية وتعاني من انقسامات خلوية عديدة لتصبح خلايا سلفية موجهة باتجاه سلسلة واحدة. وتفقد أيضاً قدرتها على التجدد الذاتي. من الناحية الشكلية تتحول هذه الخلايا من خلايا غير نوعية مشبهة بالأرومات إلى خلايا يمكن تمييزها عبر اللون، الشكل، والمحتوى النووي والحيبي. وظيفياً، تكتسب هذه الخلايا مستقبلات سطحية مميزة وتستجيب للإشارات النوعية. تعاني المحييات والخلايا الاحمرانية erythroid cell من انقسامات خلوية عديدة في العظم. في حين تهجر اللعفاويات إلى التيموس والعقد اللمفاوية من أجل المزيد من التطور. أما النواءات فإنها تتوقف عن الانقسام الخلوي بينما تتابع الانقسام النووي. في النهاية تتحرر هذه الخلايا من النقي على شكل كريات حمراء ناضجة وظيفياً. خلايا بدئية، محييات، وحيدات، حمضات، بالعات، وصفائح.

الجدول 46-2: السيتوكينات ونشاطاتها

| الرمز  | الاسم                                      | التأثيرات على التكون الدموي |
|--------|--|-----------------------------|
| EPO    | العامل المكون للحم                         | Erythropoietin              |
| Gi-CSF | العامل الممرض لمستعمرة المحييات            |                             |
| GM-CSF | العامل المحرض لمستعمرة المحييات - الوحيدات |                             |
| TPO    | العامل المكون للصفائح                      | thrombopoietin              |
| M-CSF  | العامل الممرض لمستعمرة الوحيدات            |                             |
| IL-2   | انترلوكين 2                                |                             |
| IL-3   | انترلوكين 3 (multi-CSF)                    |                             |
| IL-4   | انترلوكين 4                                |                             |
| IL-5   | انترلوكين 5                                |                             |
| IL-11  | انترلوكين 11                               |                             |
| LIF    | العامل المثبط للابيضاض                     |                             |
| SCF    | عامل الخلية الجذعية (ربطة kit)             |                             |

FDA = إعطاء الدواء والطعام

ويحرض نضجها باتجاه طلائع الأرومات الحمراء proerythroblasts والشبكيات. والتي تبدأ بتركيب الخضاب.

### سلسلة المحبيات والوحدات:

يعمل العامل المحرض لمستعمرة المحبيات والوحدات البشري GM-CSF باكراً في سبيل التكون الدموي بتنظيم نضج الخلية الجذعية CFU-GEMM. يحدث تمايز هذه الطليعة النقية إلى طلائع موجهة تحت تأثير العامل المنبه لمستعمرة المحبيات CFU-G تحولات متتابعة إلى أرومات نقوية تُميز بسهولة. خلايا نقوية. وأخيراً إلى عدلات متعددة النوى فتية مع فصوصها المتعددة CFU-M تحتفظ بنواة واحدة أثناء نضجها من أرومات الوحدات إلى سلفيات الوحدات إلى وحدات وأحياناً بلعمات.

### السلاسل الأخرى:

تتطور الأسسات والحمضات من خلايا CFU-GEMM تحت تأثير IL-3 و IL-4/IL-5 على التوالي. وإن اكتسابها لحبيباتها النوعية يساعد في تمييز طلائعها عن طلائع الوحدات.

تطور الصفيفات مميز من الناحية الشكلية عن السلاسل الأخرى، تتميز خلايا CFU-GEMM إلى خلايا الوحدة المكونة لمستعمرة النواءات. سميت النواءات بهذا الاسم لأنها تتوقف عن الانقسام الخلوي باكراً ولكن ليس عن التضاعف النووي. وبعد عدة دورات خلوية يصبح محتوى النواة عدة أضعاف الخلايا الأخرى مما يحضر النواء لانحلالها النهائي إلى صفيفات مع جزء من الهيولى للخلايا أخرى مكونة للدم. لقد أظهرت الدراسات على الحيوان والإنسان أن كلا عملي النمو، العامل المكون للصفيفات، والانتروكين 1، يزيدان من تعداد الصفيفات بتحريض تطور النواءات غالباً.

اقترحت المعطيات العلمية الحديثة أن للخلايا الجذعية المكونة للدم القدرة على توليد سلاسل غير مكونة للدم، متضمنة العضلة الهيكلية، الخلايا الكبدية، الخلايا المعدية المعوية، والخلايا العصبية، ومن غير الواضح حتى الآن فيما إذا كانت قابلية التشكل plasticity الواضحة هذه للخلية الجذعية المكونة الدم متعلقة بتقنيات معزولة مختلفة في الزجاج أم أنها موجودة حقيقة في ظاهرة الجسم الحي.

### الاستعمالات السريرية لعوامل النمو

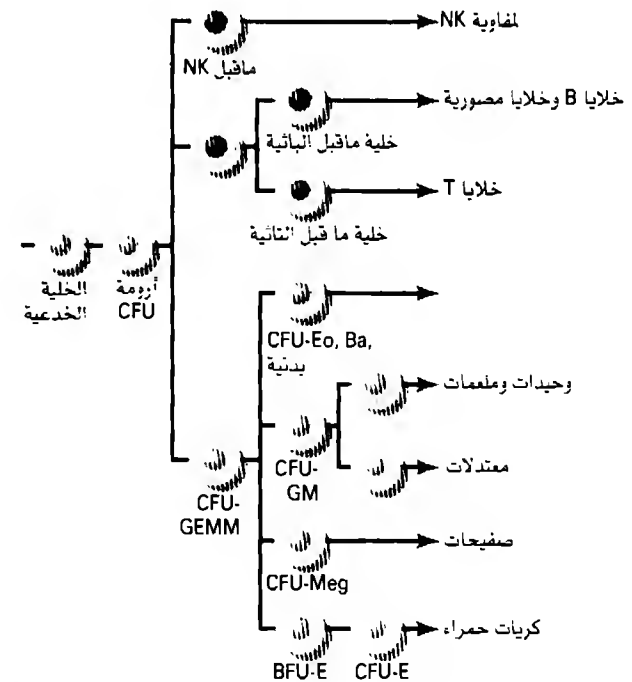
إن اكتشاف العوامل المحرضة للتكون الدموي الطبيعي قاد إلى تطبيقات هامة لعلاج المرضى المصابين باضطرابات إنتاج الخلية المكونة للدم. كما أن الاكتشاف بأن الخلايا الموجهة المكونة للدم يمكن تحريضها لتكاثر وتتمايز بوجود سيتوكينات نوعية كان له أهمية كبيرة في مجال الاستعمال السريري. فقد قادت التطورات في تقنيات الـ DNA إلى تركيب وتقنية بروتينات مؤشبة ذات فعالية حيوية مشابهة في الحي.

### الخلية الجذعية متعددة الكمون:

الخلايا الجذعية متعددة الكمون عبارة عن خلايا لا يمكن تمييزها من الناحية الشكلية وتحدد بشكل أفضل من خلال تعبيرها عن مستضد التمايز الخلوي، CD34. وبقدرتها على تشكيل مستعمرات متعددة الكمون في الزجاج، تحت تأثيرها الانتروكينات 6.3.1 و flt (3 fms-like tyrosine kinase، أو عامل steel). هذه الخلية إما أن تنضج إلى خلية جذعية للسلسلة النقية (الوحدة المكونة لمستعمرة/ المحبيات/ الكريات/ النواءات) [CFU-GEMM] أو إلى خلية جذعية مكونة للسلسلة للمفاوية. بوجود الـ GM-CSF و IL-3 فإن الخلية الجذعية النقية تتمايز أكثر إلى خلايا بنات بحسب السلاسل المحددة (الشكل، 1-46). بالمقابل، تتحول الخلية الجذعية المكونة للمفاويات إلى خلية ما قبل البائية pre-B أو إلى ما قبل الخلية التوتية (ما قبل التائية pre-T) التي سوف تفادر النقي من أجل إكمال النضج.

### السلسلة الحمراء

تدعى طلائع الحمر البديئة الناشئة عن الخلية الجذعية النقية بوحدة الأرومات الانفجارية المكونة للحمر (BFU-E)، ثم تتمايز هذه الخلايا إلى خلايا الـ CFU-E المسماة بالوحدة المكونة لمستعمرة الكريات الحمر. تملك خلايا CFU-E مستقبلاً للعامل المكون للحمر (EPO). وهو جزئي يزن 18 كيلو دالتون ناتج عن الخلايا الكلوية الخلالية استجابة لحالات نقص الأكسجة أو فقر الدم. يزيد الـ EPO من تكاثر خلايا الـ CFU-E



الشكل 46-1: يبين تطور خلايا نقي العظم. Ba = أسة. BFU = وحدة مكونة للأرومة. CFU = وحدة مكونة للمستعمرة. E = حمراشي. Eo = حمضة. G = خلية محببة. GEMM = محببة/ كروية حمراء/ بالعة/ نواء. GM = محببة - بالعة. Meg = نواء. Nk = قاتلة بطبيعتها.

حوالي 10-30٪، على كل حال. فقد وَجَّهَت التطويرات باستمرار في المعالجة المعدلة لمناعة والعناية الداعمة لمنع حدوث داء الطعم ضد المضيف «GVHD»، وهو ظاهرة مناعية ذاتية تهاجم فيها لمفاويات النقي المزروع أنسجة النقي. يُفحص كلا المعطي والمريض لمعرفة توافق كل من مستفيد البيض الإنساني (HLA) ومركب التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) والتي هي بروتينات موجودة على جميع الخلايا يوجد ثلاثة صفوف كبيرة للـ HLA، متضادات الصف I (C,B,A) وثلاثة صفوف للـ MHC مستضادات الصف I (DR, DQ, DP). مورثات للـ HLA الستة مرتبطة بإحكام بالصبغي 6، وهي غالباً مورثة كمنقود مفرد من المورثات، أو نمط فردي *haplotype*. لذلك، جميع الأولاد هم مثل نصف *half-match* (فرادني مطابق *haploid* entical) لكلا الوالدين، وجميع الأشقاء لديهم احتمال 25٪ ليكونوا مطابقين بالـ HLA لبعضهم البعض. تملك زروع الـ HLA المثلثة الغير قريبة معدلات أعلى لحدوث GVHD من زروع الـ HLA من المعطين القريبين نتيجة لعدم توافق الـ HLA الأصغري الآخر. المرضى الذين تلقوا خلايا جذعية غير مماثلة سيحدث لديهم GVHD حاد وخطير. رفض النقي، ولا تتسج نقي مميت. إن معدلات المرضيات والوفيات المترافقة مع الزروع الغير موافقة HLA (أقل من خمسة من ستة أو جميع الستة من الـ HLA النظر) ممكن أن تكون محظورة *prohibitive*. الاغتراس *المائل* يحدث عندما يتلقى المريض النقي من التوأم. في هذه الحالات، يكون كلا المريض والمعطي مختارين بدقة والنتائج ممتازة على المدى الطويل، بالرغم من أن انعدام الاستجابة المناعية ضد المرض البدئي («تأثير اللوكيميا ضد الطعم»، مشروح بالأسفل) قد تزيد من معدل النكس.

تاريخياً استخدمت زروع الخلايا الجذعية خلايا جذعية مكونة للدم مشتقة من نقي العظم مرشوفة من العرف الحرقفي الخلفي للمعطي ثم تسرب وريدياً لدى المرضى بعد التثبيط النقي بالمعالجة المثبطة للمناعة. إن عملية تطعيم وترميم وظيفة التكون الدموي الطبيعية تستغرق أسابيع عديدة. يتطلب المرضى غالباً نقل كريات حمراء وصفائح يومية مع الاستشفاء أثناء هذه الفترة من نقص العدلات المطول لتقليل الأحمال الجرثومية، الحموية والفطرية المهددة للحياة. تتضمن الاختلاطات الأخرى التهاب المخاطية الشديدة، التهاب المثانة النزفي، GVHD. نكس المرض، وقصور الطعم.

لقد تطورت تقنيات زرع الخلايا الجذعية باكتشاف نتائج المعالجة لـ rhG-CSF بجرعة عالية في تحريك الأعداد الكبيرة من الطلائع المكونة للدم CD34<sup>+</sup> والخلايا الجذعية من مواقع نقي العظم إلى الدوران الجائل. في معظم الدراسات، تبين أن إعطاء المعطين الأصحاء جرعة عالية من rhG-CSF أحدث زيادة عابرة بمقدار 10-15 ضعف في تركيز CD34<sup>+</sup> الجائل عن المستويات الطبيعية. تجمع هذه الخلايا المكونة للدم المحفزة عبر إجراءات الرحلان وتستخدم مكان خلايا نقي العظم من أجل الزرع. عندما تقارن الخلايا الجذعية المشتقة من النقي، فإن الخلايا الجذعية المحيطية المطعمة أسرع في تحسين استرجاع العدلات، الكريات الحمر، الصفائح التالفة للتثبيط النقي. المرضى الذين تلقوا زروع خلايا جذعية من الدم المحيطي مخالفة من أجل الاضطرابات الدموية البدئية قد حصل لديهم نقص في زمن استرجاع

إعطاء هذه المنتجات للمرضى سمح وبشكل ناجح بمقاربة أعداد الخلايا الناضجة في الدم المحيطي. على سبيل المثال يعتبر EPO العلاج الأساسي في مقاربة فقر الدم الثانوي الناجم عن القصور الكلوي. وإن إعطاء IL-11 المؤشب لمرضى السرطان بعد المعالجة الكيماوية أنقص من وقوع فاقه بقص الصفائح. واستعمال الـ G-CSF (rhG-CSF) و GM-CSF المؤشب لدى المرضى المصابين بقلّة العدلات بعد علاج كيمائي أو تشعيع أنقص مدة البقاء في المشفى وقصر فترة الخطورة العالية للإصابة بالأخماج. تملك السيتوكينات أيضاً وظيفة تحريك mobilizing الخلايا الجذعية المحيطية قبل جمعها (انظر القسم التالي) وبعد اغتراس Transplantation الخلية الجذعية في المرضى مع تطعيم خلية جذعية آجل.

### اغتراس الخلية الجذعية المكونة للدم:

لقد عزز ازدياد فهم بيولوجيا الخلية الجذعية تطوير التقنيات لمداولة الخلايا الجذعية لأهداف علاجية. لقد عرف منذ فترة طويلة أن التأثيرات المضادة للورم لمعظم الأدوية الكيماوية والمعالجة الشعاعية معتمدة على الجرعة وكلاهما يسببان سمية كبرى بالجرعة الحدية من التثبيط النقي. إن زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم يسمح بإعطاء جرعات كبيرة في المعالجة الشعاعية والكيماوية بهدف استئصال الخلايا الخبيثة ثم تتبع بتسريب الخلايا الجذعية (إما من معطي أو من نفس المريض) لملا النقي ثانية. على الرغم من استخدام زرع الخلايا الجذعية تاريخياً لمعالجة اضطرابات الخلية الجذعية الرئيسية مثل اللوكيميا، فإن المعالجة الكامنة بالزرع تستخدم حالياً لدى مرضى الاضطرابات الدموية الغير خبيثة (مثل فقر الدم اللاتسجعي والأعواز المناعية الولادية)، والأورام الصلبة (كارسينوما الخلية الكلوية والميلانوما)، والأدواء المناعية الذاتية الغير خبيثة (الداء النشواني والذئب الحمامي الجهازى). على العموم يعتبر المرضى الأصغر سناً (عمر أقل من 50 سنة) المرشحين المفضلين لمثل هذه المعالجة القوية. بالرغم من هذا أيضاً فهي تتغير في حالة طرق التطبيق الداعمة الأحداث.

ولقد تطورت طرق عديدة لزرع الخلايا الجذعية. في الاغتراس *الذاتي*، تجمع الخلايا الجذعية من الدم المحيطي أو من نقي عظم المريض أثناء إعطاء rhG-CSF. تحفظ هذه الخلايا بالبرودة، وتذاب ثم يعاد تسريب الخلايا الجذعية التي قد تحمل تلوثاً بالورم. إن زرع الخلية الجذعية *الخالف* هو طريقة يستأهل بها نقي العظم شاذ الوظيفة ويستبدل بنقي عظم طبيعي أو خلايا جذعية من مصدر موافق، إما من معطي قريب أو غير قريب، إعطاء معالجة كيماوية عالية الجرعة مع أو بدون معالجة شعاعية لتدمير نقي عظم المريض، ثم تتبع بتسريب خلايا جذعية جديدة والتي تُطعم وترمم تكوين الدم الطبيعي. معدل المرضيات التالي للمعالجة هام، مع معدل وفيات

## قصور تكون الدم فقر الدم اللاتنسجي

إن فشل الخلايا الجذعية المكونة للدم يقود إلى فقر الدم اللاتنسجي، الذي يتميز بنقص خلوي (نقص إنتاج السلاسل الدموية جميعاً) مع نقص في واضح النقي. أول ما وصفت هذا الداء من قبل Paul ehrlick عام 1888، حيث وجد أن عينات النقي المأخوذة من امرأة شابة توفيت بسبب فقر دم شديد ونقص في العدلات ناقصة التصنع بشدة. دراسات أحدث، أثبتت بأن المرضى المصابين بفقر الدم اللاتنسجي الشديد يملكون أقل من 1% من الأعداد الطبيعية للخلايا الجذعية متعددة الكون. وهم برغم ذلك يملكون خلايا لحمية وظيفية ومقادير طبيعية أو حتى مرتفعة من السيتوكينات المرضية

### الأعراض السريرية والتشخيص

قد يكون البدء السريري لفقر الدم اللاتنسجي مخاتلاً، وعادة يشتكي المرضى من أعراض مرتبطة بنقص الخلايا: وهن، تعب، ضيق نفس أو خفقانات بسبب فقر الدم، نزف لثوي، رعاف، نزوف نمشية أو فرغرية بسبب نقص الصفائح، أو أخماج معاودة بسبب العدلات غير لوظيفية أو الناقصة، الفحص الفيزيائي طبيعي غالباً. وتساعد درجة نقص الخلايا في تعداد الدم المحيطي في تقييم شدة المرض (الجدول 3-46). وبشكل عام تعداد الشبكيات منخفض (عائد لنقص إنتاج الكريات الحمر) مع فقر دم كبير الخلايا ولا يوجد أرومات جواله. يتطلب تأكيد التشخيص خزعة نقي عظم مع التقييم لإثبات نقص الخلوية ولنفي أمراض النقي الارتشاحية. في فقر الدم اللاتنسجي الشديد يبدي نقي العظم خلوية >5% مع زيادة تراكم الشحوم وعدد قليل من الخلايا المكونة للدم، إن وجدت أصلاً.

وعلى الرغم من عددها الناقص بشكل واضح فإن الخلايا المولودة والطليعية في النقي ناقص التصنع تكون طبيعية من الناحية الشكلية والوراثية (وهي حقيقة هامة تميز هذا المرض عن عسر تنسج النقي أو اللوكيميا)، الخلايا السلفية والطليعية تكون موجودة في النقي اللاتنسجي بنسبة أقل من 1% من المستويات الطبيعية. يوجد خلل واضح في هذه الخلايا الجذعية مع انخفاض قدرتها على تشكيل سلاسل خلوية سلفية متميزة في الزجاج.

### السيببات والفيزيولوجيا المرضية

فقر الدم اللاتنسجي مرض غير شائع. نسبة الوقوع تتراوح بين 1-5/ مليون من عامة الناس، ويكون الوقوع مسيطراً في الشباب (20-25 سنة) والمسنين (60-65 سنة). إن معدل الوقوع أعلى بثلاثة أضعاف

العدلات، متطلبات النقل، وطول البقاء في المشفى مع معدلات حدوث GVHD الحاد والنقي طويل الأمد مشابه للمرضى مزروعي النقي. لأن مجموعات الخلايا الجذعية من الدم المحيطي تحوي غالباً CD34<sup>+</sup> أكثر بـ 4-5 أضعاف من الخلايا الجذعية النقية أكثر بـ 10 أضعاف من الخلايا التي ستضج إلى لمفاويات في طعوم النقي، من الممكن أن تزيد معدلات حدوث GVHD المزمن. إن اكتشاف أن دم الحبل السري مصدر غني لخلايا CD34<sup>+</sup> قاد إلى زروعات خلوية جذعية من دم الحبل السري ناجحة، قدمت هذه الإجراءات التجريبية خيار علاجي آخر للمرضى الذين ليس لديهم معطين معائلين HLA. إن ازدياد التقدم قد أشار على أن الاستجابة الممتازة لبعض المرضى لزروع الخلايا الجذعية المكونة للدم مرتبط بشكل جزئي بالتثبيط الفعال للمرض بالطعم المزروع حديثاً. والمشار إليه بتأثير اللوكيميا ضد الطعم. لقد وثقت الدراسات أن ثقافة infusion لمفاويات المعطي تستطيع أن تقيد الهدأة للمرضى الذين لديهم دليل على النكس بعد الزرع المخالف للابيضاض النقي المزمن (CML)، وبشكل معاكس إن الإجراءات التي تنقص من التفاعل بين المعطي والمضيف تزيد من نكس المرض كمثال، معدل النكس عند المرضى الذين تلقوا زروعات معاملة (توأم مطابق) والمرضى الذين تلقوا نقي خالي من الخلايا التائية كمحاولة لتقليل GVHD مزادة.

إن مراقبة فعالية نُقاعات للمفاويات في ضبط CML قاد إلى استنتاج أن التأثيرات المناعية للخلايا المخالفة المزروعة قد تكون أكثر أهمية من الرد الخلوي cyto reduction من أجل شفاء بعض الجناثات الدموية. ولاستغلال أكثر لهذه التأثيرات، يجري حالياً زروعات غير مُقلعة للنقي monmyeloablative والذي بواسطته يتلقى المرضى حميات كافية للمناعة ومشرطة بجرعات كافية تسمح لخلايا المعطي الجذعية المطعمة بدون رد خلوي عنيف. هذه «الزروعات الأصفرية» تنجم في النقي المختلط chimeric marrows (جزء المريض، جزء المعطي) بدون فترات هامة من نقص الخلايا أو تسوية تكون الدم، على الرغم من أن غالبية المرضى المستجيبين يتحول لديهم النقي إلى نقي مشتق من المعطي كاملاً مع الوقت. وهذا لا يزال تجريبياً، فهذه الإجراءات أصبحت باستعمال متزايد خاصة في المرضى الغير مؤهلين لإجراءات ذات سمية عالية أو يعانون من اضطرابات مناعية ذاتية غير خبيثة.

## اضطرابات التكون الدموي

### الفيزيولوجيا المرضية

إن أمراض الخلايا الجذعية المكونة للدم تقطع حلقة التطور الطبيعية للخلية الجذعية مما ينتج عن ذلك نقص في إنتاج الذراري الناضجة (فقر الدم اللاتنسجي) أو فشل التمايز مع إنتاج كميات كبيرة من أشكال غير ناضجة (عسرة تصنع النقي والابيضاض الحاد). أمراض النقي التكاثرية، عسرة تصنع النقي، الاضطرابات الابيضاضية نوقشت في الفصل 47.

الجدول 3-46: تشخيص فقر الدم اللاتنسجي الشديد

الدم المحيطي: النقي على الأقل مما يلي:  
تعداد العدلات 500/mm<sup>3</sup> (500/10<sup>9</sup>/لتر)  
تعداد الصفائح 2000/mm<sup>3</sup> (2000/10<sup>9</sup>/لتر)  
فقر دم مع تعداد شبكيات مصحح <1%  
نقي العظم الخلوية <25%، غالباً <5-10%

## الجدول 446 أسباب فقر الدم اللاتنسجي المكتسبة

الأدوية

مضاد للجذعة: أدوية العلاج الكيميائي، المضادات (كبراميتينيكول، تريميمو برين - سولفا ميتو كيمزول)

استعداد ذاتي تجاه أدوية سمية: DKAHYTCTH (معدّل غير مثبّت)، كبريا، فنيبيكول، الكينكروب، الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيروئيدية.

مضادات الاختلاج: الديسم، مولانا ميدات السهيدين، البسلامير، ميمو الميرين رضى من الفحوم الهيدروجينية، المبيدات الحشرية.

أخماج حموية: التهاب كبد، فيروس إشتاين بار، فيروس غبر الشائعة المكتسبة، أمراض مناعية: تفاعل الطعام ضد المضيق في غبر المناعة قصص عامما

علويولينات الدم

البيلة الخصابية البيلة الانتباية

التشعيع

الحمل

واسعة الطيف بالإضافة إلى العوامل المضادة للفيروسات والفطور قد نلجأ إليها عند وجود نقص شديد في العدلات، الصفائح والكريات الحمر مقيد في المرضى العرضيين بشدة (مع الحذر اتجاه المرضى المؤهلين للزرع).

تركز المقاربات العلاجية الحالية لفقر الدم اللاتنسجي إما على استبدال الخلايا الجذعية المؤهولة بزرع خلية جذعية أو ضبط الاستجابة المناعية الشديدة. كل المرضى الشباب المصابين بفقر الدم اللاتنسجي الشديد مع وجود معطي لنقي العظم موافق بالـ HLA يجب أن يؤخذوا بعين الاعتبار الزرع النقي المغاير Allogenic. هذا الاجراء (انظر الفصل 47) يهدف إلى استعادة الوظيفة الطبيعية للخلايا الجذعية ويعطي الفرصة الوحيدة للعلاج الشافي لهذا المرض وعلى الرغم من أن مدى النجاة طويل الأمد ممتاز (75 حتى 90%) فإن الأمراض الناجمة عن لزوع بعد ذاته تشكل مشكلة مستمرة. نتائج الزرع لدى المرضى بدون معطي متوافق الـ HLA ضعيفة.

لقد كانت الآليات المناعية المفترضة في إحداث الأدوية لفقر الدم اللاتنسجي الدافع إلى مقاربات مثبتة للمناعة في معالجة المرضى في المرضى المسنين، حيث أن هؤلاء غير قادرين على إيجاد معطي خلية جذعية موافق، أو أن هؤلاء غير مؤهلين من نواح أخرى لزرع الخلايا الجذعية. وقد سمح العلاج بالفلوبولين المضاد للخلايا التيموتية (ATG)، والفلوبولين المضاد للمفاويات (ATG) مع السيكلوسبورين (مثبط نوعي للخلايا التائية) باستعادة وظيفة النقي (وبالتالي التخلص من نقل الصفائح وكريات الدم الحمراء) في 70-80% من المرضى. مع معدلات بقيا لمدة 5 سنوات عند 90% من المستجيبين. تتضمن التأثيرات الجانبية لـ ATG و ALG حدوث التآق وداء المصل بسبب وجود مستضدات الحصان أو الأرنب في المصل المضاد. ولكن هذه التأثيرات محدودة لنفسها، ينكس ويعاود المرض لدى غالبية المرضى وهذا يمكن علاجه بمعالجة ATG و ALG إضافية. عوامل مثبطة للمناعة أحدث (مثل mycophenolate mofetil)، الأندروجينات، وعوامل تجريبية. المعالجات الكيميائية التقليدية كالسيكلوفو سفاميد عادة سامة جداً. لأن إنتاج السيتوكينات داخلي المنشأ مرتفع عادة لدى مرضى فقر الدم اللاتنسجي، الاستعمال الروتيني لعوامل النمو مثل EPO، rhG-CSF، أو عامل الخلية الخلية الجذعية غير فعال على العموم. ولكن عند المرضى المستعصيين، يظهر أن الإعطاء طويل الأمد للسيتوكينات المؤشبة له تأثيرات مقوية لخلايا الدم. المرضى الذين بقيوا على قيد الحياة بعد تلقي المعالجة الأولية لمرض يبقون على خطورة عالية لنشوء اضطرابات دموية أساسية أخرى مثل عسر تنسج النقي، اللوكيميا، والبيلة الخضابية الانتباية البيلة. العلاقة ما بين مثل هذه الاضطرابات النسيجية وأمراض فقر الدم اللاتنسجي بعد ذاتها تبقى متاراً للجدل.

في البلدان المتطورة (تايلاند والصين) منها في الأمم القريبة الصناعية (أوروبا وإسرائيل، وهذه الحقيقة لا يتم تفسيرها باختلاف التعرض للأشعة أو الأدوية. غالبية حالات فقر الدم اللاتنسجي مجهولة السبب، مع نسبة قليلة تحصل في سياق الاضطراب الولادي.

إن الأسباب المعروفة لفقر الدم اللاتنسجي المكتسبة كثيرة (انظر الجدول 446) وتتراوح من التعرض الإشعاعي الممعد للنقي إلى الحميات الشائعة والأدوية. ويعتبر وجود سوابق سمية نقوية بسبب الأدوية أو المواد الكيميائية (البنزين، الفحوم الهيدروجينية الحلقية المتواجدة في المنتجات البترولية، الفراء المطاطي، المبيدات الحشرية، والصبغات الكيميائية)، أو التشعيع بجرعة عالية عاملاً مؤهلاً لفقر الدم اللاتنسجي. لأن هذه العوامل تؤدي بشكل مباشر للخلايا الجذعية المكونة للدم في طور التكاثر والتمايز بتعريض أذية الـ DNA. العناصر العلاجية كالعلاج الكيميائي السام للخلايا (خاصة العوامل المؤلكة) أو العلاج الشعاعي يستهدف كل الخلايا ذات الدورات التكاثرية السريعة وغالباً تحرض لا تصنع نقوي عكوس.

المعطيات المتراكمة ركزت على أن لمفاويات الثوي هي المتهمة غالباً في تغير تكون الدم الطبيعي، إن الخلايا اللحمية في نقي العظم ومستويات السيتوكينات لدى مرضى اللاتنسج طبيعية. يحدث فقر الدم اللاتنسجي أيضاً في الأمراض الناتجة عن خلل التنظيم المناعي وبعد الأخماج الفيروسية، وهي موجودات تقترح آلية ثانية متواسطة بالمناعة لهذا المرض. إحدى الفرضيات تقول بأن المستفيد يتم تقديمه للجهاز المناعي بواسطة الفيروسات أو الأدوية مما يحرض الخلايا التائية السامة للخلايا والتي تقوم بعد ذلك بتدمير الخلايا الجذعية الطبيعية بشكل مستمر. في حالات نادرة 1 من 100000 من المرضى سوف يطور فقر دم لاتنسجي شديد بسبب تفاعلات دوائية غير طبيعية (تحساس). ومن غير الواضح فيما إذا كان هؤلاء الأشخاص يملكون تأهب وراثي غير معروف للحساسية للتعرضات (مثل مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية، السولفانا ميدات، أو حمى إشتاين بار) الموجودة بشكل شائع في غالبية السكان.

## المعالجة

معدل الحياة للمرضى غير المعالجين ضئيل ويتراوح بين 2-6 أشهر. لأن معظم المرضى يموتون بالخمج الشديد، العلاج الداعم بالصادات



# الاضطرابات النسيجية الخلية الجزعية المكونة للدم

خمج، تعب، وهن. زلة بسبب نقص الصفائح، ونقص البيض وفقر الدم. الفحص الفيزيائي غير موجه عادة. على الرغم من أن 25% من المرضى أو أكثر قد يكون لديهم ضخامة طحال. إضافة إلى نقص الخلايا فإن لطاخة الدم المحيطي تبدي اضطرابات شكلية مميزة. الخلايا الحمراء كبيرة الحجم مع تنقط ولوع بالأساس. العدلات ناقصة التجنب وناقصة التفصيص. مع نواة ثنائية الفص مميزة ويسمى ذلك اضطراب بلغر - هيوت الكاذب *pseudo-pelger-huet anomaly*. ويجب توقع وجود تشوه *pelger-huet*. عندما تظهر تعدادات خلوية تفريقية آلية أعداداً كبيرة من العصابات *bands*.

نقي العظم في الـ MDS عادة طبيعي الخلوية أو مفرط الخلوية. إلا أن 10% المرضى قد يكون لديهم النقي ناقص الخلوية. وتشمل تبدلات سوء التصنع السلاسل الخلوية الثلاث. السلسلة الحمراء تبدو ضخمة الأرومات مع خلايا متعددة النوى أو تطور نووي هيولي غير متزامن. السلسلة النقية تبدي نضج ضعيف مع انحراف نحو اليسار باتجاه الأشكال النقية الأبرك. ارتفاع أعداد الأرومات النقية أمر شائع. تزداد هذه الأعداد مع التطور باتجاه الأبيضاخ الحاد. قد تتواجد نوات صغيرة جداً «نواة صغيرة جداً ولا حبيبية». ويظهر الفحص بالمجهر الإلكتروني للنقي تبدلات خلوية (زيادة الكروماتين النووي، فجوات هيولية، ونفاطات غشائية *blebs*) مميزة لزيادة الموت الخلوي المبرمج. على الرغم من أنه قد تشاهد الأرومات النقية. ولكن يجب أن تكون أقل من 20% من حجيرة النقي.

ويجب الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الأخرى لسوء نضج النقي مثل عوز فيتامين B<sub>12</sub>. أو عوز الفولات. استعمال الكحول، العلاج الكيماوي، وفيرس عوز المناعة الإنساني المكتسب HIV. ويجب تمييز المرضى الذين يشك بوجود سوء تصنع النقي لديهم مع وجود نقص خلوية النقي عن فقر الدم اللاتنسجي. ويثبت التحليل الخلوي المورثي لنقي العظم وجود اضطرابات صبغية نسيجية في ثلث وحتى نصف المرضى. إن تحديد بعض الحذوفات المورثة وتبدلات المواضع الصبغية المطابقة لتلك المشاهدة في ابيضاض الدم النقوي الحاد يشير إلى آليات مشابهة في آذية نسيجية الخلية الجزعية النقية (الجدول 47-1).

## التصنيف والإنذار

يتنوع السير السريري لـ MDS بشكل واسع. فبعض المرضى يعيشون حياة طبيعية إلا أن الغالبية يموتون باكراً بسبب الاختلالات المتعلقة بنقص الخلايا و/أو قصور النقي. 15-20% من المرضى يموتون بسبب

تسلسل التحول الخلوي الخبيث اضطرابات مركبة في النضج والتمايز الطبيعي، وتترج النظرية متعددة الخطوات للتكون الأرومي بأن هذه الاضطرابات قابلة للانفصال وقد تساهم بالتقدم التدريجي من خلية طبيعية إلى خلية متحولة بشكل كامل. وتشكل الدورات المستمرة للخلايا المكونة للدم وسطاً لتطور اضطرابات مورثة نسيجية تدعم هذا النموذج. وتؤدي الاضطرابات النسيجية للخلية الجزعية المكونة للدم إلى ظهور مجموعة من الأمراض الابيضاضية وما قبل الابيضاضية. تؤدي الاضطرابات البدئية في النضج إلى ظهور عسرة نضج النقي، بينما يؤدي فقدان التحكم الطبيعي بالتكاثر إلى أمراض النقي التكاثرية. كل هذه الاضطرابات هي ما قبل ابيضاضية مع معدل تحول متبدل ولكن محدد جيداً إلى ابيضاض حاد.

## اضطرابات عسر تصنع النقي

تتميز متلازمة عسرة نضج النقي (MDS) بتكون دموي مضطرب ومضطرب في واحد أو أكثر من الصفوف الخلوية النقية الكبرى. يكون لدى المرضى نقص خلوي شامل على الرغم من وجود أعداد طبيعية أو زائدة من الخلايا المكونة للدم في نقي العظم. يترافق النضج المضطرب مع ازدياد الموت الخلوي المبرمج *apoptosis* داخل النقي، والذي يسهم بنقص تحرير الخلايا الناضجة إلى المحيط.

الـ MDS البدئي مرض يحدث غالباً لدى الأشخاص المسنين بمعدل 500/1 تقريباً في الفترة التي تتراوح بين عمر 60-75 سنة. معظم الحالات مجهولة السبب على الرغم من أن الوقوع يزداد لدى الأشخاص ذوي التعرض المسبق للإشعاع، العلاج الكيماوي والكيماويات العضوية (مثل البنزين). قد يحدث MDS الثانوي في أي عمر بعد العلاج الكيماوي (العوامل المؤلفة. الانترا سيكلينات). العلاج بالإشعاع المؤين. وزرع نقي العظم من أجل السرطانات الأخرى. يشكل MDS الثانوي 10 إلى 15% من جميع حالات MDS المشخصة. وبينما تزداد علاجات السرطانات البدئية من مدة الحياة فإن حدوث عسر نضج النقي الثانوية يميل لأن يزداد أيضاً.

## التشخيص

معظم مرضى الـ MDS يحالون للتقييم بعد كشف نقص خلايا محيطي بالصدفة. يأتي المرضى المرضيين بموجودات متعلقة بالتأثيرات الثانوية لنقص الخلايا وتتضمن: نزف. كدمات *bruising*.

## الفصل 47- الاضطرابات النسيلية للخلية الجذعية المكونة للدم 439

فإن مرضى فقر الدم المعند مع فرط الأرومات أو نقص الخلية المعند مع عسر تصنع متعدد السلاسل نصيبهم قليل. ولكن، هذا التصنيف يرتبط فقط بشكل تقريبي مع البقية على العموم (الجدول 47-2) طورت مجموعة العمل نظام التقييم الانذاري الدولي (IPSS) من أجل تنبؤ أفضل بالنتائج السريرية. يقسم IPSS مرضى MDS إلى ثلاثة مجموعات إنذارية اعتماداً على الشذوذات الخلوية الموروثة. نقص الخلايا، العمر المتقدم، والنسبة المئوية للأرومات في النقي (جدول 47-4).

يقدر العمر الوسطي في عسر التصنع النقوي بأقل من سنتين. ولسوء الحظ، فالحيارات العلاجية لهذا الاضطراب محدودة. كما في اضطرابات الخلية الجذعية الدموية الأخرى، والعلاج الشافي الوحيد هو زرع الخلية الجذعية المخالف (انظر الفصل 46). كل المرضى دون سن الأربعين من العمر ولديهم المستضد HLA للكريات البيض متوافقاً مع معط شقيق يجب أن يمنحوا هذا الإجراء. تتراوح معدلات البقية طويلة الأمد عند المرضى الشباب الذين تلقوا زروعات من معط شقيق موافق من 45 إلى 75%. يجب اعتبار المرضى الشباب أيضاً مرشحين لزروعات من معط غير قريب أو غير موافق. وهناك خطط علاجية متنوعة لمعظم المرضى غير المؤهلين لزرع الخلايا الجذعية. فالمرضى المسنين لا يتحملون أو لا يرغبون بمدخلات هجومية دون وجود أمل بالشفاء. يعالج مرضى MDS ذوي الخطورة المنخفضة للتحويل الخبيث بشكل أفضل بنقل الكريات الحمر والصفائح. وقد نجح تناول عوامل النمو (CSF, GM-CSF, EPO) في علاج فقر الدم ونقص العدلات المتعلق بـ MDS وانقاص حاجات النقل لدى بعض المرضى. ويجب إعطاء الأهمية أيضاً للعلاجات الغريبة الواعدة إذا كانت متاحة.

يعالج المرضى الذين لديهم اضطرابات خلوية مورثية تؤهبهم لحدوث ابيضاض أو لديهم مستويات عالية من الأرومات في الدم كما أن لديهم ابيضاض نقوي حاد AML، ولكن العلاج الكيماوي التقليدية تحقق معدلات هجوع منخفضة مع فترات قصيرة من التحرر من المرض. ونسبة نكس عالية خلال أول 12-18 شهر. وبشكل عام لا يترافق العلاج مع ازدياد هام في مدى الحياة. حتى لدى المرضى الذين يحصل لديهم هجوع، الـ MDS الثانوي صعب العلاج للغاية وغالباً ما يتطور نحو ابيضاض نقوي معند. وحالي يتم التحري عن جدوى استعمال عوامل معرضة على التمايز، جرعات كيماوية منخفضة، ومواد معدلة للمناعة.

الجدول 47-1: الشذوذات الخلوية الموروثة ذات الأهمية الانذارية في

| الابيضاض النقوي الحاد |     | التواتر                       |       | الشدّة  |
|-----------------------|-----|-------------------------------|-------|---------|
|                       |     | هجوع كامل/ (هجوع كـمـل مستمر) |       |         |
| إندوار حسن            |     |                               |       |         |
| (16)                  | 10% | 40-50                         | 20-30 | (20-30) |
| (21)                  | 8%  | 40-50                         | 20-30 | (20-30) |
| (18)                  | 5%  | 40-50                         | 20-30 | (20-30) |
| إندوار متوسط          |     |                               |       |         |
| طبيعي                 |     | 30-50                         | 50-80 | (15-25) |
| إندوار سيئ            |     |                               |       |         |
| 5-5.5                 | 7.7 | 3.5                           | 3.5   | 3.5     |
| 6                     | 10  | 15                            | 40    | 40      |

بسبب الابيضاض الحاد النقوي. وكما في AML (انظر لاحقاً)، فإن التاريخ الطبيعي لبعض متلازمات MDS مرتبطة بشذوذات خلوية مورثية خاصة، ويجب أن تجرى دراسات جزيئية دقيقة للنقي عند التقييم البدئي. على سبيل المثال، يترافق MDS مع حذف معزول في الذراع الطويل للصبغي 5 (المشار إليه denovo5q-syndrome) مع سير سريري حسن. والمرضى غالباً نساء مسنين يأتون بفقر دم معند كبير الخلايا، مع تعداد صفائح طبيعي أو مرتفع. وإنذار سريري حسن. يعيش المرضى غالباً لسنوات عديدة مع نقل كريات دم حمراء متقطع، وخطورة التحويل الابيضاضية قليلة، على العكس يترافق الـ MDS المترافق مع حذف الذراع القصير للصبغي 7 (q7) أو تثلث الصبغي 8 غالباً مع نتائج سريرية سيئة (الجدول 47-1).

وبشكل تقليدي، قد صنف الـ MDS بحسب النظام الفرنسي - الأمريكي - البريطاني (FAB) (الجدول 47-2) إلى خمسة أصناف اعتماداً على شكل خلوية النقي ونسبة الأرومات، هذه الأصناف هي: فقر الدم المعند، فقر الدم المعند مع أرومات حديدية حلقية. فقر الدم المعند مع فرط الورمات، فقر الدم المعند مع فرط الأرومات في طور التحويل. و ابيضاض دم نقوي مزمن بالوحيات. الأكثر حداثة. أن منظمة الصحة العالمية (WHO) جددت المعايير التصنيفية بدمج معايير FAB مع الموجودات المورثية وموجودات نقي العظم (الجدول 47-3)، على العموم.

الجدول 47-2: التصنيف الفرنسي - الأمريكي - البريطاني (FAB) لاضطرابات عسرة تصنع النقي

| النقي              | الدم              | النقي              | التطور نحو الابيضاض | معدل البقية الوسطي |
|--------------------|-------------------|--------------------|---------------------|--------------------|
| (%)                | (%)               | (%)                | (%)                 | (الاشهر)           |
| أرومات >5%         | أرومات >1%        | أرومات >5%         | أرومات >1%          | 50                 |
| أرومات >5%         | أرومات >1%        | أرومات >5%         | أرومات >1%          | 65                 |
| أرومات 5-20%       | أرومات >1%        | أرومات 5-20%       | أرومات >1%          | 15                 |
| أرومات 20-30%      | أرومات >1%        | أرومات 20-30%      | أرومات >1%          | 9                  |
| أي عدد من الأرومات | أرومات <10% /ليتر | أي عدد من الأرومات | أي عدد من الأرومات  | 23                 |



## الجدول 47-3: تصنيف WHO لتلازمات عسر تصنع النقي

| الصف   | موجودات الدم   | موجودات نقي العظم   |
|--|--|---|
| فقر الدم المعند (RA)   | فقر دم، لا يوجد أو نادراً ما تشاهد أرومات  | عسر تصنع في السلسلة الحمراء فقط، <5% أرومات، و>15% أرومات حديدية حلقة   |
| فقر الدم معند مع أرومات حديدية حلقة (RARS)                               | فقر دم، لا يوجد أرومات   | <15% أرومات حديدية حلقة، عسر تصنع في السلسلة الحمراء فقط، <5% أرومات  |
| نقص خلايا معند مع عسر تصنع متعدد السلاسل (RCMD)                          | نقص خلايا (ثانوي أو شامل)، أرومات غائبة أو نادرة، <10×10 <sup>9</sup> /ليتر وحيدات                     | عسر تصنع في <10% من الخلايا في سلسلتين أو أكثر من السلاسل النقية، <5% أرومات، لا يوجد جسيمات أور، >15% أرومات حديدية حلقة |
| نقص خلايا معند مع عسر تصنع متعدد السلاسل مع أرومات حديدية حلقة (RCMD-Rs) | نقص خلايا (ثانوي أو أكثر)، أرومات غائبة أو نادرة، لا يوجد جسيمات أور، <10×10 <sup>9</sup> /ليتر وحيدات | عسر تصنع في <10% من الخلايا في سلسلتين أو أكثر من السلاسل النقية، <5% أرومات، لا يوجد جسيمات أور                          |
| فقر دم معند مع فرط الأرومات 1- RAEF                                      | نقص خلايا، <5% أرومات، لا يوجد جسيمات أور، و<10×10 <sup>9</sup> /ليتر وحيدات                           | عسر تصنع في سلسلة أو أكثر، 5-9% أرومات، لا يوجد جسيمات أور  |
| فقر دم معند مع فرط الأرومات 2- RAEF                                      | نقص خلايا، 5-19% أرومات، جسيمات أور <10×10 <sup>9</sup> /ليتر وحيدات                                   | عسر تصنع أحادي أو عديد السلسلة، 10-19% أرومات، ± جسيمات أور   |
| متلازمة عسر تصنع النقي- اللامصنفة (MDS-U)                                | نقص خلايا، أرومات غائبة أو نادرة، لا يوجد جسيمات أور   | عسر تصنع وحيد السلسلة، <5% أرومات، لا يوجد جسيمات أور   |
| MDS المترافق مع حذف معزول للصبغي (q5)                                    | فقر دم، تعداد الصفيحات طبيعي أو مزداد، و<5% أرومات   | نواءات طبيعية أو مزدادة مع نواة ناقصة التخصص، <5% أرومات، شذوذ مورثي خلوي معزول بحذف q5، لا يوجد جسيمات أور               |

## الجدول 47-4: نظم التقييم الإنذاري الدولي (IPSS) لاضطرابات عسرة تصنع النقي

| العلامة | الأرومات | النمط الطبيعي       | نقص الخلايا     | العلامة الكلية | معدل النقي الوسيط (سنوات) |
|---------|----------|---------------------|-----------------|----------------|---------------------------|
| 0       | <5%      | طبيعي 20q-5q-Y20    | قلة خلايا (1-0) | 0              | 5-7                       |
| 0.5     | 5-10%    | كل الشذوذات الأخرى  | قلة خلايا (2-3) | 0.5-1.0        | 3.5                       |
| 1       | -        | صبغي 7 شاذ، <شذوذات | -               | 1.5-2          | 1.2                       |
| 1.5     | 11-20%   |                     |                 | 2.5 أو أكثر    | 0.4                       |
| 2       | 21-30%   |                     |                 |                |                           |

\* نقص الخلايا يعرف كما يلي: خضاب >10×10<sup>9</sup>/ل عدلات >1500/مليمتر، صفيحات >100/ميكروليتر

## احمرار الدم polycythemia vera (PV)

احمرار الدم هو اضطراب رئيسي في الخلية الجذعية يتميز بازدياد كتلة خلايا الدم الحمراء الجواله (RCM) كلمة: *polythemia* تعني زيادة خلايا الدم الحمراء في الدم وهذا قد يكون أساسي، ناجم عن خلل في الخلية الجذعية (PV)، أو ثانوي، ناجم عن ازدياد إنتاج خلايا الدم الحمراء كاستجابة للمنبهات الفيزيولوجية، بوجود EPO. تمتاز طلائع الخلايا الجذعية متعددة الكمون إلى طلائع الكريات الحمر الباكرا وفي النهاية كريات حمر تحمل الخضاب. وإن قدرة البدن على زيادة إنتاج الكريات الحمر في حالات نقص الأكسجة، فقر الدم، انحلال الدم، والخسارات الدموية الحاد تؤمن ايصال الأوكسجين بشكل مستمر إلى الأنسجة وعند إنتاج المزيد من الـ EPO. وبالتالي يتناقص إنتاج الكريات الحمر. ومستوى خضاب المصل يبقى طبيعي. عندما يشخص المرض لأول مرة بارتفاع مستوى الخضاب فإن التقييم الأولي يجب أن يركز على أنه فيما إذا كان هناك زيادة في RCM (تكوين كريات حمر مطلق) Red blood Cell Mass أو أن RCM طبيعي مع تناقص حجم

## أدواء النقي التكاثرية (MPDs)

أدواء النقي التكاثرية (MPDs) هي اضطرابات نسيلية في الخلية الجذعية تتميز بفرط البيض، فرط الصفيحات، فرط الكريات الحمر، ضخامة الطحال، وفرط خلوية النقي. وتقسم هذه الأمراض إلى أربع مجموعات مرتكزة على نوع الخلية الغالبة المفرطة التكاثر. احمرار الدم (PV)، فرط الصفيحات الأساسي (ET)، الحؤول النقوي مجهول السبب أو تليف النقي، وبيضاض الدم النقي المزمن (CMML). كل هذه الأمراض يمكن أن تترافق مع تطور نسيلي إلى ابيضاض حاد، وباستثناء الـ (ML)، فإن ابيضاض الحاد مع ذلك هو اختلاط نادر و متأخر الحدوث. إن العلامة المميزة لأدواء النقي التكاثرية هي قصور الخلية الجذعية في استجابتها للآليات المنظمة الراجعة الطبيعية لكتلة الخلايا المولدة للدم. تبدي الخلايا الجذعية المأخوذة من المرضى المصابين بأدواء النقي التكاثرية نمواً مستمراً في الزجاج بوجود المصل دون إضافة السيروتوكينات الخارجية المنشأ. وقد أصبحت هذه التقنية وسيلة معيارية لتشخيص أدواء النقي التكاثرية.

عند النساء، ولا بد من الحذر عند استعمال مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والأسبرين بسبب خطورة النزف الهضمي. ومع المعالجة الفعالة فإن معدل الحياة طويل الأمد يكون غالباً.

### فرط الصفيحات الأساسي (ET)

الـ ET هو اضطراب بالخلية الجذعية متعددة الكمون يؤدي إلى مستويات مرتفعة من الصفيحات والكريات البيض. وظيفة الصفيحات ومدة حياتها طبيعيتان. وكما في احمرار الدم فإن منشأ الآفة غير معروف. ولأن تعداد الصفيحات المرتفع يمكن عزوه إلى أخماج جرثومية، انتان دم، عوز الحديد، أمراض مناعية ذاتية، والأدواء الخبيثة. فإنه من الواجب نفي الأسباب الأخرى للمرض قبل وضع تشخيص ET. يتطلب التشخيص وجود تعداد صفيحات يتجاوز  $10 \times 600000 / \text{ليتر}$  مع كتلة طبيعية للكريات الحمر (RCM طبيعي). مستويات حديد طبيعية، وفحص نقي ينفي ووجود صبغي فيلاليا المشخص لـ CML. وبمكس الأمراض النقوية التكاثرية الأخرى. فإن الخلايا النقوية المأخوذة من مرضى الـ ET غالباً لا تظهر نمو نسلي مستقل عن عوامل النمو. أكثر من ذلك، فقد أوضحت الدراسات النسيجية، أن حوالي 50% فقط من النساء، اللواتي شُخص لديهن ET يملكون تكون دم نسلي، وذلك بشكل غير مشابه للأمراض التكاثرية النقوية الأخرى (MPDs). وبذلك فمن المحتمل أن يكون ET ممثلاً لاضطراب سريري مغاير للجنس. دراسات أعمق مطلوبة لتحديد فيما إذا كان مرضى الـ ET بالفعل على خطورة للاختلاطات الأكثر شيوعاً لـ MPDs، متضمنة الداء الخثري والتحول إلى ابيضاض حاد.

إن الـ ET مرض غير شائع مع ازدياد أعداد الحالات المكتشفة لدى أشخاص لا عرضيين بالفحص المخبري الروتيني. وعلى الرغم من أن العمر الوسطي لبدء المرض أصغر من 60-65 سنة فإن 10-25% من المرضى أصغر من 40 سنة. حتى ثلثي المرضى لاعرضيين، تتضمن الأعراض الحركية الوعائية: صداع، دوخة، تبدلات بالرؤية، واحمرار الأطراف المؤلم *erythromelalgia* (ألم حارق مع حماوى في اليدين والقدمين). وقد تحدث اختلاطات خثارية شريانية خطيرة مثل الهجمات الاقفارية العارضة، السكتة الدماغية، الاختلاجات، الخناق الصدري، واحتشاء العضلة القلبية. وفي حالات نادرة تحدث آفات جلدية فرقرية أو أورام دموية. خطورة النزف الهضمي أقل من 5%.

وبشكل عام، فإن معدلات الحياة للمرضى المصابين بهذا الاضطراب مشابهة لتلك المشاهدة في الأشخاص المماثلين بالعمر وغير المصابين بالمرض خطورة التحول الابيضاضى منخفضة (3 إلى 4%) بالمقارنة مع MPDs الأخرى. ولكن المراضة الناجمة عن الحوادث النزفية والخثارية عالية. يتحدد العلاج بالأعراض وبالعلامات السريرية حيث تكون الجرعات المنخفضة من الأسبرين فعالة في التخلص من الأعراض العصبية، وتملك خطورة منخفضة لإحداث النزف. المرضى ذوي العمر المتقدم، مع قصة خثار سابقة وفترة طويلة من الإصابة بالمرض يكونون عرضة لحوادث وعائية في المستقبل ويعالجون بالعوامل المنقصة للصفيحات، الهيدروكسي يوريا، وهو عامل مثبط للنقي بشكل غير نوعي. هو الأكثر استعمالاً لإنقاص الصفيحات وتعداد البيض، ولكن تأثيراته بعيدة المدى المحرصة على ابيضاض وتأثيراته المشوهة لاتزال غير معروفة. ولهذا السبب، لا يعالج المرضى

البدن الكلي (كثرة كريات حمر واضح). حالما يكشف ارتفاع RCM، فيجب تظافر الجهود لتحديد فيما إذا كان نتاج الكريات الحمر المرتفعة ناجم عن استجابة فيزيولوجية لمستويات EPO المرتفعة، أو أنه ذو تكاثر مستقل ذاتياً بحيث يعكس وجود اضطراب أساسي في الخلية الجذعية. وفقط الحالة السابقة هي احمرار دم حقيقي.

إن الـ PV هو اضطراب نسلي بدئي بالخلية الجذعية من منشأ غير معروف. يتميز بفرط كريات حمر مسيطر ومترافق مع اضطراب أخرى في التكون الدموي. فعوالي نصف المرضى نجد لديهم اضطرابات مرافقة في الكريات البيض و/أو الصفيحات. وقد كان تشخيص الـ PV يعتمد على مبدأ الاستبعاد أو نفي الأسباب الأخرى. وقد اعتمدت المعايير التشخيصية على ارتفاع RCM، الضخامى الطحالية، كثرة الصفيحات، كثرة البيض، حذف نقص الأكسجة والأسباب الثانوية لكثرة الحمر، وارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلوية للكريات البيض ومستويات B12 في المصل. وقد قادت المعلومات الأكثر حداثة عن الفيزيولوجيا الإراضية للمرض إلى معايير تشخيصية جديدة.

إن تطابق نسيلة النقي الشاذة، مستويات EPO مفيد في وضع تشخيص PV الأساسي يحدث احمرار الدم في 1 إلى 3 من أصل 100000 شخص. مع عمر وسطي للهجمة يقدر بـ 65 سنة. يعد التشخيص والعلاج الباكرين لاحمرار الدم أمراً هاماً لأن المرضى غير المعالجين يكونون على درجة عالية من الخطورة للمراضة والموت بسبب الأمراض الصحية الخثرية في الدوران المخي، الكلبي، والمساويقي. 20% من المرضى يأتون بأعراض خثرات وريدية وشريانية، ويشكو المرضى بشكل نموذجي من صداع، مشاكل بالرؤية، تقيم فكري، وحكة بعد الحمام، ويعد وقوع الحوادث الوعائية الانسدادية مثل السكتة الدماغية، الهجمات الاقفارية العارضة، نقص التروية القلبية، وآلام الأصابع، تشوش الحس، والموات من الأمور الشائعة. كما قد يحدث خثرات رئوية، كبدية، وريدية عميقة، وفي وريد الباب. بالمقابل، قد يصبح المرضى مؤهبن للحوادث النزفية والتي يفترض أنها ناتجة عن وظيفة غير طبيعية للصفيحات وقد يأتي مثل هؤلاء المرضى بنزف هضمي. يظهر الفحص الفيزيائي بشكل شائع وجود انسداد في الوريد الشبكي، زرقة متوردة ruddy cyanosis، وضخامة طحال، يبدو الدم المحيطي غالباً صغير الخلايا، مع أوبدوت وجود نقص في الحديد. فحص النقي يظهر فرط في الخلية، الملامح الخلوية المورثية تكون طبيعية عادة زمن التشخيص، وحدوث اضطرابات خلوية مورثية نسبية يعلن عن بدء التحول الخبيث في المراحل الأخيرة من هذا المرض.

بدون علاج، يموت يصف المرضى خلال 18 شهر بسبب الاختلاطات الخثارية. مع العلاج، يصبح احمرار الدم مرضاً مزمناً ومترقياً. خطورة التحول نحو تليف النقي وبيضاض الدم النقوي تقدر بـ 20-25% خلال 20 سنة. المرضى المتقدمين بالعمر، والذين لديهم قصة خثار سابقة ومستويات هيماتوكريت عالية يكونون على درجة عالية من الخطورة لوقوع حوادث وعائية متلاحقة. ولذلك تصبح الفصادة المتقطعة ركناً أساسياً في العلاج. وتستعمل الجرعات المنخفضة من الأدوية الكيماوية بشكل شائع العلاج فرط البيض والصفيحات. وتضمنت العلاجات القديمة استعمال العوامل المؤلفة والفسفور المشع ( $^{32}\text{P}$ ). أما المعالجات الحديثة فتعتمد بشكل كبير على الهيدروكسي يوريا والانتريفيرون. أهداف المعالجة هي هيماتوكريت أقل من 45% عند الرجال ومن 42%

الضخامة الكبدية الطحالية. وجود شذوذات خلوية وراثية ووجود أعراض جهازية. التحول الأبيضاضى يحدث لدى 8-10% من المرضى. تتضمن الأسباب الأخرى للموت. قصور قلب، خمج، نزف داخل القحف. وصمة رئوية لا يوجد علاج شافي لهذا المرض. قد نحاول إجراء زرع خلية جذعية مغاير للمرضى الشباب المصابين بالمرض. يستخدم نقل الدم الملطف وإعطاء الأندروجينات و/أو الستيروئيدات القشرية للحفاظ على مستويات الكريات الحمر. يمكن استخدام الهيدروكسي يوريا لإنقاص فرط الصفائح وفقر البيض. ويجري استئصال الطحال للمرضى الذين لديهم ضخامة طحال عرضية. نقص صفيحات معند، أعراض فرط استقلاب، فرط توتر وريد الباب. والنتائج مرضية بشكل عام. ويمكن إجراء تشييع طحال ملطف للمرضى غير الجراحين. وبشكل عام، لا يوجد حتى الآن علاج يطيل أمد الحياة أو يعوق تطور المرض بشكل هام.

### الابيضاض النقوي المزمن CML

الـ: CML هو مرض تكاثري نقوي يتميز بزيادة مسيطرة في خلايا السلسلة المحببة. مع فرط تصنع في الصفيحات وخلايا السلسلة الحمراء. ويتميز عن باقي الأمراض النقوية التكاثرية بالتطور المعيز بما في ذلك التحول الحتمي إلى ابيضاض حاد.

### الوبائيات والتاريخ الطبيعي للمرض:

الـ CML هو الأكثر شيوعاً من بين الأمراض النقوية التكاثرية، يحدث بنسبة 15-20% من جميع الابيضاضات في 1 من أصل 100000 شخص. العمر الوسطي للبدء هو 53 سنة، ولكنه قد يصيب أي عمر حتى 40% من المرضى يكونون لا عرضيين. والبعض يأتي بقصة تعب، وسن، قصر في النفس، نقص في وزن، حدوث كدمات بسهولة، والتخمة المبكرة. ويبيد الفحص الفيزيائي عادة ضخامة في الطحال، القيم المخبرية هامة حيث نلاحظ ارتفاع هام في تعداد الكريات البيض (وسطياً  $10 \times 10^9$  /لتر) مع خلايا نقوية ناضجة وغير ناضجة. ومستويات منخفضة من الفوسفاتاز القلوية. ارتفاع مستويات حمض البول ونزاع هيدروجين حمض اللبن (LDH)، وفرط في الصفيحات. نقي العظم مفرط الخلوية بشدة مع هيمنة شديدة للخلايا النقوية.

يتمثل التطور الطبيعي للمرض بطور مزمن يتطور نحوه نوبة الأرومات الحادة. نموذجياً، يشخص المرض في الطور المزمن، وهو مرحلة طويلة تدوم 3-5 سنوات. تعداد البيض المحيطي مرتفع، مع زيادة حمضات وأسعات، ولكن قليل من الأرومات. مع التحكم بتعداد الخلايا الدموية في المحيط يكون المرضى لا عرضيين في هذه الفترة. في النهاية، يدخل المرض بطور متسارع يتميز تحمى، نقص وزن، وتزداد ضخامة الطحال سوءاً. مع ألم عظمي بسبب التقلب السريع لخلايا نقي العظم بالرغم من المعالجة، فإن تعداد كريات الدم البيضاء يزداد مع زيادة عدد الأرومات الجواله. الطور النهائي لـ CML والمسمى بنوبة الأرومات، يشير إلى التطور نحو الابيضاض الحاد، حيث يستبدل النقي في هذا الطور بالأرومات، مع تناقص مرافق في أعداد الخلايا الطبيعية الناضجة في النقي والمحيط. يحدث الموت خلال أسابيع وحتى أشهر قليلة. ثلثي المرضى يطورون ابيضاض نقوي في حين يطور

الشباب و/ أو الحوامل حتى يصبحوا عرضيين. ويستعمل أيضاً Anagrelide. وهو عامل مضاد للصفائح يعطى فمويًا ويثبط بشكل مباشر نضج النواءات، والانتريفيرون- $\alpha$ . معدل حيوي يغير بطريقة ما بولوجيا التسلية الخبيثة. على كل حال. فإن جميع هذه العوامل تتطلب إعطاء طوال الحياة لضبط المرض. معتبرة أن جزء هام من المرضى المصابين بالـ ET هم نساء شابات في سن الإنجاب. ومقاربة الحوامل المصابات تشكل مشكلة مستعصية. فالمصابات تال EIT يمكن معدلات عالية للملاص. وعلى الرغم من عدم توفر دراسة كافية، فقد اقترحت بعض الدراسات على أعداد صغيرة أن الانتريفيرون والأسبرين قد يحسنان فرصة الحصول على نتائج ناجحة من الحمل.

### تليف النقي (الحؤول النقوي مجهول السبب)

تليف النقي هو اضطرابات نسيلي في الخلية الجذعية يتميز بتليف نقوي زائد غير طبيعي يقود بالنهاية إلى قصور النقي. ويعتقد بوجود طلائع نقوية غير طبيعية تؤدي إلى ظهور نواءات سيرة التصنع تفرز مستويات زائدة من عوامل نمو مصورات الليف. تعمل هذه السيتوكينات على مصورات الليف الطبيعية وغيرها من الخلايا اللحمية محرضة إياها على التكاثر المفرط وترسب الكولاجين. ومع الوقت، تقود زيادة التليف في نقي العظم إلى تحرر الطلائع المكونة للدم متعددة الكمون إلى المحيط. ومن ثم تهجر هذه الخلايا وتعيد بناء نفسها في مواقع أخرى. وبذلك يتحول التكون الدموي خارج نقي العظم إلى أنسجة أخرى. ولا سيما الطحال والكبد وتسمى هذه العملية بالتكون الدموي خارج النقي *Extramedullary hematopoesis*.

تليف النقي (الحؤول النقوي مجهول السبب) مرض نادر يصيب الأشخاص المسنين مع معدل وقوع سنوي يقدر بـ 0.5 حالة لكل 100000 في المراحل الباكر من المرض، يكون المرضى لا عرضيين. بعد ذلك، يشكو المرضى من تعب وضيق نفس مترقيين يعود إلى فقر الدم أو التخمة *satiety* الباكرة وآلم أو امتلاء الربع العلوي الأيسر المترافق مع الضخامة الطحالية والاحتشاء الطحالي. أكثر من نصف المرضى يطورون ضخامة كبدية طحالية عرطلة. في المراحل الأكثر تقدماً، يشكو المرضى من أعراض عامة مثل الحمى، نقص الوزن، والتعرق الليلي. ومع تطور قصور النقي، تبدأ اختلاطات نقص العدلات والصفائح بالظهور. وبشكل النزف الناتج عن تخثر مستمر منتشر داخل الأوعية خطراً على المريض. قد يسبب أيضاً التكون الدموي خارج النقي في الأجواف الجنبية والبريتوانية وكذلك الجملة العصبية المركزية أعراضاً.

يوضع تشخيص الحؤول النقوي مجهول السبب بإثبات وجود تليف في نقي العظم مع كتلة حمر طبيعية وغياب صبغي فيلادلفيا (المشخص لـ CML) وضخامة الطحال مع وجود دليل على التكون الدموي خارج النقي. وتتواجد درجات متنوعة من نقص الخلايا. ويشاهد بشكل شائع في الدم المحيطي كريات حمر دمعية وكذلك خلايا نقوية غير ناضجة غير ابيضاضية. خلايا مولدة للحمر وكريات بيض.

معدل الحياة الوسطى ضئيل ويتراوح بين 2-5 سنوات. العوامل الإنذارية السيئة هي: عمر أكبر من 60 سنة، النسب المثوية العالية للأرومات الجواله، فرط البيض، فقر الدم، نقص الصفائح،

للانترفيرون. وحتى الجرعات الكيماوية العالية تحرض استجابة عابرة لفترات اقل من 6 أشهر.

إن الإبادة الكاملة للخلايا الحاوية على مستويات قابلة للكشف من تبادل مواضع *bcr-abl* يحدث فقط بعد زرع الخلايا الجذعية المفاير. المرضى الشباب في الطور المزمن من الـ CML والذين خضعوا لزرع نقي عظم مفاير من معطي موافق بالـ HLA لديهم معدل حياة وسطي طويل الأمد من 50 وحتى 75٪. لأجل هذه الأسباب الغير واضحة، فإنه يبدو أن نتائج الزرع تكون أفضل في المرضى الخاضعين لهذا الإجراء خلال سنة من التشخيص. وفي هذا السياق، فإن دلائل متزايدة تشير بأن تلك الاستجابة الممتازة للزرع ناتجة جزئياً عن تثبيط المرض بالطعم المزروع حديثاً، والمشار إليه بتأثير الطعم اتجاه الابيضاض (*Graft-Versus-Leukemia effect (GVL)*).

وقد أظهر اختبار RT-PCR بأن الأغلبية العظمى من المرضى الذين أجري لهم زرع نقي مفاير من أجل CML يمكن تحديد نسخ Bcr-Abl لديهم خلال الأشهر الستة الأولى بعد الزرع. ولكن، كشف Bcr-Abl في هذه الحالة ليس منبئاً بحدوث نكس خلوي مورثي أو دموي وشيك. بالنهاية فإن الكثير من المرضى يصبحون سلبين تجاه Bcr-Abl وإن كان قد تم تحديد مستويات منخفضة من نسخ الـ Bcr-Abl بشكل مستمر لدى بعض المرضى الذين هم بحالة هجوع مديد. وإن ذلك مرتبط بالـ GVL فقد دُعم بالعديد من المشاهدات. فالمرضى الذين يحدث لديهم تفاعل الطعم ضد المضيف (وهي ظاهرة تهاجم فيها للمفاويات السليمة الخاصة بالنقي المزروع نسج المريض)، أظهروا معدلات نكس منخفضة.

كما أظهرت الدراسات بأن حقن المريض للمفاويات من المعطي يمكن أن يعيد المرض إلى الهجوع في الحالات التي تنكس بعد زرع النقي المفاير. وبالعكس فإن الاجراءات التي تنقص التفاعلية بين المعطي والمضيف تزيد من نسبة النكس. على سبيل المثال، يزداد معدل النكس في حالات زرع النقي المطابق (من توأم وحيد البیضة) وكذلك عند زرع نقي حُدث منه الخلايا التائية في محاولة لإنقاص تفاعل الطعم تجاه المضيف. ولأن ذلك ينقص التفاعلية المفايرة *Allogenic Reactivity* فإن هؤلاء المرضى يملكون معدلاً للنكس يقدر بحوالي 60٪. ويستدل على ذلك النكس بالمستويات المتزايدة من إيجابية الـ PCR قبل حدوث النكس الخلوي المورثي والدموي.

## Gleevac :

إن تطور *imatinib mesylate* (Glivec) أو Gleevac. المعروف سابقاً بـ STI-571) لمعالجة الـ CML قد أعلن على أنه العلاج الهادف الناجح الأول للسرطان. وقد صمم الـ Gleevac بشكل عقلائي لمثبط تنافسي لـ *bcr-abl*. عامل النمو المشتق للصفائح، وكينازات مستقبل التيروزين *C-kit*. لقد أوضحت الدراسات قبل السريرية على أن قوة Gleevac تثبط نمو سلاسل خلايا CML والخلايا الطليعية المعبرة عن *bcr-abl* في الزجاج والبقاء المطول في النماذج الورمية الحيوانية. لقد بدأت المحاولات السريرية المبكرة على مثبط كيناز التيروزين. الفعال عام 1998، لدى مرضى الـ CML الذين أخفق الانترفيرون  $\alpha$  في علاجهم. ليس فقط على التحمل الجيد للدواء مع التأثيرات

البقية ابيضاض لمفاوي، مما يؤكد بأن الخلية الورمية الأساسية هي الخلية الجذعية الباكرا القادرة على التمايز باتجاه سلاسل متعددة.

## الوراثيات

الـ CML هو أول مرض دموي خبيث أُثبتت علاقته مع شذوذات صبغية نوعية. أكثر من 95٪ من المرضى المصابين بالـ CML لديهم تضخم نسيلي في الخلية الجذعية التي أصبحت حاوية على صبغي فيلادلفيا، والذي ينجم عن تبادل مواضع صبغي متوازن بين الصبغي 9 والصبغي [(11 و q34) (22 و q9+)] هذا التعديل يربط مورثة الـ *abl* ومورثة الـ *bcr* (break point cluster region) على الصبغي 22 وينشأ مورثة ورمية *bcr-abl* غريبة. المورثة الناتجة (بروتين Bcr-Abl) هي كيناز التيروزين السيتوبلازمي الفعالي بنويماً والذي وجد أنه بحث على حدوث اللوكيميا في الخلايا الجذعية المولدة للدم. إن تعبير البروتين المدمج Bcr-Abl يفعل سبل تنبيغ الإشارة المتعدد تحت التيار مما يؤدي إلى نمو خلوي مستقل عن التنظيم بالسيتوكينات وتأثير اللحمة التقوية. خلايا الـ CML مقاومة للعلاج الكيماوي وهي محمية من الموت الخلوي المبرمج الذي يحدث في الحالات الطبيعية. هناك مجموعة من مرضى الـ CML لا يوجد لديهم صبغي فيلادلفيا وُجد لديهم فيما بعد منتجات اندماج *bcr-abl* بواسطة تفاعل سلسلة البوليمراز الانتساخي الشديد (RT-PCR) أو الذي يشير إلى نتاج تبادل تحت صبغي في نفس المورثة الناتجة المرضية، يوضع تشخيص الـ CML باكتشاف صبغي فيلادلفيا باستعمال التمييط النووي. تفاعل سلسلة البوليمراز (PCR) أو الفلورة في موضع إجراء النهجين.

إن التقدم المعالجة في علاج الـ CML أدى إلى إطالة أمد البقاء، كما سمح تحديد صبغي فيلادلفيا بسهولة تشخيص و مراقبة هذا المرض. إن فحص الـ PCR الحساس جداً سمح بتحديد خلية واحدة إيجابية الـ Bcr-Abl من أصل  $10^5$  إلى  $10^6$  خلية محيطية وأصبحت الاستجابة للعلاج محددة على أساس دموي (عودة تعدادات الخلايا في الدم المحيطي إلى الوضع الطبيعي). وأساس مورثي خلوي (زوال صبغي فيلادلفيا)، وأساس جزيئي (زوال المورثة Bcr-Abl).

الأدوية الكيماوية المعطاة عن طريق الفم مثل الهيدروكسي يوريا والبوسلفان فعالة في إنقاص أعداد الخلايا النقية لدى المرضى خلال الطور المزمن من الـ CML. بالرغم من أن هذه الأدوية تنقص اختلاطات المرض الحادة ولكنها لا تغير الإنذار على المدى البعيد أو تمنع حدوث نوبات أرومية *blast crisis*. المعالجة بالانترفيرون  $\alpha$  تعطي معدلات مشابهة من الهجوع الدموي (60 إلى 80٪). مع استجابة خلوية مورثة في 20 إلى 30٪ من الحالات. الاستجابات الخلوية المورثة الهامة الناتجة عن العلاجات الكيماوية المتضمنة للانترفيرون  $\alpha$  توافقت مع ازدياد في مدة البقاء على قيد الحياة. بالرغم من ذلك، يبقى المرضى المعالجين بالانترفيرون  $\alpha$  مالمكين لخلايا فيها تبادل مواضع Bcr-Abl يمكن تحديدها بالـ PCR وبالتالي يبقون معرضين لخطر النكس.

وعلى الرغم من ذلك، فإن الكثير من المرضى يبقون بحالة هجوع دموي وخلوي مورثي لسنوات عديدة. ولاتزال الآلية التي يتم بواسطتها ضبط المرض بالانترفيرون رغم اكتشاف خلايا إيجابية *bcr-abl* مجهولة. يستجيب المرضى في طور التسارع و/أو نوبة أرومات بضعف

الجدول 47-5: التصنيف البريطاني الأمريكي - الفرنسي (FAB) ومنظمة

الصفحة العالمية (WHO) للابيضاض الحاد

#### تصنيف FAB للابيضاض النقوي الحاد

- M1: ابيضاض نقوي حاد بدون تمايز  
M2: ابيضاض نقوي حاد مع تمايز (أرومات نقوية وطلائع (سليقات) النقويات بشكل أساسي)  
M3: ابيضاض نقوي حاد بالسليقات  
M4: ابيضاض نقوي وحيد حاد  
M5: ابيضاض وحيد حاد  
M6: ابيضاض احمراري  
M7: ابيضاض بالنومات

#### تصنيف WHO للابيضاض الحاد

(الابيضاض النقي الحاد AML)

- AML مع عيوب خلوية مورثية نوعية.  
AML مع مظاهر لـ (21 : 8) +  
AML مع مظاهر لـ (16 : inv)  
ابيضاض سليبي مع (17 : 15) +  
ابيضاض سليبي مع (17 : V) +  
AMC مع (6 : 9) +  
AML مع تورط بعسر تتمتع ثلاثي السلسلة < 50٪ من جميع السلاسل الخلية التصنيف باستعمال المجموعات الفرعية (M7-M0)  
AML بدون عيوب خلوية مورثية معددة أو عسر تتسج  
AML M1, M2, M3, M4, M5, M6, M7 مع تليف النقي.  
AMC التليف على تناثر عسر تتسج نقوي سابق  
المعالجة المتعلقة بـ AML.  
المتعلق بعامل الكلة Alkylating  
المتعلق بمثبط التوبويزوميراز II.

(ALL) الابيضاض اللمفاوي الحاد

- L1 خلايا صغيرة بشكل أساسي (ضعف حجم اللمفاويات الطبيعية).  
متجانسة، نمط طفلي.  
L2 خلايا أكبر من L1، أقل تجانساً، نمط كهلي.  
L3 خلايا كبيرة مشبهة Hemphill، هيولى غزيرة فجوية.

الجرعة، والتعرض المهني للبنزين. إن مرضى AML الثانوي بعد تعرض لمعالجة كيميائية سابقة هم عادة تلقوا عوامل الكلة (مثل Chlorambucil, melphalan, و nitrogen mustard) أو مثبطات التوبويزوميراز II (epipodophy lotoxims). وشوهدت معدلات وقوع متزايدة لدى المرضى الذين لديهم عدم استقرارية صبغية كما في متلازمة Bloom. فقر الدم لفانكوني. متلازمة داون. والهز مع توسع الشعريات. يأتي المريض بأعراض قصور نقوي (مشابهة للاضطرابات المكونة للدم الأخرى).

وتتضمن اختلالات المرض فقر دم، خمج، ونزف بسبب نقص الخلايا المحيطي). بالإضافة إلى ذلك، فإن الأرومات المتكاثرة المرتشحة بنقي العظم قد تسبب ألماً عظميةً. وتغزو الأرومات أيضاً

الجانبية السهلة. ولكن 96٪ من المرضى الذين تلقوا جرعة أكبر من 300 مغ/اليوم لمدة 4 أسابيع حصل لديهم هدأة دموية. و 33٪ حصل لديهم هدأة خلوية مورثية بعد 8 أسابيع. ومع زيادة مدة المعالجة فإن عدد الهدآت الموروثة الخلوية استمر بالازدياد. وقد تم تأكيد هذه النتائج المذهلة في تجارب عدة. وبالتالي أقر ال Gleevac على أنه فعال في تحريض الهدآت الدموية والخلوية المورثية (ولو لفترة قصيرة). لدى بعض المرضى في الطور المتسارع ونوبة الأرومات من CML، بالإضافة إلى ذلك، فإنه يظهر أن ال Gleevac أكثر تفوقاً على الانتروفيرون -α وال Cytarabine في تحريض الهدآت في المرضى غير المعالجين والمُشخصين حديثاً بـ CML في هؤلاء المرضى لا يحرض ال Gleevac هدآت دموية وخلوية مورثية فقط، ولكنه يوفر تقدم المرض نحو أطوار الأرومات والتسارع أيضاً.

القاعدة الدقيقة للمعالجة المعيارية لـ Gleevac لمرضى ال CML لاتزال تستخرج. ومن الجدير ذكره، أنه قد وجد أن هناك مقاومة لـ Gleevac خاصة للمرضى الذين هم في مراحل متقدمة جداً من ال CML، عندما تكتسب الخلايا لمعبرة عن ال bcr-abl شذوذات خلوية مورثية إضافية. إن فعالية اشراك المعالجة الكيميائية و ال Gleevac لاتزال قيد الدراسة. فلا يزال زرع الخلية الجذعية المغايرة الشافئ بشكل كافٍ للمرضى الشباب من معط موافق بـ HLA العلاج المحدد خلال السنة الأولى من التشخيص.

إن التقدم في تدبير ال CML مؤثر. حيث ارتفع متوسط البقاء من أشهر قليلة إلى سنوات في النصف الأول من القرن العشرين إلى 6 سنوات للمرضى المعالجين بالانتروفيرون إلى 10 سنوات للمرضى الخاضعين لزرع مغاير. إن تأثير ال Gleevac على طول أمد الحياة للمرضى ال CML يبقى قيد الدراسة.

### الابيضاض الحاد

الابيضاض الحاد هو اضطراب نسلي خبيث ينتج عن تحول خبيث للخلية الجذعية الباكورة المكونة للدم. تحدث الابيضاضات بمعدل 8-10 لكل 100000 (بالمقارنة مع 42 لكل 100000 بالنسبة لسرطان البروستات و 62 لكل 100000 بالنسبة لسرطان الثدي). تصنف الابيضاضات حسب السلسلة إلى ابيضاض نقوي حاد AML، ابيضاض أرومي لمفاوي حاد ALL، وذلك اعتماداً على الناحية الشكلية. الخلوية المورثية. الواسمات السطحية الهيولية. والدراسات الجزيئية. 90٪ من ابيضاضات الطفولة هي ALL (10٪ هي AML) وإن التمييز بين AML و ALL حاسم من الناحية التشخيصية، العلاجية، والإنذارية. وقد تم تعريف الأصناف الشكلية لكل من ALL، AML حسب مجموعة ال FAB. والأكثر حداثة. حسب WHO (الجدول 47-5) إن إمراضية الابيضاض الحاد تحت الدراسة المشددة. لدى العديد من مرضى الابيضاض الحاد شذوذات صبغية نسلية مميزة قابلة للكشف. ولكن القاعدة في جميع ولكن قليل من هذه الانحرافات في التحول الخبيث مجهولة. على العموم، فالتكاثر غير المنظم لخلايا غير ناضجة وغير قادرة على المزيد من التمايز (الأرومات) يؤدي إلى استبدال النقي وحدوث قصور تكون دموي. من عوامل الخطورة العالية للابيضاض هو التعرض الإشعاعي عالي

من المرضى، وقد قاد تحديد المستضدات السطحية النوعي للخلايا خلال النضج الطبيعي إلى تصنيف أكثر للمرض إلى سلسلة تائية أو وبائية مع بعض الدلالة في الإنذار.

### العلاج

إن التقدم في فهم وعلاج هذا المرض في التسمينيات قاد إلى معدلات شفاء وصلت حتى 80% في الأطفال و 40% في الكهول، وقد انعكس النتائج الأسوأ في الكهول حدوث الشذوذات الخلوية الموروثة بنسبة أكبر والتي ترافق مع إنذار سيئ. على سبيل المثال، صبغي فيلادلفيا T(9;22) الذي يشاهد أيضاً في CML، يشاهد بنسبة أكبر لدى الكهول ويترافق مع إنذار سيئ، علاج ال ALL طويل، ويتضمن العلاج الكيميائي المحفز بشكل نموذجي استخدام الفينكريستين والبريدنيوزون مع ال z - اسبارجينااز. ويستفيد المرضى الكهول من إضافة الانتراسكلين. ويحدث الهجوع الكامل في 97-99% من الأطفال و 75-90% من الكهول. مع العودة إلى التكون الدموي الطبيعي، نبدأ بالمعالجة المرسخة والمعالجة المسددة باستخدام أدوية متعددة لاستئصال المرض. ولأسباب غير معروفة يميل ال ALL للنكس بعد شهر إلى سنوات عديدة من الهجوع البدئي ولكن تواتر النكس قد ينقص باستخدام العلاج الداعم لمدة 2-3 سنوات. مثل هذا العلاج المطول قد يقضي على النسائل الابيضاضية بطيئة النمو. كما قد يمنع حدوث المزيد من الحؤول و/أو قد يبني المواقع الخفية للمرض في أماكن أخرى من البدن. تشكل الجملة العصبية المركزية والخصيتين ملاجئ شائعة للخلايا الابيضاضية الباقية والتي تستطيع أن تقود إلى النكس. لذلك فعن الميتوتريكسات في المسافة تحت العنكبوتية أو تشميع الدماغ يُعطى لمعظم مرضى ال ALL كعلاج متمم. حديثاً فإن استعمال ال Gleevec وهو مثبط كيناز البيروتين لبروتين دمج Bcr-Abl لمعالجة حالات ALL ايجابية الصبغي فيلادلفيا، وقد أحدث بعض الاستجابات. وذلك بدراسة تأهيلية في تجارب سريرية، معظم حالات النكس تحدث خلال سنتين من العلاج البدئي. وذلك بالخلايا الابيضاضية الموجودة في النقي، الجملة العصبية المركزية، أو الخصيتين. وعلى الرغم من أن ALL الناكس يستجيب

أعضاء أخرى مؤدية إلى اعتلال عقد لمفية محيطي. منصف بطني. ضخامة كبدية طحالية. ارتشاح بالجلد. وإصابة سحائية.

يقسم علاج الابيضاض الحاد إلى عدة مراحل. **المعالجة المحفزة** Induction therapy وهي مصممة لإنقاص عدد الأرومات الابيضاضية إلى مستوى غير ممكن كشفه واستعادة التكون الدموي الطبيعي (هجوع كامل). في طور الهجوع الكامل يستمر تواجد مرض هام تحت سريري يحتاج لمزيد من العلاج. وبالتالي نلجأ إلى **المعالجة المرسخة** consolidation therapy والتي تتضمن الاستمرار بنفس الأدوية لإبادة المزيد من الخلايا الابيضاضية. ومع تطوير العديد من العناصر الفعالة. فقد أدخلت **المعالجة المشددة** Ir-tensification therapy والتي تتضمن استعمال جرعات عالية من أدوية مختلفة (لا يوجد تفاعل متصالب بينها) وذلك لإزالة الخلايا البدئية المقاومة للعوامل المستخدمة في المعالجة المحفزة تستخدم في علاج **الصيانة** Maintenance therapy علاجاً كيميائياً متقطعاً بمقدار منخفض خلال فترة متطاولة للوقاية من نكس المرض. هدف المعالجة هو تحريض الهدأة (والفرمة لوجود أقل من 5% أرومات في نقي العظم مع استرجاع تعداد الدم المحيطي الطبيعي). العوامل التي تدل على سوء الإنذار متشابهة في AML و ALL على الرغم من الاختلاف الكبير في المقاربات العلاجية بينهما. ومن هذه العوامل: عمر أكبر من 35 سنة. ابيضاض ثانوي. أو وجود حالة قهر ابيضاضية طويلة الأمد. وجود اضطرابات خلوية مورثة غير مؤاتية. تعداد بيض عالي عند الفحص البدئي. والحاجة لفترة طويلة لتحقيق الاستجابة في المعالجة البدئية.

## الابيضاض الأرومي اللمفاوي الحاد ALL

### التصنيف

قسم نظام التصنيف (FAB) ال ALL إلى ثلاثة أصناف (L1, L2, L3) اعتماداً على الناحية الشكلية. خلايا L1 هي 25-30% من الحالات. خلال L2 أكبر وأكثر تبايناً من الناحية الشكلية ويحدث بشكل أكثر شيوعاً لدى الكهول (65%). بينما خلايا L3 كبيرة قاعدية التلون مع فجوات هيولية وهي أقل الأنماط شيوعاً وتحدث في 2-3%

الجدول 47-6. العتبات الخفية التي تميز بين ALL و AML

| AML                     | ALL  |
|-------------------------|--|
| شكل الأرومات الابيضاضية | حييات هيولية، قد تكون عصيات أو موجودة بنويات متعددة، تصنف حسب FAB من M1-M7   |
| الكيمياء السطحية        | إيجابية بيروكسيداز   |
| الواسمات السطحية        | Terminal deoxynucleotidyl transferase (TdT) واسمات الخلايا البائية (5%) واسمات الخلايا التائية (15-20%) CD2, CD3, CD4, CD8, CD13, CD14, CD15, CD16, CD19, CD20, CD22, CD24, CD30, CD33, CD34, CD36, CD38, CD45, CD56, CD57, CD59, CD61, CD64, CD68, CD71, CD79, CD81, CD86, CD90, CD94, CD98, CD101, CD103, CD104, CD105, CD106, CD107, CD108, CD109, CD110, CD111, CD112, CD113, CD114, CD115, CD116, CD117, CD118, CD119, CD120, CD121, CD122, CD123, CD124, CD125, CD126, CD127, CD128, CD129, CD130, CD131, CD132, CD133, CD134, CD135, CD136, CD137, CD138, CD139, CD140, CD141, CD142, CD143, CD144, CD145, CD146, CD147, CD148, CD149, CD150, CD151, CD152, CD153, CD154, CD155, CD156, CD157, CD158, CD159, CD160, CD161, CD162, CD163, CD164, CD165, CD166, CD167, CD168, CD169, CD170, CD171, CD172, CD173, CD174, CD175, CD176, CD177, CD178, CD179, CD180, CD181, CD182, CD183, CD184, CD185, CD186, CD187, CD188, CD189, CD190, CD191, CD192, CD193, CD194, CD195, CD196, CD197, CD198, CD199, CD200, CD201, CD202, CD203, CD204, CD205, CD206, CD207, CD208, CD209, CD210, CD211, CD212, CD213, CD214, CD215, CD216, CD217, CD218, CD219, CD220, CD221, CD222, CD223, CD224, CD225, CD226, CD227, CD228, CD229, CD230, CD231, CD232, CD233, CD234, CD235, CD236, CD237, CD238, CD239, CD240, CD241, CD242, CD243, CD244, CD245, CD246, CD247, CD248, CD249, CD250, CD251, CD252, CD253, CD254, CD255, CD256, CD257, CD258, CD259, CD260, CD261, CD262, CD263, CD264, CD265, CD266, CD267, CD268, CD269, CD270, CD271, CD272, CD273, CD274, CD275, CD276, CD277, CD278, CD279, CD280, CD281, CD282, CD283, CD284, CD285, CD286, CD287, CD288, CD289, CD290, CD291, CD292, CD293, CD294, CD295, CD296, CD297, CD298, CD299, CD300, CD301, CD302, CD303, CD304, CD305, CD306, CD307, CD308, CD309, CD310, CD311, CD312, CD313, CD314, CD315, CD316, CD317, CD318, CD319, CD320, CD321, CD322, CD323, CD324, CD325, CD326, CD327, CD328, CD329, CD330, CD331, CD332, CD333, CD334, CD335, CD336, CD337, CD338, CD339, CD340, CD341, CD342, CD343, CD344, CD345, CD346, CD347, CD348, CD349, CD350, CD351, CD352, CD353, CD354, CD355, CD356, CD357, CD358, CD359, CD360, CD361, CD362, CD363, CD364, CD365, CD366, CD367, CD368, CD369, CD370, CD371, CD372, CD373, CD374, CD375, CD376, CD377, CD378, CD379, CD380, CD381, CD382, CD383, CD384, CD385, CD386, CD387, CD388, CD389, CD390, CD391, CD392, CD393, CD394, CD395, CD396, CD397, CD398, CD399, CD400, CD401, CD402, CD403, CD404, CD405, CD406, CD407, CD408, CD409, CD410, CD411, CD412, CD413, CD414, CD415, CD416, CD417, CD418, CD419, CD420, CD421, CD422, CD423, CD424, CD425, CD426, CD427, CD428, CD429, CD430, CD431, CD432, CD433, CD434, CD435, CD436, CD437, CD438, CD439, CD440, CD441, CD442, CD443, CD444, CD445, CD446, CD447, CD448, CD449, CD450, CD451, CD452, CD453, CD454, CD455, CD456, CD457, CD458, CD459, CD460, CD461, CD462, CD463, CD464, CD465, CD466, CD467, CD468, CD469, CD470, CD471, CD472, CD473, CD474, CD475, CD476, CD477, CD478, CD479, CD480, CD481, CD482, CD483, CD484, CD485, CD486, CD487, CD488, CD489, CD490, CD491, CD492, CD493, CD494, CD495, CD496, CD497, CD498, CD499, CD500, CD501, CD502, CD503, CD504, CD505, CD506, CD507, CD508, CD509, CD510, CD511, CD512, CD513, CD514, CD515, CD516, CD517, CD518, CD519, CD520, CD521, CD522, CD523, CD524, CD525, CD526, CD527, CD528, CD529, CD530, CD531, CD532, CD533, CD534, CD535, CD536, CD537, CD538, CD539, CD540, CD541, CD542, CD543, CD544, CD545, CD546, CD547, CD548, CD549, CD550, CD551, CD552, CD553, CD554, CD555, CD556, CD557, CD558, CD559, CD560, CD561, CD562, CD563, CD564, CD565, CD566, CD567, CD568, CD569, CD570, CD571, CD572, CD573, CD574, CD575, CD576, CD577, CD578, CD579, CD580, CD581, CD582, CD583, CD584, CD585, CD586, CD587, CD588, CD589, CD590, CD591, CD592, CD593, CD594, CD595, CD596, CD597, CD598, CD599, CD600, CD601, CD602, CD603, CD604, CD605, CD606, CD607, CD608, CD609, CD610, CD611, CD612, CD613, CD614, CD615, CD616, CD617, CD618, CD619, CD620, CD621, CD622, CD623, CD624, CD625, CD626, CD627, CD628, CD629, CD630, CD631, CD632, CD633, CD634, CD635, CD636, CD637, CD638, CD639, CD640, CD641, CD642, CD643, CD644, CD645, CD646, CD647, CD648, CD649, CD650, CD651, CD652, CD653, CD654, CD655, CD656, CD657, CD658, CD659, CD660, CD661, CD662, CD663, CD664, CD665, CD666, CD667, CD668, CD669, CD670, CD671, CD672, CD673, CD674, CD675, CD676, CD677, CD678, CD679, CD680, CD681, CD682, CD683, CD684, CD685, CD686, CD687, CD688, CD689, CD690, CD691, CD692, CD693, CD694, CD695, CD696, CD697, CD698, CD699, CD700, CD701, CD702, CD703, CD704, CD705, CD706, CD707, CD708, CD709, CD710, CD711, CD712, CD713, CD714, CD715, CD716, CD717, CD718, CD719, CD720, CD721, CD722, CD723, CD724, CD725, CD726, CD727, CD728, CD729, CD730, CD731, CD732, CD733, CD734, CD735, CD736, CD737, CD738, CD739, CD740, CD741, CD742, CD743, CD744, CD745, CD746, CD747, CD748, CD749, CD750, CD751, CD752, CD753, CD754, CD755, CD756, CD757, CD758, CD759, CD760, CD761, CD762, CD763, CD764, CD765, CD766, CD767, CD768, CD769, CD770, CD771, CD772, CD773, CD774, CD775, CD776, CD777, CD778, CD779, CD780, CD781, CD782, CD783, CD784, CD785, CD786, CD787, CD788, CD789, CD790, CD791, CD792, CD793, CD794, CD795, CD796, CD797, CD798, CD799, CD800, CD801, CD802, CD803, CD804, CD805, CD806, CD807, CD808, CD809, CD810, CD811, CD812, CD813, CD814, CD815, CD816, CD817, CD818, CD819, CD820, CD821, CD822, CD823, CD824, CD825, CD826, CD827, CD828, CD829, CD830, CD831, CD832, CD833, CD834, CD835, CD836, CD837, CD838, CD839, CD840, CD841, CD842, CD843, CD844, CD845, CD846, CD847, CD848, CD849, CD850, CD851, CD852, CD853, CD854, CD855, CD856, CD857, CD858, CD859, CD860, CD861, CD862, CD863, CD864, CD865, CD866, CD867, CD868, CD869, CD870, CD871, CD872, CD873, CD874, CD875, CD876, CD877, CD878, CD879, CD880, CD881, CD882, CD883, CD884, CD885, CD886, CD887, CD888, CD889, CD890, CD891, CD892, CD893, CD894, CD895, CD896, CD897, CD898, CD899, CD900, CD901, CD902, CD903, CD904, CD905, CD906, CD907, CD908, CD909, CD910, CD911, CD912, CD913, CD914, CD915, CD916, CD917, CD918, CD919, CD920, CD921, CD922, CD923, CD924, CD925, CD926, CD927, CD928, CD929, CD930, CD931, CD932, CD933, CD934, CD935, CD936, CD937, CD938, CD939, CD940, CD941, CD942, CD943, CD944, CD945, CD946, CD947, CD948, CD949, CD950, CD951, CD952, CD953, CD954, CD955, CD956, CD957, CD958, CD959, CD960, CD961, CD962, CD963, CD964, CD965, CD966, CD967, CD968, CD969, CD970, CD971, CD972, CD973, CD974, CD975, CD976, CD977, CD978, CD979, CD980, CD981, CD982, CD983, CD984, CD985, CD986, CD987, CD988, CD989, CD990, CD991, CD992, CD993, CD994, CD995, CD996, CD997, CD998, CD999, CD1000, CD1001, CD1002, CD1003, CD1004, CD1005, CD1006, CD1007, CD1008, CD1009, CD1010, CD1011, CD1012, CD1013, CD1014, CD1015, CD1016, CD1017, CD1018, CD1019, CD1020, CD1021, CD1022, CD1023, CD1024, CD1025, CD1026, CD1027, CD1028, CD1029, CD1030, CD1031, CD1032, CD1033, CD1034, CD1035, CD1036, CD1037, CD1038, CD1039, CD1040, CD1041, CD1042, CD1043, CD1044, CD1045, CD1046, CD1047, CD1048, CD1049, CD1050, CD1051, CD1052, CD1053, CD1054, CD1055, CD1056, CD1057, CD1058, CD1059, CD1060, CD1061, CD1062, CD1063, CD1064, CD1065, CD1066, CD1067, CD1068, CD1069, CD1070, CD1071, CD1072, CD1073, CD1074, CD1075, CD1076, CD1077, CD1078, CD1079, CD1080, CD1081, CD1082, CD1083, CD1084, CD1085, CD1086, CD1087, CD1088, CD1089, CD1090, CD1091, CD1092, CD1093, CD1094, CD1095, CD1096, CD1097, CD1098, CD1099, CD1100, CD1101, CD1102, CD1103, CD1104, CD1105, CD1106, CD1107, CD1108, CD1109, CD1110, CD1111, CD1112, CD1113, CD1114, CD1115, CD1116, CD1117, CD1118, CD1119, CD1120, CD1121, CD1122, CD1123, CD1124, CD1125, CD1126, CD1127, CD1128, CD1129, CD1130, CD1131, CD1132, CD1133, CD1134, CD1135, CD1136, CD1137, CD1138, CD1139, CD1140, CD1141, CD1142, CD1143, CD1144, CD1145, CD1146, CD1147, CD1148, CD1149, CD1150, CD1151, CD1152, CD1153, CD1154, CD1155, CD1156, CD1157, CD1158, CD1159, CD1160, CD1161, CD1162, CD1163, CD1164, CD1165, CD1166, CD1167, CD1168, CD1169, CD1170, CD1171, CD1172, CD1173, CD1174, CD1175, CD1176, CD1177, CD1178, CD1179, CD1180, CD1181, CD1182, CD1183, CD1184, CD1185, CD1186, CD1187, CD1188, CD1189, CD1190, CD1191, CD1192, CD1193, CD1194, CD1195, CD1196, CD1197, CD1198, CD1199, CD1200, CD1201, CD1202, CD1203, CD1204, CD1205, CD1206, CD1207, CD1208, CD1209, CD1210, CD1211, CD1212, CD1213, CD1214, CD1215, CD1216, CD1217, CD1218, CD1219, CD1220, CD1221, CD1222, CD1223, CD1224, CD1225, CD1226, CD1227, CD1228, CD1229, CD1230, CD1231, CD1232, CD1233, CD1234, CD1235, CD1236, CD1237, CD1238, CD1239, CD1240, CD1241, CD1242, CD1243, CD1244, CD1245, CD1246, CD1247, CD1248, CD1249, CD1250, CD1251, CD1252, CD1253, CD1254, CD1255, CD1256, CD1257, CD1258, CD1259, CD1260, CD1261, CD1262, CD1263, CD1264, CD1265, CD1266, CD1267, CD1268, CD1269, CD1270, CD1271, CD1272, CD1273, CD1274, CD1275, CD1276, CD1277, CD1278, CD1279, CD1280, CD1281, CD1282, CD1283, CD1284, CD1285, CD1286, CD1287, CD1288, CD1289, CD1290, CD1291, CD1292, CD1293, CD1294, CD1295, CD1296, CD1297, CD1298, CD1299, CD1300, CD1301, CD1302, CD1303, CD1304, CD1305, CD1306, CD1307, CD1308, CD1309, CD1310, CD1311, CD1312, CD1313, CD1314, CD1315, CD1316, CD1317, CD1318, CD1319, CD1320, CD1321, CD1322, CD1323, CD1324, CD1325, CD1326, CD1327, CD1328, CD1329, CD1330, CD1331, CD1332, CD1333, CD1334, CD1335, CD1336, CD1337, CD1338, CD1339, CD1340, CD1341, CD1342, CD1343, CD1344, CD1345, CD1346, CD1347, CD1348, CD1349, CD1350, CD1351, CD1352, CD1353, CD1354, CD1355, CD1356, CD1357, CD1358, CD1359, CD1360, CD1361, CD1362, CD1363, CD1364, CD1365, CD1366, CD1367, CD1368, CD1369, CD1370, CD1371, CD1372, CD1373, CD1374, CD1375, CD1376, CD1377, CD1378, CD1379, CD1380, CD1381, CD1382, CD1383, CD1384, CD1385, CD1386, CD1387, CD1388, CD1389, CD1390, CD1391, CD1392, CD1393, CD1394, CD1395, CD1396, CD1397, CD1398, CD1399, CD1400, CD1401, CD1402, CD1403, CD1404, CD1405, CD1406, CD1407, CD1408, CD1409, CD1410, CD1411, CD1412, CD1413, CD1414, CD1415, CD1416, CD1417, CD1418, CD1419, CD1420, CD1421, CD1422, CD1423, CD1424, CD1425, CD1426, CD1427, CD1428, CD1429, CD1430, CD1431, CD1432, CD1433, CD1434, CD1435, CD1436, CD1437, CD1438, CD1439, CD1440, CD1441, CD1442, CD1443, CD1444, CD1445, CD1446, CD1447, CD1448, CD1449, CD1450, CD1451, CD1452, CD1453, CD1454, CD1455, CD1456, CD1457, CD1458, CD1459, CD1460, CD1461, CD1462, CD1463, CD1464, CD1465, CD1466, CD1467, CD1468, CD1469, CD1470, CD1471, CD1472, CD1473, CD1474, CD1475, CD1476, CD1477, CD1478, CD1479, CD1480, CD1481, CD1482, CD1483, CD1484, CD1485, CD1486, CD1487, CD1488, CD1489, CD1490, CD1491, CD1492, CD1493, CD1494, CD1495, CD1496, CD1497, CD1498, CD1499, CD1500, CD1501, CD1502, CD1503, CD1504, CD1505, CD1506, CD1507, CD1508, CD1509, CD1510, CD1511, CD1512, CD1513, CD1514, CD1515, CD1516, CD1517, CD1518, CD1519, CD1520, CD1521, CD1522, CD1523, CD1524, CD1525, CD1526, CD1527, CD1528, CD1529, CD1530, CD1531, CD1532, CD1533, CD1534, CD1535, CD1536, CD1537, CD1538, CD1539, CD1540, CD1541, CD1542, CD1543, CD1544, CD1545, CD1546, CD1547, CD1548, CD1549, CD1550, CD1551, CD1552, CD1553, CD1554, CD1555, CD1556, CD1557, CD1558, CD1559, CD1560, CD1561, CD1562, CD1563, CD1564, CD1565, CD1566, CD1567, CD1568, CD1569, CD1570, CD1571, CD1572, CD1573, CD1574, CD1575, CD1576, CD1577, CD1578, CD1579, CD1580, CD1581, CD1582, CD1583, CD1584, CD1585, CD1586, CD1587, CD1588, CD1589, CD1590, CD1591, CD1592, CD1593, CD1594, CD1595, CD1596, CD1597, CD1598, CD1599, CD1600, CD1601, CD1602, CD1603, CD1604, CD1605, CD1606, CD1607, CD1608, CD1609, CD1610, CD1611, CD1612, CD1613, CD1614, CD1615, CD1616, CD1617, CD1618, CD1619, CD1620, CD1621, CD1622, CD1623, CD1624, CD1625, CD1626, CD1627, CD1628, CD1629, CD1630, CD1631, CD1632, CD1633, CD1634, CD1635, CD1636, CD1637, CD1638, CD1639, CD1640, CD1641, CD1642, CD1643, CD1644, CD1645, CD1646, CD1647, CD1648, CD1649, CD1650, CD1651, CD1652, CD1653, CD1654, CD1655, CD1656, CD1657, CD1658, CD1659, CD1660, CD1661, CD1662, CD1663, CD1664, CD1665, CD1666, CD1667, CD1668, CD1669, CD1670, CD1671, CD1672, CD1673, CD1674, CD1675, CD1676, CD1677, CD1678, CD1679, CD1680, CD1681, CD1682, CD1683, CD1684, CD1685, CD1686, CD1687, CD1688, CD1689, CD1690, CD1691, CD1692, CD1693, CD1694, CD1695, CD1696, CD1697, CD1698, CD1699, CD1700, CD1701, CD1702, CD1703, CD1704, CD1705, CD1706, CD1707, CD1708, CD1709, CD1710, CD1711, CD1712, CD1713, CD1714, CD1715, CD1716, CD1717, CD1718, CD1719, CD1720, CD1721, CD1722, CD1723, CD1724, CD1725, CD1726, CD1727, CD1728, CD1729, CD1730, CD1731, CD1732, CD1733, CD1734, CD1735, CD1736, CD1737, CD1738, CD1739, CD1740, CD1741, CD1742, CD1743, CD1744, CD1745, CD1746, CD1747, CD1748, CD1749, CD1750, CD1751, CD1752, CD1753, CD1754, CD1755, CD1756, CD1757, CD1758, CD1759, CD1760, CD1761, CD1762, CD1763, CD1764, CD1765, CD1766, CD1767, CD1768, CD1769, CD1770, CD1771, CD1772, CD1773, CD1774, CD1775, CD1776, CD1777, CD1778, CD1779, CD1780, CD1781, CD1782, CD1783, CD1784, CD1785, CD1786, CD1787, CD1788, CD1789, CD1790, CD1791, CD1792, CD1793, CD1794, CD1795, CD1796, CD1797, CD1798, CD1799, CD1800, CD1801, CD1802, CD1803, CD1804, CD1805, CD1806, CD1807, CD1808, CD1809, CD1810, CD1811, CD1812, CD1813, CD1814, CD1815, CD1816, CD1817, CD1818, CD1819, CD1820, CD1821, CD1822, CD1823, CD1824, CD1825, CD1826, CD1827, CD1828, CD1829, CD1830, CD1831, CD1832, CD1833, CD1834, CD1835, CD1836, CD1837, CD1838, CD1839, CD1840, CD1841, CD1842, CD1843, CD1844, CD1845, CD1846, CD1847, CD1848, CD1849, CD1850, CD1851, CD1852, CD1853, CD1854, CD1855, CD1856, CD1857, CD1858, CD1859, CD1860, CD1861, CD1862, CD1863, CD1864, CD1865, CD1866, CD1867, CD1868, CD1869, CD1870, CD1871, CD1872, CD1873, CD1874, CD1875, CD1876, CD1877, CD1878, CD1879, CD1880, CD1881, CD1882, CD1883, CD1884, CD1885, CD1886, CD1887, CD1888, CD1889, CD1890, CD1891, CD1892, CD1893, CD1894, CD1895, CD1896, CD1897, CD1898, CD1899, CD1900, CD1901, CD1902, CD1903, CD1904, CD1905, CD1906, CD1907, CD1908, CD1909, CD1910, CD1911, CD1912, CD1913, CD1914, CD1915, CD1916, CD1917, CD1918, CD1919, CD1920, CD1921, CD1922, CD1923, CD1924, CD1925, CD1926, CD1927, CD1928, CD1929, CD1930, CD1931, CD1932, CD1933, CD1934, CD1935, CD1936, CD1937, CD1938, CD1939, CD1940, CD1941, CD1942, CD1943, CD1944, CD1945, CD1946, CD1947, CD1948, CD1949, CD1950, CD1951, CD1952, CD1953, CD1954, CD1955, CD1956, CD1957, CD1958, CD1959, CD1960, CD1961, CD1962, CD1963, CD1964, CD1965, CD1966, CD1967, CD1968, CD1969, CD1970, CD1971, CD1972, CD1973, CD1974, CD1975, CD1976, CD1977, CD1978, CD1979, CD1980, CD1981, CD1982, CD1983, CD1984, CD1985, CD1986, CD1987, CD1988, CD1989, CD1990, CD1991, CD1992, CD1993, CD1994, CD1995, CD1996, CD1997, CD1998, CD1999, CD2000, CD2001, CD2002, CD2003, CD2004, CD2005, CD2006, CD2007, CD2008, CD2009, CD2010, CD2011, CD2012, CD2013, CD2014, CD2015, CD2016, CD2017, CD |

تتراوح بين 30 إلى 100% مع تثبيط إنتاج الخلايا الطبيعية الناضجة. يمكن تمييز AML عن ALL من شكل الخلايا ومن وجود عصيات أوزر، الناجمة عن تجمع الحبيبات النقية. المزيد من التمييز الشكلي المناعي باستخدام المستضدات السطحية الخلوية والكيمياء النسجية يؤكد كون الخلايا من منشأ لمفاوي أو نقوي. الاضطرابات الخلوية الموروثة مثل (5.17) t المشاهد في الابيضاض بالسلفيات و (8.21) t المشاهد في M2 تساعد أيضاً في التشخيص وتؤثر في العلاج.

### الاختلالات الإسعافية للابيضاض:

قد يأتي المرضى المشخصين حديثاً كالمصابين بال AML بحالات إسعافية حادة تحتاج لمعالجة فورية. الركود الابيضاضى Irucostatic الناجم عن مستويات الأرومات الجّوالة العالي (>80000) وحتى (100000) يؤدي إلى ارتشاح رئوي شامل وعسرة تنفس حادة. كما قد تؤدي الخلايا الأرومية الأوعية المحيطة بها مؤدية إلى نزف مهدد للحياة في الجملة العصبية المركزية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الأعداد الكبيرة للخلايا تؤدي إلى تحرر منتجات الحطام الخلوي وحدوث نقص بوتاسيوم، حماض، وفرط حمض البول والذي قد يؤدي إلى قصور كلوي. يجب أن يباشر بعلاج هذه الاختلالات بأسرع ما يمكن وذلك بمضادات الكريات البيض leukopheresis. إعطاء الهيدروكسجين يوريا، والعلاج الكيماوي المحفز لانقاص أعداد الخلايا الجّوالة بالإضافة إلى التمييز المناسب وقلونة البول لإنقاص التبلور البولي. نقل الكريات الحمر من مضادات الاستطباب لدى المرضى الذين لديهم أعداد عالية من الخلايا الأرومية الجوّالة بسبب خطورة إحداث زيادة إضافية في لزوجة الدم، والتي قد تحدث ركود ابيضاضى. الاختلالات العصبية المركزية. مثل النزف داخل القحف، غزو الأعصاب القحفية، التهاب السحايا الابيضاضى تعالج بالتشعيع الاسعافى للجملة العصبية المركزية.

### العلاج

يختلف علاج ال AML عن علاج ال ALL في العديد من النقاط حيث يتضمن العلاج علاجاً كيماوياً محفزاً مع معالجة مرسخة ومشددة لمدة 4-6 أشهر. وعلى عكس ال AML، والوقاية الروتينيه للجملة العصبية المركزية هي أيضاً غير ضرورية في ال AML.

العديد من أنظمة العلاج الكيماوي المستخدمة للانترا سيكلين (Daunorubicin or I dorubicin) والسيبوزين أرابينوزيد (cytarabine) قادت إلى هجوع كامل في 60-80% من الكهول، بعد حصول الهدأة التامة. يمكن تعريض المرضى لمعالجة كيماوية أكثر تشدداً (قوة)، زرع خلية جذعية غيري، أو زرع خلية جذعية ذاتي. يملك المرضى الذين يفشل لديهم العلاج الكيماوي المحفز إنذاراً سيئاً، ولكن يعالجون عادة بأدوية غير متصالبة التأثير مثل ال Epidophyllotoxins أو جرعات عالية من السيپوزين أرابينوزيد.

معدلات الشفاء طويلة الأمد (والتي تعرف بأنها مدة النجاة لأكثر من 5 سنوات بعد الهجوع) تتراوح بين 15-30% بالعلاج الكيماوي لوحده، بالاعتماد على المعطيات السابقة، فإنه يظهر أنه يمكن التنبؤ بالنتائج السريرية لمرضى ال AML اعتماداً على وجود شذوذات خلوية

للتشعيع الموضعي والمزيد من العلاج الكيماوي. فإن مدة الهجوع الثاني تكون عادة أقل من 6 أشهر، مع معدل نجاة عام لمدة 3 سنوات أقل من 10% باستخدام العلاج الكيماوي لوحده. ولكل المرضى الناكسين والمتوفر لهم معطون مناسبون يجب أن يدرسوا من أجل زرع مغاير للخلية الجذعية. في ALL وكما في AML يجب عرض الزرع المبكر كلما، ساء الإنذار.

لقد حقق الزرع المبكر معدلات حياة لـ 5 سنوات بنسبة 40 إلى 44%. بالمقارنة مع 20% بالعلاجات الأخرى. مرضى ALL الذين ينكس لديهم المرض بعد الهدأة الثانية يملكون خيارات قليلة غير زرع نقي العظم أو العلاجات التجريبية.

على كل حال، ليس روتينياً إجراء زرع خلية جذعية ذاتي لمرضى ALL المعندين أو ذوي الخطور القليلة، بسبب أن أرومات ALL يظهر أنها أكثر مقاومة كيماوية، مع معدلات فشل عالية بعد الزرع. في بعض الدراسات، رأت أنه لا يوجد فائدة ذات أهمية من الزرع الذاتي بعد المعالجة الصيانة لـ ALL. بدلاً من ذلك، يجب أن يراعى المرضى للزرع الغيري من معط موافق بال HLA غير قريب، من مساوئ الزرع الذاتي للابيضاض الحاد معدلات النكس العالية بسبب انعدام تأثير GLV ومن الممكن أن يكون النقي الطعم ملوث بخلايا ابيضاضية متبقية رغم التقنيات المختلفة المنظمة للنقي.

### الابيضاض النقوي الحاد AML

#### التصنيف

قسم ال FAB الابيضاض النقوي الحاد إلى ثمانية أصناف (M0 حتى M7) اعتماداً على المعايير الشكلية ومرحلة التمايز الخلوي (بالأرومات النقية، بالوحيدات، الابيضاض الاحمراري، بأرومات النواءات). على عكس ALL، بعض هذه الأصناف تكون ذات علاقة مع متلازمات سريرية نوعية مما يسمح بتحديد المقاربة العلاجية بالإضافة إلى الإنذار، على سبيل المثال، المرضى المصابين بالنمط M3 (ابيضاض حاد بطلائع النقويات "السليفات") يأتون غالباً بأعراض نزف عضوي بسبب التخثر المنتشر داخل الأوعية، يملك مرضى M4 و M5 (ابيضاض دم بالوحيدات) مستويات عالية من الكريات البيض الجوّالة ومن الممكن أن تكون اللثة المنتفخة لديهم بسبب الارتشاح بالأرومات ويحدث لدى مرضى M7 (ابيضاض حاد بأرومات النواءات) تليف قوي هام ويأتون بأعراض ضخامة الأعضاء ونقص خلوي شامل مشابه لما يشاهد في مرض تليف النقي والحؤول النقوي. في السنوات الأخيرة، وجد أن لهذه الشذوذات الخلوية الموروثة الخاصة علاقة مع هذه الموجودات الشكلية والسريرية، والتي قادت WHO لأن تقترح تصنيف جديد لل AML مناسب للمعطيات الجزيئية والخلوية الموروثة (انظر الجدول 47-5).

يظهر التقييم المخبري وجود أرومات في نقي العظم والدم المحيطي. ويتراوح تعداد الكريات البيضاء من مستويات ناقصة للمعدلات ( $10 \times 10^9/L$ ) إلى فرط شديد في الكريات البيضاء ( $200 \times 10^9/L$ ). نقص الصفيحات الشديد وفقر الدم طبعي الخلايا (الحجم). شائع أيضاً، تظهر خزعة النقي الأرومات بنسبة

بعض الحالات استعمال المعالجة الداعمة لوحدها أو مواصلة العلاجات التجريبية مثل زرع الخلايا الجذعية غير المخمد للنقي (انظر الفصل 46).

### الابيضاض الحاد بسليقات النقيات (M3)

يختلف علاج هذا الابيضاضات عن باقي الابيضاضات الحادة بسبب البيولوجيا الفريدة لهذا المرض. خلايا الابيضاض الحاد بالسليقات هي خلايا غير ناضجة مميزة تحتوي حبيبات كبيرة مع عصيات أور المميزة لـ AML. في الماضي، يأتي مرضى APL غالباً بتخثر منتشر داخل الأوعية مهددة للحياة ناجم عن تحرر العوامل التخثرية من هذه و الحبيبات. تتألف المعالجة من الهيبارين بجرعات منخفضة مع نقل الصفائح الداعم. تملك خلايا APL بتبادل مواضع صبغي مميز (15,17) T والذي يؤدي إلى انتاج بروتين مشترك هو (PML, RARa). هذا البروتين هو اجتماع البروتين المنشط الخلالي النووي (PML) مع مستقبل حامض الريتينويك على الصبغي 17، يؤدي بالحصلة إلى تثبيط تمايز سليقات النقيات وتحريض التكاثر. علاج هذا المرض بحامض الريتينويك /المفروق كلياً (ATRA) يبدو أنه يتجاوز هذه العقبة وذلك بالسماح بتمايز الخلايا الأرومية غير الناضجة إلى عدلات ناضجة. و تحريض هجوع سريري للمرض في ما يقارب 90% من المرضى. قادت معدلات النكس العالية المشاهدة بعد المعالجة الكيميائية بالـ ATRA لوحدة لا شراك الـ ATRA مع المعالجة الكيميائية كالمعالجة المحفزة. وقد قاد هذا النظام العلاجي إلى معدلات هجوع طويلة الأمد في ثلثي المرضى المعالجين. تسمى السمية الفريدة المترافقة مع إعطاء ATRA بمتلازمة حمض الريتينويك، وهي شدة قلبية رئوية تسببها الانصبابات والارتشاحات الرئوية الحاصلة بسبب المستويات العالية من الكريات البيض الجائلة مع حدوث ركودة كريات بيض. يُعالج مرضى APL الناكسين، بجرعات منخفضة من arsenic trioxide والتي تحت على تمايز غير كامل في خلايا APL وبالنسبة هجوع تام في أكثر من 90% من المرضى.

مورثية خاصة (انظر الجدول 47-1). يستجيب مرضى AML المترافقين بـ t (8 : 21) و inv (16) عادة للمعالجة المرسخة بجرعات عالية من السيترابين وأرابينوزيد، مع معدلات هدأت عالية ومعدلات نكس منخفضة بعد العلاج الكيماوي لوحده. الابيضاض الحاد بسليقات النقيات APL مع بتشخيص وجود تبادل (15 : 17) t نوقش في المقطع التالي. المرضى الذين لدنهم الأنواع الحسنة هذه لا نحاول إجراء زرع نقي لهم إلا إذا حدث نكس بعد العلاج الكيماوي. إن مرضى AML ذوي الانذار السيئ هم الذين لدنهم مرض دموي سابق (مثل MDS) المتعلق بالمعالجة. الأنماط النووية المعقدة، مثل حذفات الصبغي 5 أو 7 أو أنحرافات 11 q23 (الغير مترافق مع (9:11) t)، استعمال العلاج الكيماوي لوحده في الأمراض ذات المقاومة البدئية أو لتحريض هجوع ثاني بعد نكس المرض في الابيضاضات ذات الإنذار السيئ. نادراً ما يكون ناجحاً وبالتالي ينصح المرضى المؤهلين مع مميزات عالية الخطورة بالزرع الباكر.

مرضى AML متوسطي الخطورة. لديهم أرومات مع نمط نووي طبيعي أو شذوذات خلوية مورثية غير موجودة في المجموعات الأخرى. ويبقى زمن الزرع لمرضى AML متوسطي الخطورة قيد النقاش. يقدم الزرع المغاير الأمل الوحيد للشفاء طويل الأمد لدى الكثير من المرضى الـ AML الناكس وذو الانذار السيئ، والذين يملكون معدل شفاء باستخدام العلاج الكيماوي لوحده كان 30%. بالنسبة للمرضى الأقل 60 سنة فإن زرع النقي المغاير يقدم معدلات شفاء عامة تقدر بـ 40-60% مع معدل وفيات مرافق للعلاج حوالي 20-25%. وتكون النتائج أفضل عند إجراء زرع نقي مغاير بعد العلاج الكيماوي المحفز البدني (الهجوع الأول)، أكثر منها بعد نكس المرض (في الهجوع الثاني). إلا أن أنظمة العلاج الكيماوي تكون أكثر فاعلية في الهجوع الأول منها بعد الزرع، ومعدلات الشفاء الناتجة من الزرع المنجز خلال الهجوع الثاني لا تزال تقدر بـ 25%. القرارات المأخوذة حول الوقت الأفضل لإنجاز زرع نقي العظم في المرضى يتم التوجه لها بشكل أفضل من خلال المعطيات الخلوية المورثة (انظر الجدول 47-1).

مرضى الـ AML غير المؤهلين للزرع المغاير بسبب تقدم العمر أو عدم توفر معطي موافق بالـ HLA قد يستفيدون من زرع النقي أو الخلية الجذعية الذاتي. تُعزل الخلايا الجذعية من النقي أو المحيط من المرضى وتبقى في الزجاج لإزالة الخلايا التشنؤية قبل إعادة حقنها في المرضى وذلك بعد إعطاء جرعات كيماوية عالية مخمدة للنقي مع أو بدون تشميع. وحوالي 15% من المرضى يموتون بسبب فشل تطعيم النقي والاختلاطات الأخرى. إن نتائج تحسينات الزرع الذاتي بالمقارنة مع العلاج الكيماوي لوجوه لا تزال قيد المناقشة ولكن. معدلات الشفاء بعد الزرع الذاتي تتراوح من 20 إلى 40% مما يؤمن فرصة شفاء أفضل بقليل من العلاج الكيماوي بـ cytarabine لوحده يبقى زرع الخلية الجذعية الذاتي الخيار لهؤلاء المرضى مع AML منخفض الخطورة أو النكس بدون وجود معطين موافقين بالـ HLA. المرضى المسنين المصابين بالـ major comorbidities و/أو ابيضاض ثانوي بعد الأمراض السابقة لا يتحملون أنظمة المعالجة الكيماوية الهجومية مع أو بدون اجراءات الخلية الجذعية. بإعطاء معدلات استجابة منخفضة، ومعدل وفيات عالي مع إعادة المعالجة المحفزة. فقد يكون أكثر تناسباً، في



# اضطرابات الكريات الحمر

## السبب ووظيفة الكريات الحمر

التقلب الخلوي نتيجة انحلال الدم. هذه الحالة في الحقيقة قد تحدث كنتيجة لشذوذات داخلية في RBC. بسبب تدمير مناعي لل RBC أو كجزء من مرضى وعائي جهازي. ولذلك كان تحليل فقر الدم عنصراً حاسماً في تقييم أي مريض. كما أنه قد يقدم دلالة هامة على مرضى جهازي.

### الأعراض السريرية

إن أعراض فقر الدم تعكس عادة السرعة التي حدث فيها النقص في كتلة الكريات الحمر. المرضى الذين لديهم نزف حاد أو انحلال دموي كبير يأتون بأعراض صدمة نقص الحجم. إلا أن معظم المرضى يتطورون فقر دم بشكل أكثر بطأً. ومن الممكن أن يشكون المريض من أعراض قليلة. الشكاوي الاعتيادية هي التعب، نقص تحمل الجهد، ضيق النفس، والخفقانات. في مرضى الأوعية الإكليلية يزيد فقر الدم من أعراض الألم الصدري. بالفحص الفيزيائي، العلامة الرئيسة لفقر الدم هي الشحوب. وقد يحدث تسرع قلب لدى المرضى، وغالباً ما يكون لديهم نفخات جريانية مسموعة. المرضى المصابين بانحلال دموي يأتون ببرقان مع ضخامة طحالية.

### التقييم المخبري

المكونات الرئيسية للتقييم المخبري لفقر الدم هي تعداد الشبكيات، لطاخة الدم المحيطية، مشعرات الكريات الحمر، ورشافة نفي العظم والخزعة.

يسمح تعداد الشبكيات بالتفريق بين فقر الدم الناجم عن قصور بدئي في إنتاج ال RBS وذلك الناجم عن زيادة تخريبها. الكريات الحمر المتحررة حديثاً تبقى حاوية على كميات صغيرة من ال RNA. هذه الخلايا تسمى بالشبكيات، ويمكن تحديدها بتلوين لطاخة الدم المحيطية بزرقة الميتلين أو بالأصبغة فوق الحيوية الأخرى. يزداد إنتاج العامل المكون للحمر (EPO) استجابة للشدة الناجمة عن فقر الدم محرضاً إنتاج وتحرير أعداد متزايدة من الشبكيات. وبالتالي يعكس عدد الشبكيات استجابة النقي لفقر الدم. يمكن أن يعبر عن تعداد الشبكيات بنسبة مئوية من العدد الكلي لل RBC أو كمدد مطلق. المرضى الذين ليس لديهم فقر دم، يكون تعداد الشبكيات لديهم 1% وهذا ما يقابل تعداد مطلق يقدر بـ 50000/ميكروليتر. عندما ينجم فقر الدم عن نقص مدة حياة الكريات الحمر، فإن استجابة النقي المناسبة تؤدي إلى تعداد شبكيات يزيد عن 2%. مع تعداد مطلق فوق 100000/ميكروليتر. وعندما لا يرتفع تعداد الشبكيات فإن ذلك يدفعنا

نقص الكريات الحمر الأوكسجين إلى كل الأنسجة في البدن وتحمل ثاني أوكسيد الكربون إلى الرئتين لطرحه. الكرية الحمراء متكيفة بشكل فريد لهذه الوظيفة. فهي تملك شكل قرص مقعر الوجهين مما يزيد من مساحة السطح الغشائي من أجل التبادل الغازي. كما أنها تملك هيكل خلوي وبنية غشائية تسمح لها بتشويه شكلها للعبور من خلال الأوعية الشعرية. يصبح العبور من خلال شعيرات ذات قطر يصل حتى ربع قطر الكريات الحمر في حال الراحة ممكناً بواسطة التداخل بين بروتينات غشائية (Glycophorin, Band3) والبروتينات الهيولية الواقعة أسفل منه بروتينات هيولية والتي تشكل الهيكل الخلوي للكرية الحمراء (ankyrin, spectrin, protein 4.1).

الكريات الحمراء الناضجة لا تحوي نواة وتعتمد خلال مدة حياتها على البروتينات المكونة قبل طرح النواة وتحررها إلى الدوران المحيطي. 98% من البروتينات الهيولية في الكرية الناضجة هي من الخضاب. وتتركب البقية بشكل أساسي من بروتينات أنزيمية. مثل تلك التي تحتاجها من أجل الاستقلاب اللاهوائي ومسرب الهكسوز أحادي الفوسفات.

وكما نوقش لاحقاً، فإن العيوب التي تحدث في أي من المكونات البنيوية الداخلية للكريات الحمر قد تؤدي إلى فقر دم انحلالي. الشذوذات التي تصيب الغشاء أو البروتينات الهيكلية الخلوية تبدل من شكل الكرية الحمراء ومرونتها. وتتنقص العيوب الولادية في السبل الأنظمية الخاصة باستقلاب الفلوكوز من مقاومة الكرية الحمراء للمؤكسدات، كما أن العيوب المورثة في بنية ال Hb وتركيبه تقود إلى تكوثر الخضاب غير الطبيعي (فقر الدم المنجلي). أو إلى ترسب سلاسل الخضاب غير المتوازنة (التلاسييميا)، وكل هذه التبدلات تنقص من حياة الكرية الحمراء.

يُنقل الأوكسجين بواسطة الخضاب. وهو رباعي الوحدة يتكون من سلسلتين  $\alpha$ -سلسلتين شبيهتين بـ  $\beta$  ( $\delta, \gamma, \beta$ ). الخضاب الرئيسي في الحياة الجنينية هو الخضاب الجنيني (HbF) ويتكون من ( $\alpha_2 \gamma_2$ ). ويحدث الانتقال من HbF إلى ( $\alpha_2 \beta_2$ ) HbA الكهلي في الفترة حول الولادة. في عمر 4-6 أشهر يهبط مستوى HbF إلى حوالي 1% من الخضاب الكلي. ال HbA2 ( $\alpha_2 \beta_2$ ) هو خضاب كهلي يشكل حوالي 1% من الخضابات الكهلية.

## المقاربة السريرية لفقر الدم

فقر الدم، نقص كتلة الكريات الحمر. هو علامة هامة لمرض ما. فهو قد يعني وجود نقص إنتاج الكريات الحمر إما بسبب اضطراب دموي بدئي أو استجابة لمرض جهازي. على العكس، فهو قد يعكس زيادة

## تقييم فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر

### تقييم فقر الدم صغير الخلايا

التشخيص التفريقي لفقر الدم صغير الخلايا ملخص في الجدول 48-1 يعد صغير الخلايا ونقص الصباغ حجر الزاوية في فقر الدم الناجم عن عيوب تركيب الخضاب. هذا الاضطراب قد يعكس قصور في تركيب الهيم أو شذوذات في إنتاج الغلوبين. السبب الرئيسي لفقر الدم صغير الخلايا هو عوز الحديد. وسبب نقص تركيب الهيم في سياقة هو غياب الحديد اللازم ضمه إلى حلقة البورفيرين. نوقش عوز الحديد بالتفصيل في الفقرة القادمة. يحصر التسمم بالرصاص ضم الحديد إلى الهيم. وينتج فقر الدم ذو الأرومات الحديدية sideroblastic anemia عن قصور بتركيب حلقة البورفيرين. عادة بسبب تثبيط الأنزيمات المتورطة في سبيل تكوين الهيم. يستجيب فقر الدم ذو الأرومات الحديدية الولادي للـ pyridoxine. وهو عامل متمم للعديد من أنزيمات سبيل تكوين الهيم. السبب الأكثر شيوعاً لفقر الدم ذو الأرومات الحديدية المكتسب هو الإدمان الكحولي. فالإيثانول يثبط تقريباً كل أنزيمات سبيل تكوين الهيم. يحدث قصور تركيب الغلوبين في متلازمات التلاسيما، كما هو منفصل لاحقاً. كل هذه الاضطرابات تنقص من تركيز الخضاب الكريوي الوسطي (MCHC). وبالتالي نقص في الصباغ مع نقص حجم الـ RBC (MCV منخفض).

الجدول 48-1. التشخيص التفريقي لفقر الدم مع تعداد شبكيات منخفض

فقر دم صغير الخلايا ( $MCV < 80$ )

عوز الحديد

التلاسيما الصغرى

فقر دم الأرومات الحديدية

التسمم بالرصاص

فقر دم كبير الخلايا ( $MCV > 100$ )

فقر الدم ضخيم الأرومات

عوز فيتامين B12

عوز الفولات

فقر دم ضخيم الأرومات محرض بالأدوية

فقر دم كبير الخلايا غير عرطل الأرومات

أمراض الكبد

قصور الدرق

فقر الدم طبيعي الخلايا ( $MCV: 80-100$ )

عوز الحديد الباكر

فقر الدم اللاتسجي

السل النقوي

الاعتلالات الغذائية

فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة

اليوريميا

الموز الفذائي المختلط

MCV: حجم الكرية الوسطي.

على الفور إلى البحث عن سبب القصور في إنتاج الـ RBC. هذا وإن تعداد الشبكيات المعبرة عنه بنسبة مئوية من العدد الكلي لـ RBCs يجب أن يصحح في فقر الدم. لأن نقص عدد الخلايا الجؤالة سيزيد من تعداد الشبكيات دون أي زيادة في تحرير الخلايا من النقي. وبحسب تعداد الشبكيات المصحح بضرب تعداد الشبكيات بالنسبة الناتجة عن قسمة هيماتوكريت المريض على الهيماتوكريت الطبيعي. وبالتالي فإن فوائد تعداد الشبكيات المطلق هو عدم الحاجة للتصحيح. والفحص الأخير أصبح قيد الاستعمال وبشكل متزايد ومن الممكن أن يحل في النهاية مكان تعداد الشبكيات التقليدية.

قد تزودنا لطاحة الدم المحيطية بدلائل هامة عن منشأ فقر الدم. فشكل RBC له أهمية خاصة في تقييم فقر الدم المترافق مع فرط الشبكيات. فهنا يكون الفحص للطاحة دور أساسي في التفريق بين الانحلال المناعي (والذي يؤدي إلى كريات مكورة spherocytes) والانحلال المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية (والذي يؤدي إلى كريات منفلقة Schistocytes أو تجزؤ الكرية الحمراء). التبدلات الأخرى المميزة والتي تترافق مع أسباب أخرى لفقر الدم تتضمن الشكل الهدفي والمنجلي المميزان لاعتلالات الخضاب. شكل قطرة الدمع. والخلايا الحمراء النواة المترافقان مع تليف النقي والارتشاح النقوي. وتشاهد الطفيليات داخل الكريات في الملاريا وداء البايبيزيا Babesiosis. كما تشاهد الخلايا بشكل القلم pencil-shaped في عوز الحديد الشديد. بالإضافة إلى ذلك فإن فحص الخلايا النقية والصفائح مساعد أيضاً. فالعدلات زائدة التفصص والصفائح الكبيرة تدعم تشخيص فقر الدم ضخيم الأرومات، كما أن وجود الأرومات غير الناضجة قد يكون مشخصاً للابيضاض.

الحجم الكريوي الوسطي (MCV) هو أداة هامة للغاية في تشخيص فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر. فمرض فقر الدم مع نقص في الشبكيات يستخدم عندهم حجم الـ RBCs لتحديد فقر الدم على أنه صغير الخلايا ( $MCV < 80$ ). طبيعي الخلايا ( $MCV: 80-100$ ). كبير الخلايا ( $MCV > 100$ ). وقد تم وصف التشخيص التفريقي لفقر الدم الناجم عن نقص التكاثر المعتمد على هذا التقسيم لاحقاً.

لدى مرض فقر الدم مع تعداد شبكيات مرتفع. فإن الإنتاج المفرط لكريات حمر جديدة يقترح بأن وظيفة النقي طبيعية وقد زادت استجابة للشدة الناتجة عن فقر الدم. في هذه الحالة. نادراً ما يلجأ إلى فحص النقي. لأن النقي يظهر ببساطة فرط تسج إحصاري. وعادة بدون ظهور أي اضطراب تشوي بدئي. وبالتالي فإن التقييم يجب أن يتركز على تحديد سبب استهلاك الكريات الحمراء. إما بواسطة النزف أو بالانحلال الدموي. على العكس فإن فحص النقي غالباً ما نحتاج له في فقر الدم الناجم عن نقص التكاثر. ففي المرضى الذين تم نفي الشذوذات الشائعة لديهم مثل نقص الحديد. فإن رشافة وخزعة النقي تستطب للبحث عن شذوذات أخرى مثل ارتشاحات النقي. إصابة النقي بمرض حبيبيومي. عدم تصنيع النقي. أو عسرة تصنيعه.

الحالات الالتهابية المزمنة (خمج، التهاب، خبائة) غالباً تنقص كل من الحديد والـ TIBC ولكن إشباع الترانسفيرين يبقى عادة أكبر من 20%.

يعكس مستوى الفيرتين مخازن الحديد الكلية في البدن. يصنع الفيرتين من قبل الكبد بشكل يتناسب مع الحديد الكلي في البدن، ومستوى أقل من 12 نانو غرام/مل يقترح بقوة عوز الحديد. لسوء الحظ فإن الفيرتين هو من متفاعلات الطور الحاد وترتفع مستوياته في الحميات، الأمراض الالتهابية، الأخماج، وغيرها من الشدات. على كل حال فإن ارتفاع مستويات الفيرتين استجابة للشدات لا تتجاوز 50-100 نانو غرام/مل عند وجود عوز في الحديد. لذلك فإن مستويات الفيرتين أعلى من 100 نانو غرام/مل تنفي عادة عوز الحديد.

إذا لم تتجح الدراسات غير المباشرة لمشعرات الحديد بتأكيد أو نفي تشخيص عوز الحديد، فإن فحص نقي العظم سيزودنا بتقييم مباشر لمخازن الحديد النقية. وجود الحديد في نقي العظم ينفي عوز الحديد، لأن مخازن الحديد تنفذ من النقي قبل أي نقص في إنتاج الـ RBC ناجم عن عوز الحديد. على العكس فإن الغياب الكامل للحديد من نقي العظم يؤكد عوز الحديد.

العلاج تكون بإعطاء الحديد الفموي، وذلك بتناول سلفات الحديد أو غلوكونات الحديد ثلاث إلى أربع مرات باليوم. قد يشكو المريض من إسهال أو إمساك، ويجب أن تعالج هذه الحالات عرضياً. إنقاص الجرعة مع الاستعادة التدريجية للجرعة الكاملة يسمح بمتابعة العلاج الفموي، ويجب الاستمرار بتناول الحديد لعدة أشهر بعد شفاء فقر الدم للسماح بإعادة بناء مخازن الحديد.

في مرضى سوء الامتصاص، وعدم القدرة الكاملة على تحمل الحديد الفموي، أو عند تجاوز احتياجات الحديد للمعالجة المعيشية عن طريق الفم يمكن استخدام الحديد عن طريق الحقن. وقد ترافق إعطاء الحديد حقناً مع تأق كان قاتلاً في بعض الحالات. إلا أن إعطاء جرعة بدئية مع مراقبة حذرة سمح بإعطاء آمن للحديد لمعظم المرضى الذين يحتاجون إليه. وكما هو منوه عنه سابقاً فإن جميع المرضى الذكور والنساء بعد سن الضهي الذين لديهم عوز حديد يتطلبون التقييم لمعرفة وجود مصدر للنزف معدي معوي.

### تقييم فقر الدم كبير الخلايا

هناك صنفين لفقر الدم كبير الخلايا بنقص الإنتاج. فقر الدم عرطل الأرومات Megaloblastic وينتج عن قصور في تركيب الـ DNA الذي يؤدي إلى نضج غير متزامن للنواة واليهولي في كل الخلايا ذات التكاثر السريع. فقر دم كبير الخلايا غير عرطل الأرومات Nonmegaloblastic Macrocytic Anemia ويعكس عادة شذوذات غشائية تنتج عن شذوذات في استقلاب الكوليسترول. وتشاهد غالباً في الأمراض الكبدية المتقدمة أو قصور الدرق الشديد.

### فقر الدم عرطل الأرومات

ينتج فقر الدم عرطل الأرومات عادة عن تثبيط تركيب النيكلويد الهامة بالنسبة لـ DNA وبالتالي تثبيط الدارة الخلوية في الطور S.

### فقر الدم بعوز الحديد

عوز الحديد هو السبب الأساسي لفقر الدم في العالم. على الرغم من أن فقر الدم بعوز الحديد التقليدي يتظاهر على شكل فقر دم صغير الخلايا، فإن عوز الحديد الباكر يترافق مع فقر دم طبيعي الخلايا. وبالنتيجة فإن عوز الحديد يجب أن يشكل جزءاً من تقييم أي مريض مصاب بفقر الدم الناجم عن نقص الإنتاج. بغض النظر عن MCV.

يؤخذ الحديد عن طريق الغذاء إما من الهيم (الموجود في اللحم) أو من مصادر أخرى غير الهيم (تشتق من الخضراوات مثل السبانخ). يمتص الحديد المأخوذ من الهيم بشكل أفضل من الحديد اللاهيمي. يزداد امتصاص الحديد في عوز الحديد وفي المرضى الذين لديهم تكون كريات حمر غير فعال. يمتص الحديد في الجزء الداني للأعماء الدقيقة ومن ثم يرتبط بالترانسفيرين (ناقلة الحديد) الذي يتواسط قبضه من قبل طلائع الـ RBC من خلال مستقبلات الترانسفيرين. ومن ثم يتحرر الحديد ويحتجز ضمن الهيم. يخزن الحديد خارج الخلايا المنتجة للخضاب على شكل فيرتين. يملك الرجال والنساء 50 و40 مغ/كغ من الحديد الكلي على التوالي. 60-75% من الحديد الكلي يتواجد في الخضاب. كمية صغيرة (2 مغ/كغ) توجد في الأنظمة الهيمية و5 مغ/كغ يمكن أن توجد في الغلوبين العضلي. تخزن البقية على شكل فيرتين يتوضع بشكل أساسي في الكبد، نقي العظم، الطحال، والعضلات. الاستطاعة الطارحة للحديد ضئيلة، والتمريض الزائد لكميات كبيرة منه كما يحدث في نقل الدم، داء الصباغ الدموي، أو التكون الدموي غير الفعال يقود إلى ترسب الحديد في هذه الأنسجة مع توضع ثانوي في الأعضاء الغدية مما يؤدي إلى قصور كبد، داء سكري، وغيرها من الاضطرابات الغدية.

السبب الأكثر شيوعاً لعوز الحديد هو النزف الدموي الخفي. وجميع الرجال والسيدات بعد سن اليأس والذين لديهم نقص في الحديد يجب أن يجري لهم تحري الدم الخفي من منشأ هضمي. بينما ينتج عوز الحديد غالباً لدى السيدات قبل سن اليأس عن الطمث (حوالي 15 مغ/شهر) وأثناء الحمل (900 مغ/الحمل). يشاهد العوز الغدائي بشكل أكثر شيوعاً في الأطفال الذين تغلب حاجاتهم الجسدية على مقدار ما يتناولوه من الحديد. وكذلك لدى الرضع الذين يشربون الحليب على حساب تناول الأطعمة الحاوية على الحديد.

التقييم المخبري. كما ذكرنا سابقاً، فإن عوز الحديد الباكر لا يتظاهر بالشكل صغير الخلايا ناقص الصباغ المميز لعوز الحديد التقليدي. لذلك فإن دراسة اللطاخة المحيطية قد لا تكون مرضية، على الرغم من أن عوز الحديد الشديد قد يؤدي إلى أشكال شاذة لـ RBC. بما فيها الخلايا المتطاولة بشكل القلم. يترافق عوز الحديد عادة مع فرط صفيحات تفاعلي.

الأساس في تشخيص عوز الحديد هو مشعرات الحديد في الدم المحيطي. وتتضمن هذه حديد المصل والاستطاعة الكلية الرابطة للحديد (TIBC) والفيرتين. إشباع الترانسفيرين هو نسبة حديد المصل إلى تركيز الترانسفيرين وهو في الحالات الطبيعية يساوي 20% على الأقل. عوز الحديد يؤدي إلى نقص في حديد المصل وزيادة في TIBC، مما يؤدي إلى نقص في النسبة السابقة إلى أقل من 10%.

## الجدول 48-2. أسباب عوز الكوبالامين

|  |
|--|
| سوء امتصاص الفيتامين B12                           |
| فقر الدم الوبيل                                    |
| استئصال المعدة التام أو الجزئي                     |
| القصور المعثلي                                     |
| فرط النمو الجرثومي                                 |
| الأمراض التي تصيب الدقاق القاصي                    |
| الأخماج بالديدان الشريطية                          |
| العوز الخلقي للعامل الداخلي أو الترانسكوبالامين II |
| غذائي (النباتيون)                                  |

(PA)، فقر الدم الوبيل مرض مناعي ذاتي يترافق مع ضمور الخلايا الجدارية المعوية، خلل في إفراز الحمض المعدي، مع غياب ال IF، تشاهد الأضداد الموجهة نحو الخلايا الجدارية وال IF بشكل شائع لدى مرضى ال PA، كما يترافق هذا المرض مع أمراض مناعية ذاتية أخرى، مثل داء غريف، داء أديسون، وقصور جارات الدرق، الكثير من الآفات الأخرى في الجهاز الهضمي يمكن أن تترافق مع امتصاص ال Cbl (أنظر الجدول 48-2)، يتعارض استئصال المعدة مع امتصاص الكوبالامين بسبب فقدان وظيفة الخلايا الجدارية وإفراز ال IF، يتعارض القصور المعثلي مع هضم المعقد R-Binder-cbl وبالتالي يمنع ارتباط الكوبالامين مع ال IF ومن ثم الامتصاص الدقافي، ويمنع استئصال الجزء القاصي من الدقاق امتصاص الفيتامين B12 وكذلك الأمراض التي تؤثر على وظيفة مخاطية الدقاق مثل داء كرون، الذرب، التدرن المعوي، واللمفوما، ولأن مخازن ال cbl كبيرة، والخسارة اليومية لا cbl ضئيلة، فإن مخازن البدن من ال cbl تكفي لمدة 3-4 سنوات إذا توقف تناول ال cbl فجأة، وبالنتيجة فإن علامات عوز ال cbl لا تتطور قبل أن يحدث سوء امتصاص على مدى سنين عديدة، وبسبب المخازن الكبيرة لا cbl، فإن عوز ال cbl الغذائي نادر ويشاهد فقط لدى الأشخاص الذين يعتمدون على حمية نباتية مطلقة خالية من كل المشتقات الحيوانية ولعدة سنوات، المولودون الرضع لأمهات نباتيات والذين يعتمدونه على الرضاعة من الثدي هم على خطورة حدوث عوز ال cbl.

**عوز الفولات**، يتواجد الفولات بشكل واسع في الطعام، والخضراوات الورقية، الفواكه، والبروتينات الحيوانية، ولأن الطهو المديد يخربه، وبالتالي فإن العوز الغذائي للفولات شائع جداً لدى الأشخاص سيئي التغذية الذين يتناولون القليل من الفواكه والخضار، يمكن أن ينتج عوز الفولات عن زيادة الطلب كما يحدث أثناء الحمل، انحلال الدم، والتهابات الجلد التقشرية، كما يمكن أن يؤدي سوء امتصاص الفولات وزيادة ضياعه، كما في الديال، إلى عوز الفولات، وأسباب عوز الفولات ملخصه في الجدول 48-3.

**الأسباب الأخرى لفقر الدم عرطل الأرومات**، الأدوية والسموم هي من أشيع الأسباب الأخرى لفقر الدم عرطل الأرومات، بعض الأدوية مثل الميتوتريكسات وأدوية السل، تعمل كعماكسات مباشرة للفولات وتقلد عوز الفولات، أدوية العلاج الكيماوي المضاهنة للبيرين والبيريميدين

يحدث النضج الهولي، بينما يتثبط النضج النووي، وبالتالي تأخذ الخلايا أشكالاً غريبة، مع نوى كبيرة غير ناضجة محاطة بهيولى ناضجة ظاهرياً. فقر الدم عرطل الأرومات ليس فقر دم معزول لأن هذه التبدلات تصيب كل الخلايا المتكاثرة بسرعة، فالمرضى المصابين بمتلازمات فقر الدم عرطل الأرومات يكون لديهم عادة نقص خلايا شامل مع أعراض هضمية مثل الإسهال و/أو سوء الامتصاص، في النساء تصيب التبدلات الأرومية الضخامية مخاطية عنق الرحم وقد تسبب لطاخات بابانيكولا غير الطبيعية والمثيرة للشك، الأسباب الأكثر شيوعاً لفقر الدم عرطل الأرومات هي عوز الفيتامين B12 أو الفولات، الأدوية المثبطة لتكوين ال DNA أو تلك التي تثبط استقلاب الفولات، وعسرة تصنع النقي.

**عوز الفيتامين B12** يتمص الكوبالامين (Cbl) من البروتينات الحيوانية الموجودة في الغذاء، عملية امتصاص واستقلاب ال Cbl معقدة لأنه يرتبط دائماً بالبروتينات الأخرى، في المعدة يتم تحرير الفيتامين المرتبط بالبروتين بواسطة الهضم بالببسين وبالحال يرتبط بالترانسكوبالامين (ناقل الكوبالامين) I، الترانسكوبالامينات I وII تسمى الروابط R (R-binders) بسبب حركتها السريعة في الرحلان الكهربائي، وهي توجد في كل من المفرازات والبلازما، وضمن الحبيبات الثانوية للعدلات، وعلى الرغم من أنه قد افترض بأنها تلعب دوراً في تخزين ال cbl فإن دورها يبقى مجهول، والغياب الخلقي المعزول للروابط R صامت سريريا، ضمن الجزء الداني من العفج تقوم حالات البروتين المعثلية بفصل ال cbl عن الروابط R، ويصبح ال cbl مرتبطاً إلى العامل الداخلي (IF)، يفرز ال IF من الخلايا الجدارية في المعدة ويتوسط امتصاص ال cbl من خلال المستقبلات النوعية لـ IF في الجزء القاصي من الدقاق، وضمن الخلايا المخاطية للدقاق يتم هضم المعقد IF-cbl مجدداً ويتحرر ال cbl إلى البلازما حيث يتم ارتباطه مع الترانسكوبالامين II، وهو البروتين الحامل الذي يتوسط القبط الخلوي لـ cbl من خلال المستقبلات النوعية TCII.

يشكل cbl ضمن الخلية عاملاً متممًا لأنظمة هامين، فهو تميم أنظمي للميتيل ما لو نيل كو أنظيم A (CO A) ميوتاز وهو أنظيم متقدري يعمل في حلقة حمض الليمون (حلقة كريبس) على تحويل الميتيل ما لو نيل COA، وإن عوز هذا السبيل يتعارض مع استقلاب سلاسل الحموض الدسمة، كما أن cbl هو تميم أنظمي للهوموسيسيتين ميثوئين ترانسفيراز، الأنظيم الناقل للميتيل ضروري لنقل زمرة الميتيل من ال N- ميتيل تتراهيدروفولات إلى الهوموسيسيتين لتكوين الميثوئين، التتراهيدروفولات منزوع الميتيل ضروري لمعطي للكربون وذلك في تحويل اليوريددين منزوع الأوكسجين إلى تيميددين منزوع الأوكسجين وبالتالي فإن غياب ال cbl، يؤدي إلى احتجاز التتراهيدروفولات في الشكل الميتيل وبالتالي حصر تركيب التيميددين ثلاثي الفوسفات لضمه إلى ال DNA، إذا فالتبدلات الأرومية الضخامية الناتجة عن عوز ال cbl تتوسط تأثيرها من خلال العوز الوظيفي للفولات، وهذا ما يفسر التشابه بين الآفات الدموية المحرصة بعوز ال cbl وتلك المشاهدة بعوز الفولات.

**الأسباب وعوز الكوبالامين**، أسباب وعوز الكوبالامين ملخصة في الجدول 48-2، أشيع سبب لعوز الكوبالامين هو فقر الدم الوبيل

|                         |
|-------------------------|
| الموز الغذائي           |
| زيادة الحاجة للفولات    |
| الحمل                   |
| الإرضاع                 |
| انحلال الدم             |
| التهابات الجلد التقشرية |
| الخبثاات                |
| سوء الامتصاص            |
| الذرب                   |
| داء كرون                |
| متلازمة الأمعاء القصيرة |
| الأدوية المضادة للفولات |
| الميتوتريكسات           |
| أدوية السلفا            |

يترافق عوز cbl مع شذوذات عصبية لا تشاهد مع الأسباب الأخرى لفقر الدم ضخّم الأرومات. وهذه العلامات العصبية واسعة المجال من فقدان خفيف لحس الاهتزاز والوضعية إلى خَرَف واضح ومرض نفسي عصبي. قد تتواجد التغيرات العصبية دون وجود فقر دم. وقد تزداد إذا عولج المريض بعوز ال cbl بإعطائه الفولات. التي تصحح التظاهرات الدموية لفقر الدم ضخّم الأرومات ولكنها لا تعالج الشذوذات العصبية. ويُعتقد أن التظاهرات العصبية لعوز الكوبالامين ناتجة عن التبدلات المتعلقة بانعدام وظيفة الأنزيم المتقدري ميتيل مالونيل COA ميوتاز. أحد الآليات المفترضة هو قصور استقلاب سلاسل الحموض الدسمة ذات العدد الفردي من ذرات الكربون Odd-chain fattyacids مما يؤدي إلى احتجازها بشكل شاذ ضمن النخاعين وبالتالي حدوث الاضطرابات العصبية. وهذا يشرح لماذا لا تشاهد هذه الموجودات إلا في عوز ال cbl وليس في أنماط فقر الدم عرطل الأرومات الناتجة عن عوز الفولات.

يمكن إثبات تشخيص فقر الدم عرطل الأرومات بقياس مستويات ال cbl في الدم المحيطي. ولأن التبدلات الأرومية الضخامية في مخاطية المعى قد تسبب عوزاً مرافقاً للفولات أو ال cbl الفولات في سياق عوز العنصر الآخر. فإنه يجب التأكد من قياس مستوى كلا العنصرين.

وفي حالة عوز الكوبالامين. يساعد اختبار شيلنج Schilling على تحديد منشأ العوز. حيث يعطى cbl النشط إشعاعياً عن طريق الفم مع جرعة كبيرة حقناً من الكوبالامين غير الموسوم. ومن ثم يتم تقدير ال cbl الممتص فموياً بتحديد المقدار المطروح عن طريق قياس الفاعلية الإشعاعية في البول. ويمكن إعطاء المركب cbl-IF الموسوم بنظير آخر بنفس الوقت. فحدوث امتصاص انتقائي للمركب IF-cbl يدعم تشخيص فقر الدم الوبيل. وإذا لم يمتص أي من النظيرين يمكن تكرار الفحص بعد إعطاء كورس علاجي من الصادات (لعلاج فرط نمو جرثومي محتمل) أو بعد إعطاء أنظيمات معنكية (نقي القصور المعنكي). تناقص استعمال اختبار شيلنج مع توافر المعايير الخاصة بأعداد الخلايا الجدارية وأضداد العامل الداخلي. ولا سيما أن الحاجة الملحة لجمع عينات كافية من البول تجعل منه اختباراً غير عملياً.

**علاج فقر الدم الضخّم الأرومات.** المرضى الذين يأتون بفقر دم عرطل الأرومات يراجعون ولديهم غالباً قيم هيماتوكريت منخفضة جداً. وبالنتيجة فعند توقع التشخيص يجب البدء بالعلاج بمجرد سحب عينة الدم لقياس مستوى ال cbl والفولات. المرضى الذين لديهم عوز cbl يجب علاجهم في البداية بحقنة يومية تقدر بـ 100 مكغ عن طريق الوريد لمدة 7 أيام. ويمكن إعطاء العلاج تحت الجلد بمقدار 1 ملغ/اليوم. العلاج طويل الأمد يكون بإعطاء 1 ملغ عن طريق العضل شهرياً. بعض المرضى النادرين الذين لديهم عوز غذائي لا cbl يمكن إعطاؤهم معالجة فموية معيضة. العلاج الفموي يكون بالفيتامين B12 المبلور الذي قد يتغلب على المشاكل التي تعيق امتصاص ال cbl الطبيعي. كما أن المعالجة الفموية قد تكون الخيار للمرضى الذين يرفضون العلاج بالحقن. يجب أن يرفق العلاج بال cbl بإعطاء الفولات لأن المرضى يكون لديهم عوز فولات ثانوي مرافق في أغلب الحالات.

المرضى الذين لديهم عوز فولات يمكن إعطاؤهم معالجة فموية معيضة بمقدار 1-5 ملغ/اليوم. وكما لاحظنا مسبقاً، من المهم جداً أن

(مثل الأزابيرين، 5 فلورويوراسيل) هي مثبطات مباشرة لتركيب ال DNA. العوامل المضادة للفيروسات تسبب تبدلات أرومية ضخامية بالية غير واضحة. يتعارض الكحول مع استقلاب الفولات مما يزيد من فرصة حدوث عوز فولات مرافق بشكل شائع.

تتظاهر عسرة تصنع النقي بشكل شائع على شكل فقر دم كبير الخلايا مع تبدلات أرومية ضخامية في السلسلة الحمراء. وبشكل مختلف عن باقي أنماط فقر الدم عرطل الأرومات. فإن التبدلات الأرومية الضخامية تقتصر على السلسلة الحمراء. تكون النوات سيرة التصنع في عسر تصنع النقي ولكن إنتاج صفيحات كبيرة أمر قليل الشيع. وبشكل مشابه فإن الخلايا النقية تميل للانحراف نحو اليسار. ولكن لا تشاهد زيادة التفصص المشاهدة في فقر الدم عرطل الأرومات (انظر لاحقاً).

**التظاهرات السريرية لفقر الدم عرطل الأرومات.** إن تطور فقر الدم عرطل الأرومات يكون عادة تدريجي ويعطي وقتاً كافياً لحدوث تعدد بلاسمي عادة زمن المراجعة. قد يكون الجلد مصفراً. بسبب تشارك الشحوب واليرقان ويحدث لدى بعض المرضى التهاب لسان وتشقق في الصوار. في حالات فقر الدم الشديد. يكون MCV أكبر من 10 اعادة. على الرغم من أن وجود عوز حديد مرافق قد ينقص من كبر الخلايا. وعادة ما يكون لدى المرضى نقص خلايا شامل خفيف إلى شديد. تبدي اللطاخة المحيطية خلايا بيضوية كبيرة (الخلايا البيضوية المرطلة (Macro-Ovalocytes). عدلات زائدة التفصص وصفيحات كبيرة. وتشكل العدلات زائدة التفصص علامة تشخيصية مميزة لفقر الدم عرطل الأرومات. وكما ذكر سابقاً. فإن العدلات زائدة التفصص ليست شكلاً نموذجياً لعسر تصنع النقي. وأن وجود هذه الخلايا يساعد على تمييز هذه الأمراض. نقي العظم زائد الخلوية. مع طلائع كبيرة شاذة. كما يوجد بشكل جلي تكون دموي لا فعال. مع ارتفاع البيلروبين ونازعة الهيدروجين اللبينية LDH كنتيجة لتخرب الكريات الحمر داخل النقي.

عادة فوق المستوى الطبيعي حتى ينخفض الـ HCT إلى أقل من 30٪. وعندما تكون مستويات HCT أقل من 30٪ فإن مستوى الـ EPO يكون غالباً ضمن المدى الطبيعي. على كل حال، فإن هذه المستويات غير مناسبة في هذه الظروف من انخفاض الـ HCT. وبشكل عام فإن العلاج بالـ EPO قد تكون ناجماً في المرضى الذين تكون المستويات لديهم أقل من 150 وحدة ويكون العلاج ناجماً في أغلب الأحيان إذا كان المستوى أقل من 50 وحدة. الاستجابة للـ EPO تكون أكثر دراماتيكية لدى المرضى المصابين بغيابات محددة ولا سيما في النقيوم العديد. وفي الداء الرثياني، وفي فقر الدم المرافق لفيروس عوز المناعة المكتسب. يستجيب فقر الدم الناجم عن القصور الكلوي المزمن للمعالجة المعبضة بالـ EPO. علاج الأسباب الأخرى لفقر الدم الطبيعي الخلايا يتحدد بالسبب الأساسي للاضطراب. وقد تمت مناقشة تقييم وعلاج متلازمات قصور النقي البدئي والخبثات الدموية في الفصل 46 و47 على التوالي.

### تقييم فقر الدم مع فرط الشبكيات

يشير تعداد الشبكيات المرتفع في سياق فقر الدم إلى استجابة معاوضة من النقي الطبيعي اتجاه الخسارة الباكورة للكريات الحمر. انحلال الدم هو التخريب الباكر للكريات الحمر في الجهاز الشبكي البطاني (انحلال خارجي) أو ضمن الأوعية الدموية (انحلال داخلي). الحالة الأخرى الوحيدة التي تسبب فقر الدم مع فرط الشبكيات هي النزف الحاد. التشخيص التفريقي لانحلال الدم ملخص في الجدول 4-48. في الوقت الذي يكون فيه فحص اللطاخة الدموية مساعداً عادة في تحديد أي فقر دم، فهو حاسم جداً في تقييم المرضى المصابين بانحلال دم، وكما لاحظنا سابقاً، فإن شكل الكريات الحمر يساعد في تمييز انحلال الدم المناعي عن انحلال الدم المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية. بالإضافة إلى ذلك، فإن الشذوذات الأخرى في شكل الـ RBC تكون مميزة لأمراض نوعية مثل SCD (الخلايا المنجلية)، عيوب أنظمية (تكور الكريات، الكريات الإهليلجية).

### فقر الدم الانحلالي المناعي

ينجم الاعتلال المتواسط بالمناعة عن تليف غشاء الكريات الحمر بأضداد و/أو متممة من الممكن تواجدها أضداد IgG (الأضداد الدافئة) أو أضداد IgM (الأضداد الباردة). التمييز بين دافئة وباردة يشير إلى درجة الحرارة التي يحدث عندها الارتباط الأعظمي للأضداد. كما أن المتلازمات السريرية الناتجة عن النمطين تختلف عن بعضها البعض. ويعتمد تشخيص فقر الدم الانحلالي على فحص أضداد الغلوبولين المباشرة وغير المباشرة (اختبار كومز Coombs). لإنجاز فحص كومز المباشر، تخلط كريات حمر المريض مع المصل المضاد المأخوذ من الأرنب والموجه ضد الـ IgG البشري أو المتممة البشرية. ومن ثم يراقب حدوث تراسر الخلايا. وجود التراسر يؤكد وجود أضداد و/أو متممة على كريات حمر المريض. ويجرى اختبار كومز مباشر بمزج مصل المريض مع كريات موافقة بالـ ABO ومن ثم يخلط

نتأكد بأن المرضى ليس لديهم عوز الـ cb1 لأن المعالجة بالفولات تصحيح المعايير الدموية في مرضى عوز الـ cb1 ولكنها لا تحسن من العقابيل العصبية.

بعد علاج فقر الدم عرطل الأرومات، يحدث لدى المرضى عادة استجابة سريعة مما يؤدي إلى فرط شبكيات بعد يومين من العلاج، يبلغ ذروته خلال 7-10 أيام. وعلى الرغم من الشفاء السريع لنقص العدلات، فإن زيادة التفصص قد تستمر لعدة أيام. خلال هذه الفترة فإن التكاثر والتقلب الخلوي السريعين يعززان نقص البوتاسيوم، فرط حمض البول أو نقص فوسفات الدم. كما يجب مراقبة المرضى خوفاً من حدوث عوز حديد لديهم نظراً لزيادة الطلب المرافقة للتكاثر الخلوي السريع الذي حدث استجابة للعلاج المعبض. ويجب أن يستجيب فقر الدم ونقص الخلايا الأخرى بشكل كامل خلال 1-2 شهر. ولكن الأعراض العصبية الناجمة عن عوز الـ cb1 قد تكون غير عكوسة.

### تقييم فقر الدم الطبيعي الخلايا

التشخيص التفريقي لفقر الدم بنقص الإنتاج الطبيعي الخلايا طويل. فمعظم أنواع فقر الدم الغدائي المنشأ التي تسبب فقر دم صغير أو كبير الخلايا تبدأ بفقر دم طبيعي الخلايا. العوز الغدائي المركب قد يسبب تعديلاً للـ MCV بحيث يبقى طبيعياً. قد يساعد قياس مستويات الـ EPO في تشخيص فقر الدم الطبيعي الخلايا. بالإضافة إلى أنه يساعد في تشخيص فقر الدم المرافقة لالتهاب مزمن والاعتلالات الغدية قد تظاهر بمستويات منخفضة للـ EPO. ارتفاع مستوى الـ EPO يقترح استجابة غير كافية لنقي العظم تجاه فقر الدم ويزيد احتمالية تشخيص الأمراض المستبدلة للنقي Myelophthisis أو قصور بدئي في نقي العظم. في المرضى الذين يكون التشخيص لديهم غير واضح في دراسات الحديد والـ EPO الروتينية فإن خزعة نقي العظم تستطب لنفي الاضطرابات النقية البدئية.

### فقر الدم المرافق للمرض المزمن

يحدث فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة لدى المرضى الذين يعانون من آفة التهابية، خمجية، ورمية خبيثة، مناعية ذاتية، مزمنة. وينتج عن العوز المطلق أو النسبي للـ EPO وغالباً ما يترافق مع مقاومة نسبية له وضعف في قنص الحديد من قبل الكريات الحمر المتطورة. ويكون لدى المرضى مستويات منخفضة من الحديد وهذا ما يفسر وجوب أخذ فقر الدم المرافق للمرض المزمن بعين الاعتبار دوماً في التشخيص التفريقي لعوز الحديد ولو أنه ليس صغير الخلايا. على عكس مشعرات الحديد في عوز الحديد، يكون الـ TIBC منخفضاً عادة مع إشباع للترانسفيرين أعلى من 10٪. مستويات الفيرتين عادة مرتفعة وذلك بسبب كون الفيرتين من متفاعلات الطور الحاد وانعكاس لانخفاض استهلاك الحديد.

يشفى فقر الدم المرافق للمرض المزمن عند المعالجة الحالة المزمنة المسببة. وفي حال عدم توفر العلاج البدئي فإن فقر الدم يستجيب عادة للعلاج بالـ EPO. قد تساعد مستويات الـ EPO في معرفة أولئك الذين يستجيبون للعلاج به. يصعب تفسير مستويات الـ EPO لدى المرضى الذين لديهم فقر دم خفيف لأن مستويات الـ EPO لا ترتفع

العلاج الأساسي لانحلال الدم المناعي الذاتي (AIHA) هو إعطاء الستيروئيدات القشرية. ويمالغ المريض عادة بـ 1-2 مغ/كغ من البريدنيزون. ثم تخفض الجرعة ببطء لدى المرضى المستجيبين على مدى عدة أشهر. في حال عم الاستجابة للبريدنيزون يمكن إعطاء مثبطات المناعة مثل السيكلوفوسفاميد، الأزاثيوبرين، أو الكلورامبوسيل. القليل من المرضى يستجيبون لحقن الغلوبولينات المناعية بالوريد. ويكون استئصال الطحال فعالاً في بعض المرضى المعنفين أو المقاومين للعلاج بالستيروئيدات. ولكن تشير بعض الأدلة على أن المرضى الذين لم يستجيبوا واستمر لديهم انحلال الدم بعد الاستئصال يصبحون على خطورة عالية لوقوع حوادث صمية خثرية ثانوية.

تتواسط الأضداد الدافئة الانحلال الدموي المحرض بالأدوية. تحرض الأدوية الانحلال الدموي المناعي الذاتي بأليات متعددة (جداول 48-5). يؤدي البنسلين إلى انحلال دموي بالارتباط إلى الكريات الحمر والعمل كناشبة. يتم توجيه الضد إلى الدواء. ويحدث الانحلال فقط بوجود الدواء. ينجم النمط الثاني من انحلال الدم عن تشكيل معقد بين الدواء والضد الذي يرتبط إلى غشاء الكرية الحمراء مفعلاً المتممة. لأدوية التي تتوافق مع هذا النمط من انحلال الدم هي الكينيددين، الكينين، والريفامبين. هناك أدوية أخرى بما فيها الميتيل دوبا والبروكاتين تسبب انحلال الدم بتحريض إنتاج أضداد حقيقية للكريات الحمر وبالتحديد ضد Rh وغيرها من مستضدات الـ RBC. قد يستمر كومنز إيجابي يكون لديهم دليل على انحلال الدم بالضرورة.

#### فقر الدم الانحلالي المتواسط بالأضداد الباردة IgM

انحلال الدم من النمط البارد يحدث عادة بعد الأخماج. أشيع الأخماج المترافقة بهذا الاضطراب هي الأخماج بالمفطورات الرئوية وفيروس ابشتاين بار (EBV). تتوجه الأضداد IgM المنتجة ضد المستضد (المفطورات) أو: (فيروس ابشتاين بار). ترتبط الأضداد في درجات حرارة أخفض. ويحدث ذلك عادة في الأجزاء القاصية من الدوران وترتبط المتممة. أثناء العودة إلى الدوران المركزي تسقط الأضداد IgM عن الكريات الحمر تاركة مركب المتممة على سطحها. تفاعل كومنز سلبي بالنسبة لـ IgG أو IgM ولكنه إيجابي للمتممة. الانحلال الدموي محدد لذاته. ونادراً ما يكون شديداً ويشفى بالعلاج الداعم. في حالة الانحلال الدموي الشديد نلجأ إلى نقل الدم ويجب إعطاء الدم من خلال مدقق لإنقاص حدوث المزيد من الانحلال.

مرض الراصات الباردة هو مرض انحلالي دموي مزمن تتواسطه الأضداد IgM. ويشاهد عادة في الأمراض للمفاوية التكاثرية ويتوافق غالباً مع انحلال دموي مزمن منخفض الدرجة. على الرغم من أنه قد يكون شديداً في حالات قليلة. استجابة المرضى للستيروئيدات واستئصال الطحال تكون ضئيلة. الانحلال الدموي الشديد الحاد المتواسط بالـ IgM قد يستجيب لفصادة البلازما. ويتضمن العلاج الداعم تجنب التعرض للبرد.

#### أسباب أخرى لانحلال الدم بسبب عوامل خارج الكرية الحمراء

##### الانحلال الدموي المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية

ينجم فقر الدم الانحلالي المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية عن تخريب رضىي للـ RBC أثناء مرورها عبر الأوعية الصغيرة.

#### الجدول 48-4. التشخيص التفريقي لانحلال الدم

| فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي                      |
|--|
| انحلال متواسط بالأضداد IgG (الأضداد الدافئة)           |
| انحلال متواسط بالأضداد IgM (الأضداد الباردة)           |
| أسباب أخرى لانحلال الدم بسبب عوامل خارج الكرية الحمراء |
| انحلال الدم المرافق لاعتلال الأوعية الشعرية            |
| التخثر المنتشر داخل الأوعية                            |
| فرغرية نقص الصفيحات الخثرية                            |
| ما قبل الإرجاج، الإرجاج، HELLP                         |
| أدوية (ميثيميسين، سيكلوسبورين)                         |
| انحلال الدم الصمامي                                    |
| ضخامة الطحال   |
| خمج  |

#### انحلال الدم الناجم عن اضطرابات غشاء الكرية الحمراء

شدوذات غشائية موروثية

تكرور الكريات الحمر الوراثي

داء الكريات الإهليلجي الوراثي

تبكل الكريات الوراثي

شدوذات غشائية مكتسبة

البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية

فقر الدم ذو الخلايا المهمازية Spur cell

#### انحلال الدم الناجم عن عيوب انظيمية في الكرية الحمراء

عوز G6 PD

عوز الأنظيمات الأخرى

اعتلال الخضاب

فقر الدم المنجلي

متلازمات منجلية أخرى

التلاسيميا

HELLP: انحلال دم، ارتفاع أنظيمات الكبد. تعدد صفيحات منخفض مترافق مع ما قبل إرجاج.

المزيج مع مصل الأرنب المضاد للـ IgG. ويجرى هذا الفحص لكشف الأضداد في مصل المريض.

#### فقر الدم الانحلالي المتواسط بالأضداد IgG (الدافئة)

ينتج فقر الدم الانحلالي المناعي (AIHA) التقليدي عن أضداد IgG موجهة ضد مستضدات متعلقة بالكريات الحمر. الانحلال الدموي من النموذج الدافئ قد يكون بدتياً (مجهول السبب أو مترافق مع مرض مناعي ذاتي. اضطرابات لمفاوية تكاثرية، أو أدوية ويأتي المريض بفقر دم حاد. يرقان. وتعداد شبكيات مرتفع. ويحدث لدى بعض المرضى ضخامة طحالية. ويؤكد التحليل المخبري وجود أضداد IgG على غشاء الكرية الحمراء ويثبت ذلك باختبار كومنز المباشر. تتوافق بعض الحالات مع المتممة. وفي حالات استثنائية لا يحدث ارتفاع في الشبكيات لأن الأضداد تخرب الشبكيات بالإضافة إلى الكريات الحمر الناضجة.

الجدول 48-5. فقر الدم الانحلالي المناعي المحرض بالأدوية

| النمط | الآلية                    | الأدوية المسببة  | تفاعل كومنز المباشر | تفاعل كومنز اللامباشر          |
|-------|---------------------------|--|---------------------|--------------------------------|
| 1     | متواسط بالناشبة           | بنسلين<br>السيفالوتين (وغيرها)   | IgG++ متممة +/-     | إيجابي فقط عند وجود (+) الدواء |
| 2     | متواسط بالمعدلات المناعية | كينتين<br>كينيديين<br>فيناستين<br>ريقامبين<br>إيزونيازيد<br>تتراسكلين<br>كلوبرومازين<br>(وغيرها) | IgG- متممة +        | + فقط عند وجود الدواء          |
| 3     | أضداد حقيقية ضد الـ RBC   | ميتيل دوبا<br>ليفودوبا<br>بروكاين أميد<br>إيبوبروفين<br>انترفيرون α وغيرها                       | IgG++ متممة -       | +                              |

الغشاء الشاذ. فقد هذه الأجزاء ينقص النسبة الغشائية الهيولية وبالتالي تفقد الكريات الشكل المقعر الوجهين لتأخذ شكلاً مكوراً. لأن النسبة الغشائية الهيولية العالية مسؤولة عن مرونة الشكل المقعر الوجهين للكريات الحمر الطبيعية. ومع فقدان الغشاء تفقد الكريات الحمراء الشكل المقعر الوجهين وتأخذ الشكل المكور. الكريات المكورة أقل مرونة وقد تتخرب في الأوعية الشعرية. الصفة المميزة لهذا المرض هو ازدياد الهشاشة التناضحية الناجمة عن نقص قابلية التمدد بسبب نقص السطح الغشائي. إن تكور الكريات الوراثي اضطراب خفيف عادة مع انحلال دم معاوض بشكل جيد. ويحدث تفاقم المرض أثناء الأحمال أو عند إعطاء أدوية مثبطة للنقي. ويجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم انحلال دموي هام معالجة بالفولات. ويحتاج الكثير من المرضى لاستئصال المرارة بسبب الحصيات الصبغية. ويعالج فقر الدم العرضي الشديد باستئصال الطحال.

داء الكريات الإهليلجية الوراثي (HIE): وينتج عن طفرات تورث بشكل قاهر تؤثر في التداخل بين البروتينات الغشائية والبروتينات الهيولية. أكثر الشذوذات شيوعاً تؤثر على الارتباط بين السبكتين والبروتين 4.1. نتيجة لذلك نأخذ RBCs شكلاً هليلجياً. وكما في تكور الكريات الوراثي. يحدث لدى المرضى انحلال دموي خفيف مع ضخامة طحالية. تبكل الكريات الوراثي (HPP) وهو اضطراب نادر يورث بصفة متنحية ناجم عن وراثة شذوذين غشائيين مختلفين (مثل أليل لتكور الكريات الوراثي وأليل لداء الكريات الإهليلجية). يحدث لدى المرضى انحلال دموي أكثر شدة وتشاهد على اللطاخة كريات مكورة صغيرة وأخرى أهليلجية. وكما في تكور الكريات الوراثي يعالج فقر الدم العرضي في داء تبكل الكريات الوراثي وداء الكريات الإهليلجية باستئصال الطحال.

#### الشذوذات الغشائية المكتسبة

البيلة الخضابية الانتيابية الليلية (PNH) وهو مرض نسييلي مكتسب يترافق مع شذوذات في تنظيم المتممة. تحمي الكريات الحمراء

الأسباب المؤدية لهذا الاضطراب (أنظر الجدول 48-4) تتضمن التخثر المنتشر داخل الأوعية وفرقرية نقص الصفيحات الخثارية/ المتلازمة اليوريميائية الانحلالية. من الأسباب الأخرى. المتلازمات المتعلقة بالحمل بما فيها ما قبل الإجراج (الانسمام الحمل). الإجراج. ومتلازمة HELLP (انحلال. ارتفاع الخماثر الكبدية. انخفاض تعداد الصفيحات مع حدوث ما قبل إجراج). وكذلك الأدوية والسرطانات الانتقالية. يمكن مشاهدة صورة انحلالية مشابهة في الانحلال الرضى الحادث على الصمام القلبي المتأذي. يوضع تشخيص MAHA برؤية الخلايا المتفلقة (الكريات الحمر المتجزأة) في لطاخة الدم المحيطي. إذا كان زمن البروترومين وزمن البرومبولاستين الجزئي طبيعيين فإن ذلك يدعم احتمالية تشخيص فرقرية نقص الصفيحات الخثارية/ المتلازمة الانحلالية اليوريميائية مقابل التخثر المنتشر داخل الأوعية. العلاج موصوف في الفصل 52.

#### الخمج

يمكن أن ينتج الانحلال الدموي عن خمج طفيلي يصيب الـ RBC بشكل مباشر مثل البرداء (الملاريا)، داء الباييزيا، والبارتونيل. يمكن مشاهدة انحلال دموي شديد في إنتان الدم بالمطثيات حيث تحدث أذية مباشرة للغشاء بالذيفانات الجرثومية.

### فقر الدم الانحلالي الناتج عن اضطرابات بالغشاء الخلوي

#### الشذوذات الغشائية الوراثية

تكور الكريات الوراثي (HS): ينجم عن شذوذات خلقية متغايرة في البروتينات المكونة للهيكل الخلوي معظمها طفرات تورث بصفة سائدة ومتعلقة بالسبكتين أو الانكرين ankyrin. يتميز تكور الكريات الوراثي بفقر دم انحلالي. ضخامة طحال وكريات مكورة مسيطرة في اللطاخة المحيطية. تشكل الكريات المكورة في الطحال الذي يزيل أجزاء من



تتوضع مورثة الـ G6PD على الصبغي X، وتقريباً كل المصابين هم من الذكور. ومع ذلك فقد يحدث المرض لدى بعض الإناث متخالفية اللواقح بسبب الانحراف الوراثي Lyonization. معظم الطفرات المسؤولة عن عوز G6PD موجود في أفريقيا وحوض المتوسط. ويعتقد أنها اختيرت بشكل انتقائي لإعطاء مقاومة تجاه الملاريا. الشكل الإفريقي خفيف نسبياً، بينما يكون الشكل المتوسطي أكثر شدة.

غياب الـ G6PD يجعل الكريات الحمر حساسة للمؤكسد. وعند حدوث خمج، حماض، أو تناول دواء مؤكسد قد يترسب الخضاب ضمن الخلايا ويمكن أن يسبب انحلال دم. وتؤدي العديد من الأدوية إلى انحلال دم في سياق عوز G6PD، وتتضمن السلفوناميدات، مضادات الملاريا، الدابسون، الأسبيرين، والفيناسيتين. يمكن توقع التشخيص في رجل متحدر من أصل أمريكي. أفريقي. أو متوسطي في سياق خمج حاد أو تعرض مسبق لأدوية مؤكسدة. الخلايا ذات الخضاب المترسب تحوي أجسام هينز Heinz التي يمكن رؤيتها بتلوين اللطاخة المحيطية بالبنفسج المتبلور. تتم إزالة هذه الاندخالات في الطحال مما يؤدي إلى مظهر الخلايا المعضوضة "Bite- cells" في اللطاخة المحيطية ويمكن إثبات التشخيص بمعايرة مستويات الـ G6PD في الدم المحيطي. إلا أن الشبكات والكريات الحمر الفتية في مرضى عوز الـ G6PD تملك مستويات أعلى من الأنزيم، لذلك إذا كان التشخيص متوقعاً فإن المرضى الذين لديهم مستوى طبيعي من الـ G6PD يجب أن تعاد المعايرة لهم بعد الشفاء من النوبة الحادة. حجر الزاوية في منع الانحلال لدى هؤلاء المرضى هو تجنب المؤكسدات ولا سيما تلك المتعلقة بالأدوية المتهمة في حالات النوب الشديدة من الانحلال الدموي المزمن.

### حالات أخرى من العوز الأنظيمي

تم تسجيل حالات عوز تقريباً لكل الأنظيمات المنخرطة في سبيل التحلل السكري كأسباب نادرة لفقر الدم الانحلالي وأشيعها عوز البيروفات كيناز. هذه الأنظيمات ترمز بمورثات على الصبغيات الجسمية، ونموذج الوراثة جسمية متتحة.

### اعتلالات الخضاب

وهي طفرات تؤدي إلى إنتاج Hb شاذ. وأشيع هذه الاعتلالات هي المتلازمات المنجلية، والتي هي مثل التلاسيما وعوز G6PD. تشاهد في المناطق التي توطنت فيها الملاريا.

### فقر الدم المنجلي SCD

وهي أشيع المتلازمات المنجلية وينتج عن طفرات نقطية تؤدي إلى استبدال حمض الجلوتاميك بالفالين على الموقع السادس من مورثة البيتاغلوبين. وقد ظهرت على شكل طفرة مستقلة في شعوب مختلفة من أفريقيا، الهند، حوض المتوسط، والشرق الأوسط. إن حلول ثمالة كارهة للماء (الفالين) مكان ثمالة محبة للماء يجعل الخضاب أقل انحلالية. وبالتالي أكثر قابلية للبلمرة (التكوثر) والترسب. معدل

الطبيعية نفسها من الانحلال الخلوي المتواسط بالمتمة بواسطة بروتينات الغشائية، المتضمنة العامل المسرع الأجل (DAF) والمثبط الغشائي للحل التفاعلي (MIRL). وكلا هذين البروتينين ينتميان لعائلة البروتينات المترسية على الغشاء بواسطة المرسى GPI (أو رابطة الفليكو فوسفات تيديل أينوزيتول). لدى مرضى PNH طفرات نسبية في PI-G-A والأنزيم المطلوب لتركيب الـ GPI. تزداد هذه الطفرات في الخلية الجذعية المكونة للدم وفي جميع الخلايا المكونة للدم المفاقة لرابطة الـ GPI. غياب رابطة الـ GPI يجعل هذه الخلايا عرضة للحل المتواسط بالمتمة. وقد كانت الفحوص التقليدية لـ PNH عبارة عن فحوص وظيفية تعتمد على زيادة قابلية الكريات الحمر للانحلال في مصبل حامضي (اختبار Ham). أو في وسط منخفض التوتر (اختبار الحل بالسكروروز). وفي الوقت الراهن وبعد معرفة الشذوذ الجزيئي المسبب لـ PNH أصبح التشخيص يعتمد على المقايسة الخلوية الطبيعية flow cytometry التي تثبت غياب العامل المسرع للتحلل أو المثبط الغشائي للحل التفاعلي على سطح الـ RBCs أو الكريات البيض.

تتظاهر الـ PNH بحالات نوبية من الانحلال الدموي الحاد داخل الأوعية مع تحرير الخضاب الحر الذي يحدث بيلة دموية جاء منها اسم المرض. يعتبر هذا المرض جزءاً من طيف الأمراض النقوية التكاثرية: فهو اضطراب نسيلي في الخلية الجذعية يترافق مع خطورة حدوث خثرات وأيضاً خطورة حدوث ابيضاض دم و/أو تليف نقي. يكون المرضى عادة عرضة للاختلاطات الخثرية المشاهدة في الأمراض النقوية التكاثرية، بما فيها متلازمة بود-كياري. خثار وريدي الباب، وخثرات الأوعية الدماغية. وهناك ترافق لـ PNH مع فقر الدم اللاتصني: قد يطور المرضى لا تصنعاً Aplasia، ويشفى مرضى فقر الدم اللاتصني الذين يستجيبون للعلاج بالمثبطات المناعية ولكن غالباً مع تشكيل نائل مشبهة بالـ PNH. العلاج داعم بشكل رئيسي. ولكن المرضى الشباب يجب أن يؤخذوا بعين الاعتبار لزراعة الخلايا الجذعية المفاير.

**فقر الدم ذو الخلايا المهمازية.** الخلايا المهمازية (Spur cells) الخلايا الشائكة (Acanthocytes) خلايا يأخذ غشاؤها شكلاً شاذاً وتشاهد لدى المرضى المصابين بمرض كبدي متقدم. سوء تغذية شديد. سوء امتصاص. وغياب الطحال. حيث يكتسب غشاء الكرية تبارزات بسبب وجود شعوم شاذة فيه. تترافق هذه التبدلات مع انحلال دموي خفيف. ويصعب تفريق انحلال الدم عن فرط الطحالية في المرضى الذين لديهم مرض كبدي متقدم. ويمكن مشاهدة تبدلات مشابهة لدى مرضى فرط البروتينات الشحمية بيتا.

### فقر الدم الناجم عن

### عيوب أنظمية في الكريات الحمراء

### عوز الغلوكوز-6 فوسفات ديهيدروجيناز G6PD

الـ G6PD هو أنظيم أساسي في مسرب الهكسوز أحادي الفوسفات. والذي تحتاجه الكرية الحمراء للحفاظ على المخازن داخل الخلوية من الغلوتاتيون المرجع لحماية الخلية من أكسدة الغشاء وأكسدة الخضاب.

الانسدادات الأوعية الكبيرة لدى البالغين. قد يعاني البالغون من سكتات نزفية نتيجة لتوسع أمهات الدم الحادثة في الأوعية المتكاثرة واستجابة للانسدادات الصغيرة في الأوعية الدماغية. أي أذية سمية أو خمجية تقتصر مؤقتاً من فعالية النقي قد تسبب نوبة لا تصنع. قصر حياة الـ RBC في SCD يجعل المريض معتمداً بشكل كبير على فعالية النقي الشديد. والفترات القصيرة من نقص تشكّل الشبكيات قد تسبب نقصاً شديداً في الـ Hb. HCT. وأكثر الحالات شدة تلك المرافقة للخمج بالـ Parvovirus B19 والذي يخمج مباشرة خلايا السلسلة الحمراء. العناية الداعمة هي كل ما يحتاجه المريض. قد يحدث لدى المرضى تنخر في نقي العظم. مع صورة ابيضاض إحصاري. وقد تختلط هذه الحالة أكثر من ذلك بإحداث صمة نقوية إلى الرئتين.

هناك مجموعات وعائية شعرية تكون أكثر عرضة لاختلاطات الـ SCD قلب الكلية يكون على درجة عالية من الخطورة للأدواء الوعائية الانسدادية بسبب الحلولية المرتفعة ونقص توتر الأوكسجين مما يزيد بشكل واضح من تركيز الخضاب المنجلي منزوع الأوكسجين. كل مريض الـ SCD لديهم عيب في تكثيف البول وعند بلوغ سن الكهولة يكون لدى هؤلاء المرضى بول أسوي الكثافة isosthenuria. الأعراض الحادة من البيلة الدموية التالية للتخر الحليمي شائعة. يحدث التمنجل أيضاً وبشكل مساوي في الطحال. عند الكهول. كل المرضى يكونون عديمي الطحال من الناحية الوظيفية بسبب الاحتشاءات المتكررة في الأوعية الصغيرة فيه. ويعد ذلك أحد الأسباب الذي يجعل مريض الـ SCD عرضة للأخماج بالجراثيم ذات المحفظة. تبقى الأخماج غير واضحة يكون مريض الـ SCD عرضة بشكل خاص لذات العظم والنقي مع معدلات عالية وغير اعتيادية من تورط السالمونيلا في هذا الاختلاط.

**التظاهرات المزمنة للـ SCD.** استخدام تعبير SCD ليكون مرض الطفولة. وكلما تقدم المريض باتجاه سن الكهولة. يصبح من الواضح بأن الانسدادات الوعائية قد سببت الأذية لكل الأعضاء الإنتهاية تقريباً (جدول 48-6). من الأسباب الرئيسية للموت لدى المرضى المصابين بالـ SCD هو القصور الكلوي والقصور الرئوي. من الاختلاطات البعيدة الأمد أيضاً القرحة الجلدية المزمنة. اعتلال الشبكية. اضطرابات وظائف الكبد. كما يحتاج معظم المرضى لاستئصال المرارة بسبب الحصيات الصبغية.

**معالجة الـ SCD.** داعم بشكل رئيسي. تعالج النوب الألمية بالسوائل وإعطاء الأوكسجين والمسكنات. ومع أي دليل لحدوث خمج يجب إعطاء الصادات. يجب أن يجري نقل دم لمرضى فقر الدم العرضي ويستطبع تبديل الدم في متلازمة الصدر الحاد. السكتة. تنخر نقي العظم. والنعوظ المستمر. من الاستطبابات الأخرى المثيرة للجلد الألم المستمر. الاستجابة البطيئة لوسائل العلاج الداعم. الهدف من تبديل الدم إيصال الـ HbS إلى 30-40% وكما لاحظنا سالفاً فإن المرضى الذين عانوا من السكتة الدماغية الناجمة عن خثار الأوعية الكبيرة يجب أن يجري لهم تبديل دم طول الأمد. أظهرت الدراسات الحديثة

ترسب الخضاب المنجلي حساس جداً للتركيز داخل الكريوي من الخضاب منزوع الأوكسجين. ولذلك يزداد التمنجل في الحالات التي تزيد من تركيز ذلك الخضاب إما بسبب تبدلات الإمالة الخلوية (التجفف) أو التبدلات في منحني تشارك الأوكسجين (نقص الأكسجة. الحماض. المرتفعات).

**الأعراض الحادة للـ SCD.** معظم الاختلاطات الحادة للـ SCD تتعلق بالانسداد الوعائي (جدول 48-6). تحدث النوب الألمية الناجمة عن الألم الاقناري في الأعضاء نتيجة لانسداد الأوعية الشعرية. في أي مكان. ولكن الألم يكون أكثر شيوعاً في نهايات الأطراف. الصدر. البطن. والظهر. تشتد النوب الألمية بشكل شائع في الأخماج. التجفاف. التبدلات السريعة في درجة الحرارة. والحمل. ومع ذلك فإن المرضى لا يظهرون عادة سبباً واضحاً لحدوث النوب الألمية. من الممكن أن يكون الانسداد الوعائي في الدوران الرئوي اختلاطاً بارزاً في الـ SCD وقد يسبب متلازمة الصدر الحاد. وتتميز هذه المتلازمة بألم صدري. نقص أكسجة. وارتشاحات رئوية. هذا وإن دور الخمج. الاحتشاء. والتخر في المكان غير مميز ولكن يجب إعطاء كل المرضى الصادات المناسبة تحسباً لذات رثة ممكنة الوجود. ولأن نقص الأكسجة يؤهب للمزيد من التمنجل وبالتالي يزيد من الأذية النفسية فإن متلازمة الصدر الحاد حالة مهددة للحياة وتعد استطباً لنقل الدم الإسعافي.

الحوادث العصبية سبب رئيسي للمراضة في مرض الـ SCD. يحدث انسداد الأوعية الكبيرة الحاد لدى الأطفال مع معدل نكس حوالي 70% في حال عدم المعالجة. مثل هذه السكتات تشكل استطباً لتبديل الدم طويل الأمد. والذي ظهر أنه ينقص من معدل تكرار الانسدادات. ولأسباب غير مفهومة نادراً ما تصيب مثل هذه

#### الجدول 48-6. التظاهرات السريرية لفقر الدم المنجلي

| التظاهرات الحادة                  |
|-----------------------------------|
| النوب السادة للأوعية              |
| النوب الألمية                     |
| متلازمة الصدر الحاد               |
| النعوظ المستمر                    |
| حوادث وعائية دماغية               |
| السكتة الخثرية                    |
| السكتة النزفية                    |
| نوب اللاتصنع                      |
| تشظي الطحال splenic sequestration |
| ذات العظم والنقي                  |
| التظاهرات المزمنة                 |
| الداء الكلوي المزمن               |
| البول أسوي الكثافة isosthenuria   |
| قصور كلوي مزمن                    |
| الداء الرئوي المزمن               |
| اعتلال الكبد المنجلي              |
| اعتلال الشبكية التكاثري           |
| النخرة الجافة اللاوعائية          |
| قرحات جلدية                       |

تلاسيماً يؤدي إلى كل من نقص إنتاج الخضاب الطبيعي مع زيادة نسبية في إنتاج السلاسل  $\alpha$ . نقص إنتاج الخضاب الطبيعي يؤدي إلى فقر دم ناقص الصباغ وزيادة إنتاج السلاسل  $\alpha$  تؤدي إلى تشكيل رباعيات وحدة غير حلولة من السلاسل  $\alpha$  مما يؤدي إلى انحلال دموي. في المتلازمات الخفيفة، تكون السلاسل  $\alpha$  الزائدة غير كافية لإحداث انحلال دموي هام ويكون العرض الرئيسي هو فقر دم صغير الخلايا، في الأشكال الشديدة من التلاسيماً يحدث الانحلال الدموي في المحيط وفي نقي العظم مع تضخم ثانوي شديد في إنتاج النقي لل RBCs. توسع الأحياء النقية يؤدي إلى اضطرابات هيكلية شديدة كما يؤدي التكون الدموي غير الفعال إلى تحريض قوي لامتناص الحديد. الطيف السريري لل  $\beta$  تلاسيماً يعكس التغيرات في الاضطرابات الجزيئية التي تقود إلى هذا المرض (جدول 48-7). تتجم التلاسيماً  $\beta$  الكبرى عن  $\beta$ 0 تلاسيماً متماثلة اللواقح مما يؤدي إلى فقر دم انحلالي شديد يشخص في مرحلة الطفل الرضع والذي يعتمد على نقل الدم منذ ولادته. مرضى ال  $\beta$  تلاسيماً الوسطي يملكون الأليلين الخاصين بال  $\beta$  تلاسيماً ولكن واحداً مهماً على الأقل هو من النمط  $\beta$ -1 الخفيف. يحدث لدى هؤلاء المرضى فقر دم انحلالي مزمن شديد ولكن لا يحتاجون لنقل دم. وبسبب التكون الدموي الغير فعال يكون لدى هؤلاء المرضى امتصاص مفرط للحديد وقد يحدث لديهم فرط تحميل للحديد على الرغم من عدم نقل الدم. ال  $\beta$  تلاسيماً الصغرى تنتج عادة عن  $\beta$  تلاسيماً متخالفة اللواقح، على الرغم من أنه قد يعكس وراثه طفرتين خفيفتين من التلاسيماً. وغالباً ما يحدث في هذه الفئة من المرضى خطأ في التشخيص على أنه نقص في الحديد. تبدي دراسة مشعرات الحديد قيم طبيعية أو مرتفعة للحديد مع إشباع طبيعي. ويمكن تأكيد التشخيص بإثبات الارتفاع المعاوز في HbA2 و HbF.

التلاسيماً  $\alpha$ . تنتج ال  $\alpha$  تلاسيماً بشكل دائم تقريباً عن طفرات تحذف واحداً أو أكثر من مواقع السلسلة  $\alpha$  على الصبغي 16. تم تحديد 4 مواقع للسلسلة  $\alpha$ . نسختين متطابقتين تقريباً على كل صبغي، وبالتالي فإن طيف التلاسيماً  $\alpha$  يعكس غياب واحد، أو اثنين أو ثلاثة، أو مورثات الغلوبين  $\alpha$  الأربعة (الجدول 48-7). وبشكل عام فإن الأعراض السريرية للتلاسيماً  $\alpha$  تكون أخف من تلك الناتجة عن التلاسيماً  $\beta$ . وذلك لسببين الأول. وجود 4 مورثات للسلسلة  $\alpha$  يسمح بتركيب كافٍ لهذه السلسلة إلا عند حذف ثلاثة أو أربعة مواقع. الثاني أن السلسلة  $\beta$  رباعية الوحدة أكثر انحلالية من مكونات السلسلة  $\alpha$  ولا تسبب انحلال دم. المرضى الذين لديهم فقدان لمورثة واحدة خاصة بالسلسلة  $\alpha$  هم حملة صامتون للمرض ويملكون MCV، HCT طبيعيين. المرضى الذين لديهم حذف لموقعين إما على نفس الصبغي (Tha11  $\alpha$  و Tha12  $\alpha$  / --) أو على صبغيين مختلفين (Tha11  $\alpha$  و Tha12  $\alpha$  / --) يحدث لديهم فقر دم خفيف صغير الخلايا. المرضى الذين يورثون أليل من نمط Tha11  $\alpha$  وآخر من نمط Tha12  $\alpha$  / -- يحدث لديهم داء الخضاب (HbH). وال HbH هو إنتاج مفرط للسلسلة  $\beta$  وخصوصاً  $\beta$ 4. ويؤدي إلى فقر دم انحلالي ضعيف مع أو بدون تخريب داخل النقي للكريات الحمر.

أن المعالجة بالهيدروكسي يوريا، وهو عامل يزيد من تركيز ال HbF في مرضى ال SCD وينقص من هجمات انسداد الأوعية. ويعزى التأثير المذكور إلى تشكيل Hb رباعي الوحدة يحوي سلسلة Bs واحدة مع سلسلة  $\gamma$  واحدة ( $\gamma$  Bs  $\alpha$ 2). هذا النمط لا يتبلر. كما اقترحت الدراسات بأن الاستجابة تتعلق أيضاً بنقص تعداد البيض وبالتبدلات الحادثة في الخصائص الالتصاقية للخلايا البطانية.

### متلازمات منجلية أخرى

الخضاب C. ينجم هذا الخضاب من استبدال من نمط آخر حيث يحل الليزين محل حمض الغلوتاميك في الموقع السادس من سلسلة ال  $\beta$  غلوبين. ال HbC يسبب أعراضاً منجلية خفيفة وعادة ما يكون صامتاً تقريباً من الناحية السريرية. يكون مرضى ال BbSC أكثر أعراضية، ولكن تبقى الأعراض أخف من تلك المشاهدة في حالة HBSS. يكون لدى المرضى هيماتوكريت أعلى مع لزوجة أكبر مما يزيد من درجة اعتلال الشبكية. ولا تحدث لديهم احتشاءات طحالية. وعلى عكس مرضى ال HBSS يكون لديهم عادة ضخامة طحال. ونتيجة لذلك يعانون من أحيان قليلة من نوبات ضخامة طحال حادة مترافقة مع نقص هيماتوكريت شديد وهيموغلوبين (نوبة تشظي الطحال). وعلى الرغم من أن هذه النوب قد تحدث لدى الأطفال ذوي النمط HBSS فإن الغياب الوظيفي للطحال يمنع حدوث هذا الاختلاط لدى الكهول من النمط HBSS.

التلاسيماً  $\beta$  المنجلية. المرضى الذين يكون لديهم تخالف لواقح مضاعف تجاه ال HbS والتلاسيماً  $\beta$  يكون لديهم طيف سريري من المرض يعتمد على مستوى ال  $\beta$  غلوبين المنتج. التلاسيماً  $\beta$  المنجلية أخف من ال HBSS. ومن الممكن أن يكون ذلك بسبب انخفاض التركيز داخل الكروي للخضاب S. مرضى التلاسيماً  $\beta$  المنجلية يكون لديهم الشكل نفسه المشاهد في HBSS.

### التلاسيماً

متلازمات التلاسيماً هي مجموعة متغايرة من الاضطرابات تترافق مع نقص أو غياب تركيب إما السلسلة  $\alpha$  أو  $\beta$  من سلاسل الغلوبين تترافق المتلازمات الشديدة مع فقر دم انحلالي شديد وتشخص في الطفولة الباكرة. بينما التلاسيماً الصغرى تكون غالباً على شكل فقر دم صغير الخلايا خفيف الشدة مع دليل ضئيل أو معدوم على انحلال الدم. تختلط هذه المتلازمات من الناحية التشخيصية غالباً مع عوز الحديد بسبب نقص ال MCV.

ال  $\beta$  تالاسيميا. تم وصف أكبر من 100 طفرة تقود إلى  $\beta$  تالاسيميا حيث تؤدي هذه الطفرات إلى نقص وانعدام التعبيرية المتعلقة بالموقع الخاص بال  $\beta$  غلوبين. نقص التعبيرية هذا قد ينتج عن طفرات في المنطقة الرامزة من المورثة. وبالتالي ينتج mRNA الخاص بال  $\beta$  غلوبين من الانثرونات مما يؤدي إلى نقص وليس انعدام إنتاج السلسلة  $\beta$  من الأليل الطافر ( $\beta$  تالاسيميا) إنتاج سلاسل الغلوبين المعيب في ال  $\beta$

## الجدول 48-7. متلازمات التلاسيميا

| الاضطراب                                  | الاضطراب المورثي  | الصورة السريرية  |
|---|---|--|
| $\beta$ التلاسيميا                        | تلاسيميا $\beta\theta$ متماثلة اللواقح  | انحلال دم شديد، تكون دم غير فعال، اعتماد على نقل الدم. فرط تحميل بالحديد                             |
| التلاسيميا الكبرى (فقر الدم لكوني coolcy) | تخالفية لواقح مركبة من $\beta\theta$ و $\beta+$                                   | انحلال دم معتدل، فقر دم شديد، دون الاعتماد على نقل الدم وأكبر خطر يهدد الحياة هو فرط التحميل بالحديد |
| التلاسيميا المتوسطة                       | تخالفية لواقح $\beta\theta$ أو $\beta+$   | فقر دم صغير الخلايا خفيف الشدة   |
| التلاسيميا الصغرى                         | $\alpha\alpha/\alpha-$  | تعداد دم كامل طبيعي  |
| $\alpha$ تلاسيميا                         | $-\alpha/\alpha$ أو $(\alpha\text{-tha } 1)$ أو $-\alpha/-(\alpha\text{-tha } 2)$ | فقر دم صغير الخلايا خفيف الشدة   |
| حامل صامت                                 | $-\alpha/-\alpha$   | فقر دم صغير الخلايا مع انحلال خفيف، غير معتمد على نقل الدم   |
| خلة التلاسيميا $\alpha$                   | $---/-\alpha$   | فقر دم شديد، وذمة معممة داخل الرحم بسبب قصور القلب، الموت ضمن الرحم أو عند الولادة                   |
| الخضاب H                                  | $---/--$  |  |
| الخرب الجنيني                             | $---/--$  |  |

إن الوراثة متماثلة اللواقح للأليل  $\alpha$  Tha 2 تؤدي إلى مواقع غير وظيفية للسلسلة  $\alpha$  وهذا غير متوافق مع الحياة. لا يستطيع الجنين أن يصنع أي خضاب وظيفي بعد المرحلة المضيفة من التطور. لأن الخضاب F يتطلب أيضاً السلسلة  $\alpha$ . تشكل السلسلة  $\gamma$  الحرة رباعيات، تدعى الخضاب بارت. يملك هذا الخضاب ألفة عالية للأوكسجين وهو يعجز عن تحرير الأوكسجين إلى الأنسجة المحيطية مما يؤدي لقصور قلب احتقاني شديد واستسقاء عام. وهي شكل سريري يدعى بالخرب الجنيني. فالأجنة المصابة تلد ميتة أو تموت بعد الولادة بقليل.

## الاضطرابات السريرية للعدلات

الهدف الذي تم طهيه. تنفلق المادة المبلعمة بعد ذلك في فجوة بلعية. تلتحم بدورها مع الحبيبات الموجودة في الخلية العدلة. يحدث القتل داخل الخلوي بآليتين إحداهما معتمدة على الأوكسجين والأخرى مستقلة عنه. يتضمن محتوى الحبيبات الأولية الكابتسين G، المدافعات Defensins والليزوزيم وهي تعمل على تحطيم الجدار الخلوي وبالتالي قتل العضية المستهدفة.

على أي حال يبقى الاحتراق التنفسي Respiratory burst الآلية الأساسية في القتل الجرثومي. حيث يؤدي تحريض العدلات إلى تفعيل معقد أوكسيداز مرتبط بالغشاء والذي يؤدي بدوره إلى تشكيل فوق الأكاسيد من خلال نقل الكترون من NADPH المرجع، وتفاعل فوق الأكاسيد مع الماء يؤدي إلى تشكيل شوارد الهيدروكسيل. بالإضافة لذلك يقوم أنظيم الميلوبيروكسيداز بتشكيل شاردة تحت الكلوريد بدءاً من الماء الأوكسجيني والكلور. NADPH أوكسيداز هو أنظيم متعدد الوحدات. غياب أو نقص فعالية أي وحدة من هذه الوحدات يعيق عملية القتل الجرثومي مما يؤدي إلى داء حبيبي مزمن، وهو مرض آخر خطير يصعب فيه المريض عرضة لأخماج مهددة للحياة. تلعب الحبيبات التي تعطي العدلات مظهرها المميز دوراً هاماً في عملية التفعيل المتواسطة بالعدلات والقتل. تظهر الحبيبات البدئية باكراً أثناء التمايز النقوي وهي موجودة في كل من الوحيدات والعدلات. وتحتوي أعداد كبيرة من البروتينات مثل الميلوبيروكسيداز، الهيدرولازات الحامضية، والبروتينات المعتدلة. تلتحم هذه الحبيبات مع الفجوات البلمعية بقصد هضم الجراثيم المبلعمة.

تظهر الحبيبات الثانوية في وقت متأخر من التمايز وهي التي تعطي العدلات مظهر الحبيبي المميز. تحوي هذه الحبيبات على اللاكتوفيرين، الترانس كوبالامين، والأنظيمات المعدلة للمطرق (الكولاجيناز والجيلاتيناز). تتحرر هذه الحبيبات عند تفعيل العدلة إلى الحيز خارج الخلوي. يعمل اللاكتوفيرين والترانس كوبالامين على احتجاز الحديد والفيتامين B12 عن الجراثيم، ويقوم الكولاجيناز والجيلاتيناز بتحطيم النسيج الضام في منطقة الالتهاب لقد وصفت الشذوذات في حبيبات العدلة في متلازمات سريرية نادرة حيث لوحظ أن غياب الميلوبيروكسيداز يؤدي إلى أعراض خفيفة مع خلل في السيطرة على الأخماج الفطرية. عوز الحبيبات الثانوية نادر جداً ومرتبط مع زيادة خفيفة في خطر الإصابة بالأخماج الجرثومية.

تشكل الكريات البيض خط الدفاع الرئيسي تجاه العوامل الخامجة. الوحيدات والمحبيبات هي خلايا بالعة تستطيع أن تقتل الجراثيم المهضومة من خلال تشكيل وسائط متفاعلة. تحرر الوحيدات أيضاً وسائط التهابية تزيد فعالية للمفاويات. وقد تمت مناقشة وظيفة للمفاويات في الفصل 50.

### التطور الطبيعي، بنية، ووظيفة الخلايا الحبة

#### العدلات

العدلات (الكريات البيض متعددة الأشكال النووية) هي الخلية البيضاء المسيطرة في الدوران المحيطي. وهي مميزة شكلياً من خلال نواتها المفصصة. وتحتوي حبيبات هيولية متنوعة تعطيها شكلها المميز وأهميتها الوظيفية أيضاً.

يحتاج قتل الجراثيم من قبل العدلات إلى الجذب الكيماوي، البلمعة، والقتل داخل الخلوي. الجذب الكيماوي chemotaxis هو الحركة الموجهة للخلية نحو المحرض الجاذب، مثل ببتيدات الفوميل الجرثومية. أو أجزاء المتمة (C3 bi C5a). ويسمى التصاق العدلات إلى الخلايا البطانية والذي ينجم عن ارتباط الغليكوبروتينات السطحية للعدلات (CD11/ CD18) مع جزيئات الالتصاق البطانية (FLAM1, ICAM1) بالتهميش Margination. واستجابة للمحرض تتحرك العدلات الملتصقة على سطح الخلايا البطانية باتجاه الهدف المحدد. وإن أهمية التصاق العدلات إلى الخلايا البطانية كخطوة أولى للقتل الجرثومي مفهومة جيداً من خلال المتلازمة الناجمة عن عدم قدرة الكريات البيض على الالتصاق. هذا المرض النادر ينجم عن غياب المركب CD11b CD18 من العدلات. وبالتالي تفشل العدلات في الالتصاق على البطانة وبالتالي تعجز عن متابعة الانجذاب الكيماوي فلا تلعلم أو تقتل الجراثيم. يشكو المرضى من أخماج جرثومية شديدة ومهددة للحياة على الرغم من المستويات المرتفعة للعدلات الجواله.

تحتاج البلمعة إلى التعرف على الجرثوم الهدف أو حطامة. ويتم طهو الهدف بواسطة ارتباط الأضداد أو جزء المتمة C3b على سطحه. تملك العدلات مستقبلات لا C3b والجزء FC وهذا ما يسمح بالارتباط إلى

## الحمضات والأساسات

منها يفرز من الوحيدات. تفرز الوحيدات أعداداً كبيرة من البروتينات تتضمن بروتينات معدلة للمناعة (IL-1, TNF, IL-1, TNF, IL-1, TNF). سيتوكينات (GM-CSF, G-CSF). بروتينات تخثر. بروتينات التصاق خلوية. وبروتينات.

### العوامل الحدة لتعداد العدلات في الدوران المحيطي

معظم طلائع المحببات تتواجد في نقي العظم. حيث يستغرق النضج حوالي 6-10 أيام. تشكل الطلائع النقية 20٪، والجمعية المخزنة Storage pool 75٪ من كتلة العدلات. وبذلك فإن العدلات تشكل 5٪ فقط من كتلة المحببات. وأكثر من ذلك فإن تواجد العدلات في الدوران مؤقت حيث يشكل طريقاً للمرور من نقي العظم إلى الأنسجة المحيطية وأكثر من نصف العدلات الجواله يكون ملتصقاً إلى البطانة الوعائية وهذه الميزة تسمى بالتهميش. العمر النصفى للعدلات في الدوران قصير ويتراوح عادة بين 6-12 ساعة. ومن الممكن أن تهاجر العدلات إلى الأنسجة لتعيش 1-4 أيام عندئذ. لذلك فإن تعداد العدلات المحيطية يمثل عينة تشكل أقل من 5٪ من جمعية العدلات الكلية. لذلك فإن هذا التعداد يعطي فكرة ضئيلة عن حركية المحببات. قد تحدث الشذوذات في أعداد العدلات بسرعة ومن الممكن أن تعكس حينئذ تبدل في إنتاج النقي للمحببات أو حدوث انحراف في الجمعيات الخلوية المتنوعة. ارتفاع تعداد الكريات المحيطية قد ينتج عن زيادة إنتاج النقي للعدلات أو قد يعكس تحرك العدلات من الجمعية المهشمة أو تحررها من الجمعية المخزنة في نقي العظم. وبشكل مشابه فإن تعداد المحببات المنخفض قد يعكس نقص في إنتاج النقي أو زيادة في التهميش و/أو تشظي الطحال، أو زيادة تخريب الخلايا المحيطية.

تعداد الخلايا البيض المحيطية هو ناجم عن جمع عدد للمفاويات والمحببات. ولذلك فإن أهمية الارتفاع أو الانخفاض في التعداد يعتمد على نوع المكونة الخلوية التي ارتفعت أو انخفضت. فرط الكريات البيض هو تعبير غير نوعي قد يشير إلى زيادة للمفاويات (فرط للمفاويات) أو العدلات (فرط المحببات). وقد تعكس الزيادة في حالات نادرة وجود أعداد كبيرة من الوحيدات أو الحمضات. يشار إلى فرط الكريات البيض المتعلق بارتفاع العدلات بفرط العدلات Neutrophilia. الارتفاع الشديد في تعداد الكريات البيض إلى أكثر من 50000/ميكروليتر مع تحرير باكر للطلائع النقية الباكرا يسمى بالتفاعل الابيضاضى leukemoid reaction والذي قد يترافق مع حالة التهابية مزمنة أو أخماج مزمنة. ويجب أخذ الأمراض النقية التكاثرية ولا سيما الابيضاض النقي المزمن بعين الاعتبار. قد يظهر تقييم اللطاخة المحيطية تبدلات مميزة تعطي الدليل على السبب المسؤول. تبدي اللطاخة كثرة أزومات البيض والحممر Leukoerythroblastic وجود محببات غير ناضجة، كريات حممر دمعية، كريات حممر منواة، مع

وهي خلايا مصدرها طلائع النقيات في نقي العظم. وهي تعبر بسرعة من نقي العظم إلى الدم ومن ثم إلى النسيج المحيطية. حيث تلعب دوراً في التفاعلات الالتهابية والتحسسية. ومثل العدلات فهي تملك حبيبات ثانوية مميزة تعطى مظهرها المميز. كما أن لها دور وظيفي هام أيضاً. تتواجد كلتا الخليتين بأعداد منخفضة في الظروف الطبيعية. ويمكن مشاهدة مستويات مرتفعة من الأساسات في الأمراض النقية التكاثرية.

على الرغم من قدرة الحمضات على البلعمة فإن معظم فعالية هذه الخلايا تعود إلى تحرير حبيباتها. ترتفع أعدادها في الأخماج الطفيلية والدودية، حيث يعتقد أنها تلعب دوراً في الاستجابة التحسسية تجاه هذه العضيات. وترتفع أعداد هذه الخلايا أيضاً في التفاعلات التحسسية وأمراض الأوعية المغرائية مما يدل على دورها في التعديل المناعي. متلازمات فرط الحمضيات التي تشاهد فيها مستويات مرتفعة جداً من الحمضات، نادرة ويمكن أن تترافق مع أذية للثة، الجهاز العصبي المحيطي، ونسج الشفاف.

## الوحيدات

تشأ من طلائع النقيات تحت تأثير ال GM-CSF وال M-CSF. معظم الوحيدات الجواله يتم تهميشها على طول جدران الأوعية الدموية، ومن هناك تهاجر إلى الأنسجة حيث تتحول إلى بالعات. تملك سلسلة الوحيدات البالعات العديد من الوظائف المتنوعة، هذه الخلايا البلعمية تقوم بالانجذاب الكيماوي، البلعمة، والقتل داخل الخلوي بشكل مشابه لما ذكر في العدلات. وهي هامة بشكل خاص في قتل المتطفرات، الفطور، وأنواع الطفيليات. بالإضافة إلى دورها في قتل العوامل الخامة فإن الوحيدات لها تداخل هام مع الجهاز المناعي. فهي خلايا مقدمة للمستضد للخلايا التائية، كما أن لها فعالية سامة للخلايا، وتفرز سيتوكينات محددة.

الوحيدات التي تهاجر إلى الأنسجة تتحول إلى بالعات تقوم بتحضير المستضد وتقديمه للمفاويات التائية. تتضمن الخلايا المقدمة للمستضد أيضاً خلايا لانغرهانس في الجلد، الخلايا الإصبعية في التيموس، والخلايا المتعضية في العقد اللمفية. الخلايا المقدمة للمستضد المذكورة هي خلايا غير بلعمية. والعملية التي يدخل بها المستضد إلى داخلها لا تزال غير مفهومة بشكل كامل. يتم هضم البروتينات المستضدية بشكل جزئي على سطح الخلية بالترافق مع ال ILA أو المستضد Ia. وتسمح لها هذه الظاهرة بالتداخل مع الخلايا التائية المساعدة وتفعيلها. تلعب البالعات الأخرى مثل خلايا كويضر الكبدية والبالعات السنخية الرئوية دور هام في إزالة البقايا الخلوية والكريات الهرمة من الدوران.

كما تلعب الوحيدات دوراً هاماً للخلايا الورمية. وتقوم بذلك عبر آليتين إحداهما معتمدة على الأضداد والأخرى غير معتمدة على الأضداد تزداد السمية الخلوية بتأثير IL1, TNF, IL1, TNF, IL1, TNF.

الورمي، أو تليف النقي. ويجب إجراء الدراسات الخلوية المورثية للمساعدة على نفي تشخيص الأمراض النقية التكاثرية.

## تقييم نقص البيض (نقص العدلات)

### التشخيص التفريقي لنقص العدلات

قد يعكس نقص العدلات نقص الإنتاج، زيادة النشطي، أو التخریب المحيطي للعدلات (جدول 49-2). يجب تقييم المرضى في البداية للبحث عن ضخامة الطحال لنفي إمكانية التشطي. المرضى اللاعرضيين والذين لا تتوفر لهم دراسات مسبقة، يجب البحث عن إمكانية وجود نقص عدلات خلقي أو دوري لديهم من خلال إجراء تعدادات دورية. ويتنوع تعداد البيض المحيطي الطبيعي بين العروق حيث يكون أقل في الأمريكان الأفارقة منه لدى البيض (نقص عدلات بنيوي أو خلقي). نقص العدلات الدوري مرض حميد نسبياً، حيث توجد التغيرات الدورية في جميع السلاسل الخلوية المكونة للدم ولكنها أكثر وضوحاً في سلسلة العدلات. مع انخفاض تعداد العدلات nadir قد يظهر لدى المرضى أخماج عرضية ولكن المرض غالباً صامت سريرياً. يأتي مرضى فقد المحببات الخلقي (متلازمة كوستمان kostmann) في الفترة حول الولادة بنقص عدلات شديد مع أخماج. حتى G-CSF أصبح متاحاً، إمكانية موت معظم مرضى متلازمة كوستمان في الطفولة الباكرة، ولكن المعالجة بالسيتوكين قد أطالت البقاء.

زيادة الصفائح، تعكس مثل هذه التبدلات وجود ارتشاح نقوي (استبدال نقوي myelophthisis) بنسيج ليفي، حبيومات، أو أورام. وكما في فرط البيض فإن نقص البيض قد يعكس نقصاً في اللقاويات أو نقص في العدلات. نقص العدلات يعرف على أنه تعداد بيض مطلق أقل من 1500/ميكروليتر.

## تقييم فرط الكريات البيض (فرط العدلات)

فرط الكريات البيض هو عادة ثانوي لعمليات أخرى. ومن النادر أن يشير إلى اضطراب دموي بدئي (جدول 49-1). ويجب أن يُقيم جيداً المرضى الذين لديهم ارتفاع مستمر في تعداد العدلات ولا سيما بالتوافق مع ارتفاع الهيماتوكريت و/أو الصفائح لنفي الاضطرابات النقية التكاثرية البدئية. ويساعد تحديد الفوسفاتاز القلوية الخاصة بالكريات البيض في نفي الابيضاض النقوي المزمن. وحال نفي الاضطرابات الدموية المزمنة يجب أن يقيم المرضى للبحث عن الحالات الالتهابية أو الأخماج الحادة والمزمنة.

فرط العدلات الناجم عن الأخماج الحادة. الشدات أو الإعطاء الحاد للسيتروثيدات (كما في الربو) يعكس بشكل أساسي زوال التمهيش وهو عادة مؤقت. يعكس فرط العدلات المستمر عادة وجود تحرض نقوي مزمن. ومن النادر أن تلجأ إلى خزعة أو رشافة النقي في مثل هذه الحالات. واستثناء ذلك هم المرضى الذين لديهم تبدلات ابيضاضية احمرارية، والذين يجب أن يقيموا بفحص النقي. بما في ذلك الزرع لنفي التدرن المزمن أو الأخماج الفطرية. الارتشاح النقوي

الجدول 49-2، التشخيص التفريقي لنقص العدلات

|                                |
|--------------------------------|
| نقص إنتاج العدلات              |
| خقية/بنيرية                    |
| نقص العدلات البنية             |
| نقص العدلات المزمن الحميد      |
| متلازمة كوستمان                |
| نقص العدلات الدوري الحميد      |
| حالات ما بعد حمحية             |
| العوز الغدائي (B12، انقولات)   |
| التحريض الدوائي                |
| قصير النقي البدئي              |
| فقر الدم اللاتسجي              |
| عسر نضج المشي                  |
| ابيضاض حاد                     |
| زيادة التحريض المحيطي          |
| الأخماج الشديدة                |
| التحريض المناعي                |
| متعلق بالادوية                 |
| مرافق لأمراض الأوعية المغرائية |
| soimmune: (في الوليد)          |
| فرط الطحالية/تشطي الطحال       |

الجدول 49-1، التشخيص التفريقي لفرط العدلات

|                                     |
|-------------------------------------|
| امراض دموية تكاثرية                 |
| ولادية                              |
| اضطرابات نقوية تكاثرية              |
| ثانوي لأمراض أخرى                   |
| خمج                                 |
| حاد                                 |
| مزمن                                |
| شدات حادة                           |
| أدوية                               |
| سيتروثيدات                          |
| ليتيوم                              |
| تحريض بالسيتوكينات (مثل G-CSF)      |
| التهاب مزمن                         |
| الأمراض المستبدلة للنقي             |
| فرط تحريض النقي                     |
| انحلال دم مزمن، نقص الصفائح المناعي |
| الشفاء من تثبيط النقي               |
| بعد استئصال الطحال                  |

G-CSF العامل المحرض لتكوين مستعمرات المحببات

وفحص النقي يمكننا من تشخيص متلازمات قصور النقي، الابيضاض. وعسر تصنع النقي. عند غياب قصور نقي العظم فإن الأسباب الأخرى قد تعطي صورة مميزة أثناء فحص النقي. ويعطي نقص العدلات المحرض بالأدوية صورة مشخصة تتمثل بتوقف نضج السلسلة النقية. وما يحدث حقيقة هو تخريب مناعي للطلائع النقية (التي تخلف وراثتها الخلايا في المراحل الأبركر) أكثر منه تثبط مباشرة للطلائع النقية، يجب إجراء دراسة خلوية مورثية لكل المرضى بهدف تشخيص عسرة تصنع النقي.

### تدبير قلة العدلات

تتمتع المقاربة العلاجية لمرضى نقص العدلات على درجة النقص في تعداد العدلات. إذا كان تعداد العدلات يتراوح بين 1000-1500/ميكروليتر لا يترافق مع أي خلل مهم في استجابة النوي للأخماج الجرثومية ولا يحتاج إلى أي تدخل سوى تشخيص وعلاج العامل المسبب. ومن أجل تعداد يتراوح بين 500-1000/ميكروليتر يجب تنبيه المريض إلى الزيادة الخفيفة في خطورة إصابته بالخمج. على الرغم من أن حدوث اختلالات خطيرة أمر نادر. المرضى الذين لديهم تعداد أقل من 500/ميكروليتر يكونون على خطر كبير للإصابة بالأخماج. مثل هؤلاء المرضى يجب أن يعلموا الطبيب المعنى بأول علامات الخمج و/أو الحرارة، وعندئذ يجب علاجهم بشكل هجومي بالصادات الوريدية بغض النظر عن إثبات مكان الخمج أو نوع العامل الخمج. المرضى الذين لديهم انخفاض واضح في تعداد العدلات قد لا يظهرون سوى القليل من علامات الخمج، لأن معظم الاستجابات الالتهابية في مكان الخمج تنتج عن العدلات نفسها. المرضى الذين لديهم نقص عدلات شديد متوسط بالمناعة. قد تفيدهم الستيروئيدات والأضداد الوريدية في رفع مستويات العدلات لديهم وتحسين الاختلالات الخمجية. قد تساعد الـ G-CSF في زيادة تعداد البيض المحيطي وقد يساعد في شفاء الأخماج المرافقة لنقص العدلات المحرض بالأدوية، بما في ذلك العلاج الكيماوي. وقد ظهرت فعاليته أيضاً لدى بعض المرضى المصابين بنقص العدلات المناعي بالإضافة إلى عسرة تصنع النقي.

على أي حال، تترافق متلازمة كوستمان أيضاً مع ازدياد واضح في معدل حدوث وتطور الابيضاض الحاد، وقد أصبح هذا الاختلاط واضحاً عند المرضى الذين يقبوا فترة أطول. وقد وجد أن الابيضاض النقوي الحاد لدى هؤلاء المرضى يترافق مع طفرات مقطوعة الأطراف truncation في مستقبل G-CSF. وهذه الطفرات جسمية مكتسبة قد تساهم في إمراضية الابيضاض ولكنها لا تشارك في نقص العدلات الخلقي. لقد أكدت الدراسات الحديثة أن متلازمة كوستمان تترافق مع طفرات مورثة في مورثة ايلاستاز العدلة neutrophil elastase gene. على الرغم من الآلية التي تزيد من نقص العدلات مجهولة. لقد وجد أيضاً أن نقص العدلات الدوري. مرتبط بطفرات في مورثة ايلاستاز العدلة، ومن غير الواضح بشكل كامل كيف أن الطفرات المختلفة في نفس المورثة يستطيع أن يرفع إلى الضعف الأنماط الظاهرية المختلفة بشكل كامل.

قد تحصل قلة العدلات أثناء أو بشكل تالي للأخماج الفيروسية، الجرثومية، أو المتفطرات، قلة العدلات التالية للخمج الفيروسي شائعة عند الأطفال، وربما تعكس كلا الزيادة في استهلاك العدلات والتثبط الفيروسي لإنتاج العدلات عن النقي. قد تشاهد قلة العدلات كاختلاط للخمج الساحق، حيث يترافق مع إنذار سيئ.

قد يعكس نقص العدلات المحرض بالأدوية إما تثبط نقوي معتمد على الجرعة أو استجابة مناعية تافية. الأول هو أكثر الاختلالات شيوعاً لأدوية العلاج الكيماوي، وشائع أيضاً في أدوية الصادات مثل التري ميتوثيريم. سولفاميتوكسازول، يسبب الكلورام فنيكول تثبط نقوي معتمد على الجرعة. على الرغم من أن اختلاطه المنذر بالسوء أكثر هو التفاعل التأقي النادر الذي يزيد من لا تسج النقي. فقد المحببات المتواسط بالمناعة هو اختلاط نادر ويمكن أن يحصل غالباً بأي دواء. معظم حالات قلة العدلات المحرضة بالأدوية تستجيب لسرعة لوقف العامل المسبب، والشفاء أسرع بإعطاء G-CSF.

قد يشاهد قلة العدلات المناعي الذاتي في الأدوية المناعية الذاتية الجهازية أو كمظهر لداء التكاثري اللعفاوي، قلة العدلات مرافق شائع للذاب الجهازية، على الرغم من كونه عادة غير شديدة من الناحية السريرية، فهو مؤشر لفعالية المرض. يشاهد قلة العدلات في التهاب المفاصل الرثياني بالترافق مع الضخامة الطحالية (متلازمة فلتلي).

### التقييم المخبري لقلة العدلات

إذا لم يكن تشخيص نقص العدلات الدوري أو الحميد واضحاً فإن التقييم عندئذ يجب أن يتضمن إيقاف كل الأدوية المتهمه وإجراء دراسات مصلية لنفي الأمراض الوعائية المغراثية. وعلى عكس فرط العدلات فإن فحص النقي يستطب باكراً في التقييم وهو غالباً مشخص. يعكس نقص العدلات غالباً وجود اضطراب دموي بدئي



## الاضطرابات التي تصيب اللقفاويات

التطورات. لذلك تكون اللقفاويات البائية متنوعة بشكل كبير في شكلها. والواسمات السطحية الخاصة بالخلايا البائية. أو النمط الشكلي المناعي.

### الخلايا التائية T

تتجزأ الخلايا التائية العديد من الوظائف في إطار الاستجابة المناعية بما في ذلك ما يسمى الاستجابات المناعية الخلوية. تهاجر طلائع الخلايا التائية من النقي إلى التيموس. حيث تتمايز إلى نماذج مختلفة من الخلايا التائية الناضجة وتخضع لعملية اصطفاء لحذف الخلايا التائية المتفعلة ذاتياً والتي تستجيب لببتيدات الذات. تخضع طلائع الخلايا التائية في التيموس إلى عملية منسقة من التمايز تتضمن إعادة ترتيب. من ثم التعبير عن مورثات مستقبل الخلية التائية (TCR) واكتساب البروتينات الخلوية السطحية المميزة للخلايا التائية وتتضمن: CD8, CD4, CD3. وعندما تنضج الخلايا التائية في التيموس فإنها تفقد أحد البروتين CD8 أو CD4 وبذلك فإن الخلايا التائية الناضجة تتكون من مجموعتين رئيسيتين: خلايا CD4+ و CD8+ بعد نضج واصطفاء الخلايا التائية في التيموس تهاجر خلايا CD4 و CD8 من التيموس إلى العقد اللقفاوية. الطحال. والمواقع الأخرى في الجهاز المناعي المحيطي. تشكل الخلايا التائية الناضجة 80% تقريباً من لقفاويات الدم المحيطي. 40% من خلايا العقدة اللقفاوية. و 25% من الخلايا اللقفاوية الطحالية.

تتوسط أصناف الخلايا التائية CD4 و CD8 الناضجة وظائف مناعية بارزة. تقتل خلايا CD8+ الفيروسات الخامجة أو الخلايا الغريبة وتخمد الوظائف المناعية. لذلك تسمى الخلايا 8 (1) بالخلايا التائية السامة للخلايا. تفعل خلايا CD4+ خلايا الاستجابة المناعية الأخرى مثل الخلايا البائية والبالعات عبر إنتاج سيتوكينات وبالاتصال الخلوي المباشر. لذلك تعتبر خلايا CD4 خلايا تائية مساعدة. ومثل البائيات. تظهر التائيات جزئيات TCR مميزة تتعرف على مستضدات ببتيدية نوعية. وعلى عكس الخلايا البائية فإن الخلايا التائية تستجيب فقط للببتيدات التي تم تحضيرها داخل الخلايا وربطها مع بروتينات مقدمة للمستضد متخصصة على سطح الخلايا المقدمة للمستضد وتسمى الأخيرة بجزئيات معقد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC). أكثر من ذلك. فإن الخلايا التائية CD8 و CD4 هي حاصرة لصف MHC في استجابتها لمعقدات MHC الببتيدية. تميز خلايا CD4 الأجزاء الببتيدية المستضدية فقط عندما يقدم بواسطة جزئيات الصف الأول ل MHC. تشأ المقعد الببتيدي المستضدي مع الصف الأول ل MHC

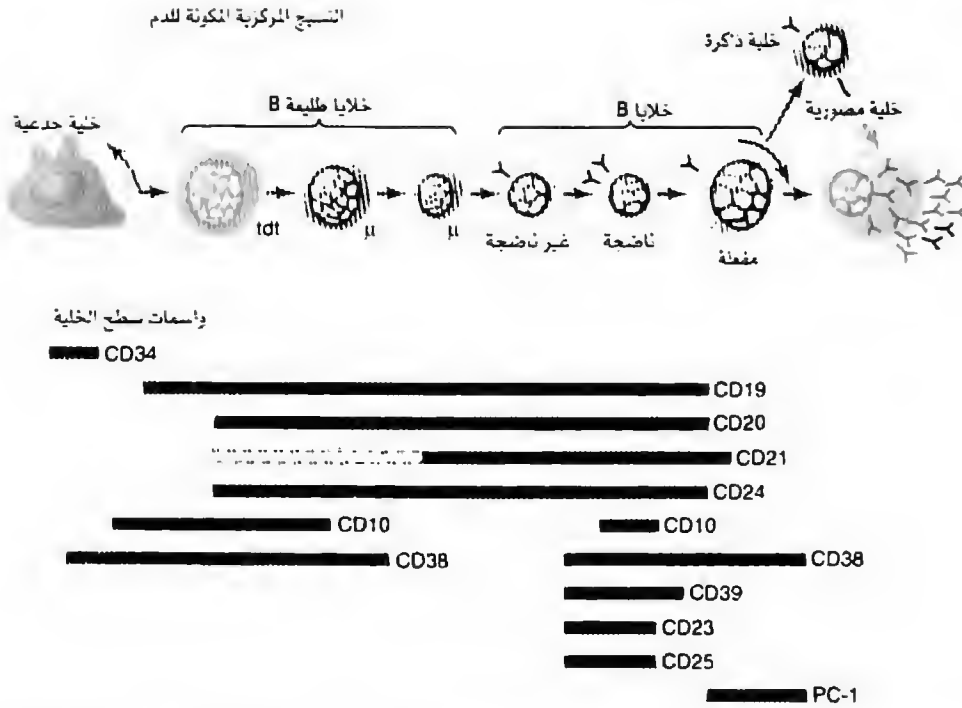
التي الرئيسية في الجهاز المناعي هي الخلية اللقفاوية. تتواسط اللقفاويات الاستجابة المناعية التلاؤمية. معطية النوعية للجهاز المناعي من خلال الاستجابة لعوامل محرضة نوعية مقدمة مناعة طويلة الأمد تجاه عودة الخمج. تشتق اللقفاويات من الخلية الجذعية متعددة الكمون المتوضعة في نقي العظم والتي تعطي منشأ كل العناصر الخلوية للدم. هناك نمطين وظيفيين رئيسيين لللقفاويات. اللقفاويات البائية أو خلايا B. واللقفاويات التائية أو الخلايا T. والتي تتميز عن بعضها بأماكن التطور. المستقبلات المستضدية. والوظيفية. أهم الاضطرابات التي تصيب اللقفاويات تتضمن: (1) التحول الخبيث الذي يصيب أصنافاً محددة من اللقفاويات والذي يؤدي إلى ظهور مجموعة من اللقفاومات والابيضاضات. (2) العيوب الخلقية أو المكتسبة في تطور أو وظيفة اللقفاويات مع ما يؤدي إليه من متلازمات عوز مناعي. (3) الاستجابة الفيزيولوجية للخمج أو التحريض المستضدي والذي قد يؤدي إلى ضخامة عقد لقفاوية. فرط اللقفاويات أو نقص اللقفاويات.

### خلايا الجهاز المناعي

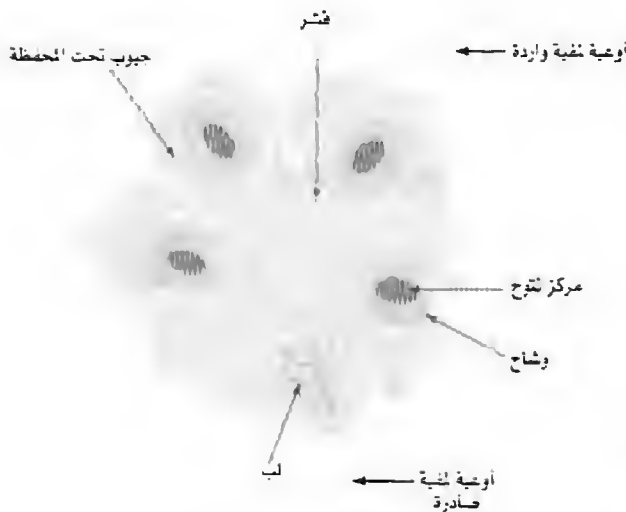
### تطور اللقفاويات، توضعها ووظيفتها

### الخلايا البائية B

تتميز الخلايا البائية بوجود غلوبولينات مناعية (أضداد) على سطحها. وظيفتها الأساسية هي إعداد الاستجابة المناعية الخلطية للمستضد وذلك بإنتاج أضداد نوعية للمستضدات. تتطور الخلايا البائية ضمن النقي بسلسلة من الخطوات المنسقة بشكل كبير وتتضمن إعادة ترتيب مورثات السلاسل الثقيلة والخفيفة وإظهار البروتينات السطحية الخلوية النوعية للخلايا البائية (شكل 50-1). تؤدي إعادة ترتيب المورثات الخاصة بالأضداد إلى نشوء أعداد ضخمة من الخلايا البائية بحيث يكون لكل خلية جزئي غلوبولين مناعي ذو نوعية مستضدية متميزة عن البقية. تهاجر الخلايا البائية الناضجة من النقي إلى الأنسجة اللقفاوية المتوزعة في أنحاء البدن حيث يمكن كشفها من خلال الأضداد الموجودة على سطحها والمستضدات النوعية للخلية البائية وتتضمن CD19, CD20, CD21. واستجابة لارتباط المستضد بالأضداد الموجودة على السطح لتتفعل الخلية البائية الناضجة وتتكاثر وتعاني من تمايز باتجاه المرحلة النهائية المتمثلة بالخلية المصورة والتي تفقد معظم الواسمات السطحية المتعلقة بالخلية البائية. وتنتج كميات كبيرة من الأضداد المنحلة. تحدث التشنؤات الورمية المتعلقة بالخلايا البائية في مراحل مختلفة من



الشكل 50-1. نضج الخلايا اللمفاوية B. في الأعلى تظهر التغيرات في إنتاج الكريونيات المناعية والنضج. في الأسفل. ظهور وزوال واسمات السطح.



الشكل 50-2. بنية العقد اللمفية الطبيعية. تحوي المنطقة القشرية الأجرية التي تتألف من المركز النتوء ومنطقة الوشاح. ويحوي اللب معقد أفتية تقود للأوعية اللمفية الصادرة.

تتوضع اللمفاويات في الطحال في مواقع توصف باللون الأبيض والذي يحيط بالشرينات التي تدخل هذا العضو. وكما في العقد اللمفية فإن الخلايا البائية والتائية موزعة على شكل صفائح لمفاوية حول الشرينات مكونة من الخلايا التائية وجريبات محيطية مكونة من الخلايا البائية تجمع النسيج اللمفاوية المرافقة للمخاطيات (MAL Ts)

والصف الثاني لـ MHC من مصادر مختلفة. على العموم تقدم جزيئات الصف الأول المستضدات داخلية المنشأ أو الداخل خلوية التي تعامل في السيتوزول وتقل إلى الشبكة البلاسمية الداخلية. بينما تقدم جزيئات الصف الثاني في العادة المستضدات المشتقة من مصادر خارج خلوية المأخوذة عبر الالتقام الخلوي وتعامل في الحويصلات داخل خلوية. يحرض ارتباط TCR بالببتيد النوعي لمعقد MHC تفعيل إشارات تقوم إلى التعبير عن نتاج المورثة التي تتوسط التحول الكبير في الوظائف المساعدة لخلايا CD4+ أو الوظائف ذات التأثير السام للخلايا خلايا CD8+.

### الجهاز اللمفاوي

تتوضع اللمفاويات في النسيج اللمفاوي المحيطي الذي يمثل مكان التفاعل بين اللمفاويات والمستضد. ومكان تفعيل اللمفاويات. تتكون النسيج اللمفية المحيطية من العقد اللمفية، الطحال. والنسيج اللمفاوي المخاطي. تتحرك اللمفاويات باستمرار ضمن هذه الأنسجة عبر الجهاز اللمفاوي أو اللمفاوي.

العقد اللمفية هي أنسجة لمفاوية عالية التنظيم. تمثل مواقع تقارب الصيبب اللمفي الذي يحمل معه المستضدات إلى العقد حيث يتم احتجازها. تتألف العقد اللمفية من قشر خارجي ولب داخلي (شكل 50-2). يتعضى القشر على شكل جريبات لمفاوية تتألف بشكل رئيسي من الخلايا البائية، بعض هذه الجريبات تحوي مناطق مركزية أو مراكز نتوجه حيث يتم تكاثر الخلايا البائية فيها لدى تفاعلها مع المستضد النوعي، يحاط المركز النتوء بمنطقة شاحبة Mantle zone. تتوزع الخلايا التائية في المناطق جانب القشرية التي تحيط بالجريبات. يحتجز الطحال المستضدات الآتية مع الدم بشكل أكبر من تلك الآتية مع اللمف. ويمثل مواقع إزالة الكريات الحمراء الهرمة.

### الجدول 50-1. الأسباب الشائعة لاعتلال العقد اللمفاوية

#### الأمراض الخمجية

فيروسية: داء وحيدات النوى الإنتاني (CMV, EBV, HIV, الحصبة الألمانية، الحلا البسيط، التهاب الكبد الفيروسي)

جراثيمية: أخماج موضعية مع ضخامة عقد منطقية (عقدية، عنقوديات)، حمى خرمشة القطط، الحمى المالطية (البروسيلوز)، التولاريميا، داء الليستريا، الطاعون الدبلي، القريح اللين (مستدميات دوكرى).

فطرية: النوسجات، الفطار الكرواني.

الكلاميديا: الحبيبوم اللمفي الزهري، التراخوما.

المتطفرات: التدرن، الجذام، الخنزرة.

طفيليات: التوكسوبلاسما، أدواء المتطفريات.

لولبيات: داء لايم، الإفرنجي، أدوات البريميات.

#### الأمراض المناعية

التهاب المفاصل الرثائي

الذئب الحمامي الجهازى

التهاب الجلد والمضلات

داء المصل

داء النسيج الضام المختلط

متلازمة جوغرن

تفاعلات دوائية (الفيونتين، الهيدرالازين، الألوبيرينول).

#### الأمراض الخبيثة

اللمفومات

الأورام الانتقالية الصلبة إلى العقد اللمفية: الميلانوما، سرطانات الرئة،

والثدي، الرأس والعنق، السبيل الهضمي، غرّن كابوزي، أورام بدئية

غير معروفة، سرطان الكلية والبروستات

تكاثر لمفاويات لانموذجية

فرط التسنج الجريبي في العقد اللمفاوية

اعتلال العقد اللمفاوية بالأرومات المناعية الوبائية

داء Castleman

أمراض أخرى وأمراض مجهولة السبب

التهاب العقد اللمفية مع التهاب الجلد

الفرناوية

الداء النشواني

متلازمة العقد اللمفاوية الجلدية المخاطية

حبيبومات خلية لانغرهانس (الحبيبومات الإيوزينية) متعددة البؤر،

أمراض خزن الشحوم: داء غوشر ونيومان بك.

المستضدات من على السطوح الظهارية. وتضم هذه النسيج النسيج اللمفاوي المرافق للمعي (GALT) (اللوزتين، الناميات، لويحات باير في المعى الدقيق، الزائدة الدودية) بالإضافة إلى تجمعات منتشرة من اللمفاويات في مخاطيات أخرى.

تجول اللمفاويات في الدم المحيطي حيث تشكل 20-40٪ من الكريات البيض في الدم المحيطي في الكهول (وتكون النسبة أعلى في الأطفال والولدان). 80-90٪ من اللمفاويات المحيطية هي خلايا تائية والبقية هي خلايا باقية بشكل أساسي. أغلبية اللمفاويات المحيطية هي لمفاويات ناضجة، مستريحة. وتكون صغيرة الحجم قليلة الهيولى، مع نويات غير واضحة من الناحية الشكلية. نسبة مئوية قليلة من اللمفاويات المحيطية تمثل الصنف الثالث من الخلايا اللمفاوية والذي يشار له بالخلايا القاتلة بطبيعتها (NK). لا تملك هذه الخلايا الجزيئات السطحية المميزة للخلايا التائية أو البائية. ولا تعاني مورثات TCR أو مورثات الغلوبولينات المناعية فيها من إعادة الترتيب من الناحية الشكلية هي خلايا كبيرة. ذات هيولى غزيرة مع حبيبات ولوعة بالأزور وكذلك كثيراً ما تسمى بالخلايا الحبيبية الكبيرة. وهي تشكل من الناحية الوظيفية جزءاً من المناعة المتأصلة. حيث يستجيب لحيز واسع من العوامل المرضية دون الحاجة إلى تعرض مسبق للمستضد.

### التنشؤات لمفاوية الأصل

يقود التحول اللمفاوي الخبيث للخلايا اللمفاوية إلى مجموعة التشنؤات ذات المنشأ اللمفاوي. متضمنة أوراماً تنشأ على حساب الخلايا التائية أو البائية، وأخرى تمثل مراحل مختلفة من تطور اللمفاويات. تصيب الخبايا اللمفاوية عادة الأنسجة اللمفاوية. إلا أنها قد تظهر أو تنتشر في أي مكان. المجموعات السريرية الرئيسة للخبثات اللمفاوية تتضمن لمفوما لاهودجكن (NHLS)، داء هودجكن (HD)، الأبيضااضات اللمفاوية، وحثل المصوريات.

المظهر السريري الأكثر شيوعاً للخبثات اللمفاوية لدى الكهول هو تضخم غير مؤلم في العقد اللمفاوية أو اعتلال (ضخامة) العقد اللمفاوية. (Lymphadenopathy). هناك الكثير من الأسباب المؤدية لاعتلال العقد اللمفية غير الخبايا الدموية (جدول 50-1) ولهذا فإن من المهم أخذ قصة شاملة مع إجراء فحص فيزيائي حذر قبل إجراء خزعة للعقدة اللمفاوية. يمكن أن ينظم تحري اعتلال العقد اللمفاوية حسب مكان العقد المتضخمة (ضخامة موضعية أو معممة)، وحسب ترافقة مع أعراض سريرية. ينتج اعتلال العقد الرقبية غالباً عن أخماج الطرق التنفسية العلوية، وتتضمن متلازمات داء وحيدات النوى الخمجي وغيرها من المتلازمات الفيروسية بالإضافة إلى التهاب البلعوم الجرثومي. وقد ينجم اعتلال العقد الإبطية، المغننية، أو الفخذية وحيد الجانب عن أخماج جلدية تصيب الأطراف. بما في ذلك حمى خرمشة القطط. قد ينتج اعتلال العقد اللمفاوية المعم عن أخماج جهازية مثل الـ HIV أو CMV. تفاعلات دوائية، أمراض مناعية ذاتية، أحد متلازمات اعتلال العقد اللمفاوية المعم، أو اللمفوما. وإذا لم يتم إيجاد سبب واضح لاعتلال العقد اللمفاوية المستمر. فمن الواجب إجراء تقييم حذر مع أخذ خزعة استقصائية للعقد اللمفاوية.

ضخامة العقد فوق الترقوة تقترح بشكل كبير وجود خباثة ويجب أخذ عينة منها دائماً.

يحتاج التشخيص الدقيق للمفوما إلى خزعة استقصائية من العقد اللمفاوية أو خزعة واسعة من النسيج اللمفاوي المصاب. الرشافة بالإبرة FNA أو الخزعة بالإبرة FNB نادراً ما تكون كافية لتشخيص الللمفومات الخبيثة. يتضمن تحليل العينات التشريحية المرضية فحص نسيجي روتيني وتنميط شكلي مناعي. يسمح التنميط الشكلي المناعي بتحديد منشأ الخلية (بائية، تائية، NK، أو خلية غير لمفاوية). وتحديد نموذج المستضدات الخلوية السطحية. وفي حالة NHLs

(WHO). وحل تصنيف REAL WHO محل جميع التصنيفات السابقة (الجدول 50-2). أشيع الـ NHLs في الولايات المتحدة هي اللمفوما الجريبية. اللمفوما صغيرة الخلايا اللمفاوية/ الالبيضاض (تسمى أيضاً

بالخلايا البائية يسمح بتحديد فيما إذا كانت الحديثة وحيدة النسيلة (أي تشؤنية) وذلك بتحديد كون الأضداد السطحية مقتصرة على سلاسل كابا أو سلاسل لمبدا فقط. وقد أصبح التمييز الشكلي المناعي ركناً أساسياً في تشخيص وتصنيف اللمفومات ويمكن إنجازه بالمقاييس الخلوية الطيفية أو بواسطة الدراسات الكيميائية النسيجية المناعية على عينات نسيجية. نحتاج في بعض الحالات إلى التحليل الخلوي المورثي أو الدراسات الجزيئية لمورثات الـ TCR أو الفلوبولينات المناعية لتحديد الصنف التشريحي المرضي لللمفوما أو لإثبات أن الحديثة التكاثرية وحيدة النسيلة (خبثية) إذا لم تكن خزعة العقد اللمفاوية مشخصة واستمرت الضخلة العقدية وجب تكرار الخزعة.

### لمفومات لاهودجكن NHLs

تشكل NHLs مجموعات متغايرة من الخبايا اللمفاوية تختلف من حيث المظهر النسيجي. المنشأ الخلوي. النمط الشكلي المناعي. علم الحياة الجزيئي. المظاهر السريرية. الإنذار والاستجابة للعلاج. ومع أخذ هذه التغايرية بعين الاعتبار فقد عمدت الأنظمة التصنيفية إلى تحديد الأصناف التشريحية المرضية النوعية والتي ترتبط بمظاهر سريرية مميزة. وقد أطلقت هذه الأنظمة بشكل ثابت عبر الخمسين سنة الماضية العلاقة بين علم أمراض الأنسجة والسلوك الحيوي المنبثق. الأكثر حداثة. أكثر التصنيفات استعمالاً في أمريكا الشمالية هو تصنيف صيغة العمل WF. تصنف الـ NHLs اعتماداً على بنية العقد (وجود جريبات أو ارتشاح منتشر) وعلى شكل اللمفاويات الخبيثة (صغيرة الخلايا أو كبيرة الخلايا. مع نواة مشقوقة أو غير مشقوقة). كما أنها تصنف الأصناف التشريحية المرضية إلى منخفض. متوسط. أو عالية الدرجة اعتماداً على تطور المرض وسلوكه السريري. وبشكل عام فإن الأنماط النسيجية المنخفضة الدرجة تترافق بمسير غير مؤلم ومدى حياة طويلة نسبياً ولكنها لا تشفى بالعلاج. بينما تكون الأنماط النسيجية المتوسطة وعالية الدرجة عدوانية بيولوجياً (تاريخ طبيعي قصير وإن تركت دون علاج) ولكنها قابلة للشفاء وبشكل كبير بالعلاجات الحديثة. ومع الاستخدام الواسع للتمييط الجزيئي والتمييط الشكلي المناعي لللمفومات أصبح من الظاهر أن تصنيف WF غير كافٍ لتحديد الموجودات التشريحية المرضية والسريرية النوعية. لا يقتصر تصنيف REAL الأحداث على الملامح النسيجية وإنما يشمل التصنيف الشكلي المناعي والخلوي المورثي. بالإضافة إلى العوامل الوبائية والآليات الإمبراضية. وبذلك فإن تصنيف REAL يحدد العديد من أصناف الـ NHL التي لا يمكن تحديدها بسهولة عن طريق WF. تتضمن هذه الأصناف لمفوما الخلايا الوشاحية Mantle cell. لمفوما الـ MALT ولمفوما الخلايا البائية المشبهة بالوحيدات وكلاهما يشتقان من الخلايا الموجودة في المنطقة الهامشية للعقد اللمفاوية ولمفومات تائية متنوعة تتضمن اللمفوما/الالبيضاض المرافق للفيروس الضموري اللمفاوي التائي البشري (HTLV1). اللمفومات الجلدية بالخلايا التائية (القطار الكرواني. متلازمة سيزاري) واللمفومات التائية المحيطية العدوانية بيولوجياً. جُدد تصنيف REAL عام 2001 عبر منظمة الصحة العالمية

### الجدول 50-2. تصنيف REAL/WHO للنفوذات اللمفاوية

|  |
|--|
| تشؤات الخلايا البائية  |
| تشؤات طلائع الخلايا البائية  |
| الالبيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية/ اللمفوما  |
| (الالبيضاض اللمفاوي الحاد بالأرومات اللمفاوية)   |
| تشؤات الخلايا البائية الناضجة (المحيطية)   |
| الالبيضاض اللمفاوي المزمن بالخلايا البائية/ اللمفوما صغيرة اللمفاويات                  |
| الالبيضاض بسليفة لمفاويات الخلايا البائية  |
| اللمفوما اللمفاوية المصورة   |
| لمفوما الخلايا البائية بالمنطقة الهامشية الطحالية (± لمفاويات زغابية)                  |
| البيضاض الخلايا المشمرة  |
| الورم النقيوم بالخلايا المصورة/ورم الخلايا المصورة                                     |
| لمفوما الخلايا البائية بالمنطقة الهامشية خارج العقد اللمفاوية المرافق للمخاطبات (MALT) |
| لمفوما الخلايا البائية بالمنطقة الهامشية العقد ذات نمط MALT                            |
| اللمفوما الجريبية  |
| لمفوما الخلايا الوشاحية  |
| لمفومات الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة   |
| لمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنصفية  |
| لمفوما الانصباب البدئية primary effusion   |
| لمفوما بوركيت/الببيضاض بخلايا بوركيت   |
| تشؤات الخلايا التائية والقائلة بطبيعتها  |
| تشؤات طلائع الخلايا التائية  |
| لمفوما بطلائع الأرومات اللمفاوية التائية/الببيضاض                                      |
| (الالبيضاض بطلائع الأرومات اللمفاوية التائية الحاد)                                    |
| تشؤات الخلايا التائية الناضجة (المحيطية)   |
| الببيضاض بسليفات اللمفاويات التائية  |
| الببيضاض بالخلايا NK العدوانية   |
| اللمفوما بالخلايا التائية لدى الكهول/الببيضاض (HTLV1+)                                 |
| لمفوما خلايا NK خارج العقد/لمفوما تائية الخلايا. النمط الأنسي                          |
| لمفوما تائية الخلايا ذات نمط الاعتلال المعوي   |
| لمفوما تائية الخلايا غاما - دلتا الكبدية الطحالية                                      |
| لمفوما تائية الخلايا مثل التهاب السبلة الشحمية تحت الجلد                               |
| القطار الفطرائي/متلازمة سيزاري   |
| اللمفوما بالخلايا الكبيرة الكشمية. خلايا T-null. نمط جلدي بدني                         |
| لمفوما الخلايا التائية المحيطية. بدون تميز مختلف                                       |
| لمفوما تائية الخلايا الوعائية بالأرومات المناعية                                       |
| اللمفوما بالخلايا الكبيرة الكشمية. خلايا T-null. النمط الجهازية البدني.                |

ملاحظة: قد أشير فقط إلى المعايير الكبرى

HTLV1+ فيروس الالبيضاض تائي الخلايا البشري.

MALT= المخاطية المرافقة للنسيج اللمفاوي. NK= القائلة بطبيعتها تشؤات

الخلايا B و T/NK مجموعة تتظاهر بموجودات سريرية كبيرة

(انتشار مسيطر/الببيضاض. خارج عقد بدني. عقدي مسيطر)

وإصابة دموية محيطية، مثل اللمفوما صغيرة اللمفاويات/CLL. يمكن عادة وضع التشخيص لديهم من خلال التمييز الشكلي المناعي لللمفاويات الدم المحيطي بواسطة المقايسة الخلوية الطيفية. حالما يوضع التشخيص يجب البدء بتقييم مرحلي شامل (جدول 50-3). يحدد التصنيف المرحلي امتداد الإصابة، ويعطي معلومات إنذارية. وقد يؤثر في الخيار العلاجي. يستخدم تصنيف Ann Arbor المعدل للتقييم المرحلي لكل من مرضى هودجكن ولاهودجكن (جدول 50-4). يتضمن التقييم المرحلي التقليدي أخذ القصة المرضية للتأكد من وجود الأعراض العامة المشيرة لللمفوما (حمى، تعرق ليلي، أو نقص وزن وتوزع العقد المتضخمة. إجراء دراسات دموية. بما في ذلك عيار LDH. مع إجراء طبقي محوري للصدر، البطن، الحوض. مع رشافة وخزعة من النقي. قد يكون التصوير الومضاني بالفاليوم PET مفيداً في تقييم الاستجابة العلاجية لللمفومات الولوعة بالفاليوم (عادة الأصناف العدوانية مثل / اللمفوما الكبيرة المنتشرة، لمفوما الأرومات اللمفاوية. ولمفوما بوركيت). ويستخدم كثيراً للتصنيف المرحلي في NHLs العدوانية.

#### الجدول 50-4. التقييم المرحلي لللمفومات

##### الإجراءات الواجبة للتقييم

أخذ خزعة من الآفة وفحصها من قبل طبيب دمويات خبير.

أخذ القصة المرضية مع الانتباه لوجود أو غياب الأعراض B

الفحص الفيزيائي مع الانتباه للمناطق الحاملة للعقد (بما في ذلك حلقة

فالدائر) بالإضافة إلى تحري حجم الكبد والطحال.

إجراء تقييم تقليدي يتضمن:

تعداد دموي شامل

عيار LDH و $\beta 2$  ميكروغلوبولين

تقييم الوظيفة الكلوية

اختبارات وظائف الكبد

عيار الكالسيوم، حمض البول

إجراء دراسات شعاعية تتضمن:

صورة صدر (جانبية وخلفية أمامية)

طبقي محوري للصدر والبطن والحوض

ومضان بالفاليوم (في داء هودجكن واللمفومات متوسطة وعالية الدرجة)

رشافات وخزعات نقي شائبة الجانب

الإجراءات التي نحتاجها في ظروف خاصة

صورة صدق للبطن أو تصوير ظليل للجهاز الهضمي للتزود بصورة طبقي محوري أو لتحري الأماكن التي تحدث فيها أعراض غير مفسرة

ومضان للعظم عند وجود أعراض عظمية

صورة بسيطة للعظم في الأماكن الأعراضية أو الأماكن التي يكون فيها الومضان غير طبيعي

طبقي محوري أو مرنان للدماغ أو النخاع الشوكي عند وجود أعراض وعلامات عصبية

رحلان كهربائي لبروتينات البول والمصل

الابيضاض اللمفاوي المزمن [CLL]). لمفوما الخلايا الشاحبة واللمفومات بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة.

إن سبب معظم أنماط NHLs غير معروف وفي أغلبية المرضى لا يوجد اضطراب مورثي أو عامل بيئي/وبائي يمكن تحديده. وتحمل العديد من أصناف ال NHL تبدلات مواقع صبغية مميزة وتتضمن عادة موقع غلوبولين مناعي (أو موقع TCR في حالة اللمفومات البائية) ومورثة ورمية أو مورثة منظمة للنمو. وسبب إعادة الترتيب الصبغية الزائفة هذه غير معروف. ويكون المرضى الذين لديهم متلازمات عوز مناعية خلقية أو اضطرابات مناعية ذاتية على درجة أكبر من الخطورة للإصابة بال NHL. وتم إثبات تورط الأحمج الفيروسي في الأنماط الأقل شيوعاً في ال NHL. يرتبط فيروس EBV سببياً بالعديد من اللمفومات العدوانية بما في ذلك اللمفومات العدوانية المنتشرة المرافقة لل AIDS. الاضطرابات اللمفاوية التكاثرية التي تحدث في المرضى المشبطين مناعياً بعد زرع الأعضاء. ونمط لمفوما بوركيت المتوطن في أفريقيا. يتوافق ال HTLV1 مع الإبيضاض/اللمفومات البائية العدوانية والمتوطنة في مناطق اليابان وحوض الكاريبي. كما تبين تورط الحمى العقنولية لغرن كابوزي في نوع من الأشكال العدوانية المنتشرة من NHL التي تحدث في الأجواف المصلية تكاد لا تصيب سوى المخموجين بال HIV. ويعد الخمج باللولبية البوابية ذو علاقة سببية مع لمفوما ال MALT المعدي وإبادة هذه العصيات بالصادات يترافق غالباً مع تراجع اللمفوما.

#### الأعراض السريرية، التقييم، التصنيف المرحلي

كما وصف في مقطع سابق فإن أغلبية المرضى المصابين بال NHL يأتون بضخامة عقد لمفاوية غير مؤلمة تصيب واحداً أو أكثر من المواقع العقدية المحيطية. إلا أن NHL تستطيع أن تصيب مواقع خارج عقدية. وبذلك فإن المرضى قد يراجعون بأعراض متنوعة تعكس موقع الإصابة باللمفوما. أشيع الأماكن خارج العقدية إصابة هو السبيل الهضمي، نقي العظم، الكبد. حلقة فالدائر. إلا أن ال NHL قد تصيب أي مكان من الناحية العملية. وبشكل عام فإن الأصناف العدوانية (المنتشرة ذات الخلايا الكبيرة. بوركيت. الأرومة اللمفاوية، من NHL تكون أكثر قابلية لإصابة المواقع خارج العقدية من اللمفومات المخاتلة. إصابة الجملة العصبية المركزية. بما في ذلك الانتشار إلى الأم الحنون. نادراً ما يحدث في اللمفومات المخاتلة إلا أنها تحدث في العديد من الأنماط العدوانية. أكثر أنماط NHLs عدوانية (بوركيت الأرومية اللمفاوية) تملك ميلاً خاصاً للانتشار إلى الأم الحنون. الأعراض العامة مثل الحمى ونقص الوزن والتعرق الليلي تحدث في 20٪ من مرضى ال NHL في الوقت الذي يراجعون فيه الطبيب وهذه الأعراض تكون أكثر شيوعاً لدى المصابين بأصناف عدوانية من ال NHL.

يحتاج تشخيص ال NHL إلى خزعة كافية من النسيج العقدي المصاب أو الموقع خارج العقدي. المرضى الذين لديهم إصابة نقوية

## تطور المرض، الإنذار، المعالجة

**NHLs** منخفضة الدرجة. من الأشكال المخاتلة أو منخفضة الدرجة الشائعة للمفومات الجريبية (ذات الخلايا الصغيرة المشقوقة والنموذج المختلط) والمفوما صغيرة للمفاويات (الأخيرة مطابقة لـ CLL وهي مناقشة لاحقاً). وتشكل حوالي 30٪ و 5٪ من كل NHLs على التوالي. المفوما الجريبية منخفضة الدرجة هي تنشؤ على حساب نسيلة من الخلايا البائية الناضجة مع نمط شكلي مناعي إيجابي تجاه الغلوبولينات المناعية السطحية (وتكون مقتصرة على إحدى سلسلتي كابا أو لمبدا). وتجاه واسمات الخلية البائية الناضجة (CD20، CD21، CD19) وسلبية بوجود تبادل مواضع (14-18) t مما يؤدي لتجاور السلسلة الثقيلة للغلوبولين المناعي مع المورثة المضادة للموت المبرمج BCL2. وبالتالي يعبر BCL2 بشكل مطرد. وعلى الرغم من أن المفوما الجريبية مخاتلة وذات تطور بطيء (مدة تقارب 10 سنوات) فإن الأغلبية العظمى من المرضى (80-90٪) يأتون بمرحلة متقدمة للمرض (مرحلة III أو IV). وغالباً مع إصابة النقي وتكون غير قابلة للشفاء بالأساليب العلاجية التقليدية. وبالنهاية فإن معظم مرضى NHL الجريبية يحدث لديهم تحول للمرض تجاه لمفوما أكثر عدوانية تتميز من الناحية التشريعية المرضية بارتشاح منتشر لخلايا كبيرة الحجم ومن الناحية السريرية بعقد أو كتل متضخمة بسرعة. ارتفاع مستويات الـ LDH. وظهور الأعراض المرتبطة بالمرض.

تتحدد المقاربة المناسبة للمفوما الجريبية بالمرحلة التي وصل إليها المرض. بالنسبة لأولئك المرضى القليلين الذين لديهم مرحلة باكرة (I، II) فإن المعالجة المناسبة هي المعالجة الشعاعية باستعمال تشعيع الأنسجة اللمفية الكلي أو تحت الكلي. فإن أكثر من نصف المرضى الذين لديهم مرحلة باكرة يحققون هجوعاً طويلاً الأمد ويبدو أنهم يشفون من مرضهم. بالنسبة للمرضى الذين لديهم مرحلة متقدمة تكون المقاربة أكثر إثارة للجدل. فعلى الرغم من أن لمفوما لاهودجكن ذات المرحلة المتقدمة تستجيب للعديد من الأنماط العلاجية. فإن عدم القابلية للشفاء والتطور طويل الأمد للمرض قد قاد إلى تأجيل العلاج حتى الوقت الذي يطور فيه المرضى الأعراض الخاصة بالمرض. ويشار إلى هذه الاستراتيجية (بالانتظار والمراقبة). وتتضمن الاستطباقات التي تستدعي العلاج وجود مشاكل تجميلية أو ميكانيكية ناجمة عن العقد اللمفية المتضخمة. ظهور أعراض عامة. ووجود دليل على إصابة النقي. المعالجة المناسبة للمرحلة المتقدمة من المرضى عند الحاجة هي المعالجة الكيماوية الجهازية. حيث تستجيب للمفومات الجريبية للعديد من البرامج المستخدمة لدواء وحيد أو أدوية متعددة. استخدام عامل مؤلّكل وحيد (سيكلوفوسفاميد أو كلورامبوسيل). أو أدوية متعددة تتضمن عاملاً مؤلّكاً (مثل CVP: سيكلوفوسفاميد، فينكروستين. البريدنيزون) أو المعتمد على (Fludorabine). (Fludorabine مع الميتوتريكسات. والسيكلوفوسفاميد) كلها تصبح كمعالجات بدئية فعالة لهذا المرض. معظم المرضى يستجيبون للعلاج الكيماوي وعلى الأقل فإن ثلثهم يحقق هجوعاً سريرياً كاملاً قد يستمر من 1-3 سنوات. ويجب إيقاف العلاج عند الحصول على الاستجابة العظمى لإنقاص السمية التراكمية. وحالما ينكس المرض فإنه يمكن تحقيق فترات هجوع أخرى ولكنه عادة تكون أصغر من الهجوع الأول الخيارات العلاجية عند نكس المرضى تتضمن

## الجدول 4-50. التصنيف المرحلي للمفومات

| المرحلة     | الوصف   |
|-------------|---|
| المرحلة I   | إصابة منطقة عقدية أو عضو لمفاوي وحيد (I)، موقع خارج عقدي وحيد (IE)  |
| المرحلة II  | إصابة موقعين عقديين أو أكثر على نفس الجانب من الحجاب الحاجز (II) أو إصابة موضعية في موقع خارج لمفاوي مجاور أو منطقة عقدية مجاورة (IIE)                      |
| المرحلة III | إصابة مناطق عقدية لمفية على جانبي الحجاب (III) والتي قد تترافق بإصابة محددة لموقع خارج لمفاوي (III E) أو تترافق مع إصابة الطحال (III S) أو كلاهما (III S E) |
| III1        | مع أو بدون إصابة العقد الطحالية، السرية، الزلاقية أو البابية  |
| III2        | مع إصابة العقد المساريقية، الحرقفية، وجانب الأبهريّة  |
| المرحلة IV  | إصابة منتشرة في واحد أو أكثر من الأعضاء خارج اللمفاوية مع أو بدون إصابة عقدية   |
|             | ويجب أن يلاحظ وجود أو غياب الأعراض المرافقة: A= لا عرضي، B= حمى، تعرق، نقص وزن >10٪ من كتلة الجسم.  |

يجرى البزل القطني مع الدراسة الخلوية فقط لدى المرضى ذوي الخطورة لإصابة الأم الحنون. وتتضمن هذه الفئة كل مرضى لمفوما بوركت ولمفوما الأرومات اللمفاوية وكذلك المرضى المصابين بالمفومات كبيرة الخلايا المنتشرة مع إصابة النقي، الخصيتين، أو المكونات ذات الصلة الوثيقة مع الجهاز العصبي المركزي (الجيوب الأنفية على سبيل المثال). ويمكن إجراء العديد من الفحوص المتبعة في حالات خاصة. مثلاً تحري الـ HTLV1 أو HIV في لمفومات/ابيضاضات الخلايا التائية وعند توقع وجود لمفومات مرتبطة بالإيدز، على التوالي. ولابد من إجراء فحوص هضمية أو تنظير لكل مريض يشكو من أعراض هضمية أو في المرضى الذين لديهم خطورة لإصابة السبيل الهضمي (المفوما التي تصيب حلقة فالداير). ويجب إجراء رحلان كهربائي لبروتين المصل مع تحديد وجود الـ B2. ميكروغلوبولين والمعايرة الكمية للغلوبولينات المناعية عند الشك بوجود حثل مصوريات. ولا يجرى فتح البطن بهدف التصنيف المرحلي إطلاقاً. حيث أنه من النادر أن يؤثر على الخيار العلاجي.

ثم تحديد العديد من المشعرات الإنذارية لـ NHL. وبشكل عام فإن المشعرات التي تدل على معدل بقيا متدني في أغلب أنماط الـ NHL هي: مرحلة متقدمة عند المراجعة الطبية (مرحلة III أو IV)، إصابة مواقع متعددة خارج العقد اللمفاوية. ارتفاع مستويات الـ LDH. وجود الأعراض 'B'. والحالة العامة السيئة.

من المرضى يأتون بمرحلة أكبر للمرض (30-50%) أو بإصابة موقع خارج عقدي (50%). وإن نتائج العلاج وقابلية الشفاء ترتبط مباشرة بالعدد الكلي للعوامل التي تؤثر سلباً على الإنذار وهي عمر أكثر من 60 سنة، مرحلة متقدمة (III, IV)، ارتفاع مستويات LDH، الحالة العامة السيئة، وإصابة موقعين أو أكثر خارج العقد. وتقدر قابلية الشفاء طويلة الأمد بحوالي 75% من المرضى الذين لديهم عامل واحد أو أقل من العوامل المذكورة وتتنخفض النسبة إلى 30% عند وجود 4 عوامل أو أكثر.

على عكس مرضى اللمفومات الجريبية منخفضة الدرجة فإن كل المرضى المصابين باللمفومات العدوانية المنتشرة يجب أن تقدم لهم المعالجة المناسبة على الفور. بسبب قابلية الشفاء بهذه اللمفوما، والمعالجة التقليدية البدئية لكل المرضى هي المعالجة الكيماوية متعددة الأدوية التي تتضمن أحد الأنتراسكلينات، وأكثر العلاجات استعمالاً هي الـ CHOP (سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، والبردينزون) وهذا العلاج يعادل في تأثيره الطرق العلاجية المعقدة والشديد مثل M-BACOD، Pro-MACE، والـ MACOP-B. وبذلك فإن الـ CHOP هو العلاج الأساسي المختار. المرضى ذوي المرحلة المبكرة (I أو II) يستفيدون جيداً من التشعيع الموضعي بـ 3 كورسات على الأقل من الـ CHOP. ويحتاج المرضى ذوي المرحلة المتقدمة إلى 6 كورسات من الـ CHOP. ولا يزوال دور التشعيع الموضعي للمناطق ذات الإصابة الكتلية (الكبيرة، الضخمة Bulky) في سياق المرض ذو المرحلة المتقدمة قيد الدراسة. ويمكن تحقيق هجوع كامل بواسطة الـ CHOP أو الأنظمة العلاجية المشابهة، ويشفى حوالي 30-40% من المرضى. قد يستفيد المرضى المختارين مع إنذار معاكس من المعالجة الكيماوية عالية الجرعة وزرع الخلايا الجذعية الداعم في الهداة الأولى. حديثاً، تبين أن إضافة الـ rituximab إلى العلاج الكيماوي بـ CHOP يرفع من معدل الاستجابة ويزيد البقاء في المرضى المسنين المصابين باللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة بالمقارنة مع العلاج الكيماوي بالـ CHOP لوحده. وبذلك يستعمل الآن وبشكل واسع العلاج الكيماوي CHOP بالاشتراك مع rituximab كعلاج بدئي لللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة. عند حدوث نكس تالي للهجوع يمكن تحقيق الشفاء باستخدام جرعات كيماوية عالية مع الدعم المحيطي (الزرع) بالخلايا الجذعية الذاتية (المأخوذة من نفس المريض ولا سيما إذا بقي المريض الناكس مستجيباً للجرعات الكيماوية التقليدية، وقد تناقصت نسبة المراضة والوفيات المرافقة لهذا الإجراء بشكل كبير منذ عام 1995 مع استخدام الدعم بالعامل المحرض للنسيلة ويمكن إجراؤه بأمان في المرضى دون ترافقه بمرضاة مهمة. وتحتل المعالجة الكيماوية عالية الجرعة مع زرع الخلايا الجذعية موقفاً أفضل من المعالجة الكيماوية التقليدية وتعتبر المعالجة المختارة في المرضى الذين لديهم NHL عدوانية ناكسة حساسة للعلاج الكيماوي.

**لمفوما الخلايا الوشاحية.** تم تسجيل حدوث لمفوما الخلايا الوشاحية بشكل متزايد منذ أن أصبح التمييز الشكلي المناعي فحصاً روتينياً في تصنيف الـ NHLs، وتم تصنيفها في تصنيف REAL/WHO ولم تدخل لمفوما الخلايا الوشاحية في تصنيف WF حيث كانت تدعى عادة باللمفوما ذات الخلايا الصغيرة المشقوقة المنتشرة أو اللمفوما الخلوية المنتشرة المختلطة، وهي مسؤولة عن 5-8% من كل NHLs، تنشأ لمفوما

إعادة العلاج الكيماوي، وذلك غالباً بدواء أو مشاركة دوائية مختلفة عن تلك المستعملة في المعالجة البدئية. وبدلاً من ذلك يمكن أن يعالج النكس باستخدام الـ Rituximab وهي أضداد بشرية وحيدة النسيلة تجاه المستضد CD20 والـ Rituximab عامل غير سام، فعال جداً للاستعمال لدى مرضى اللمفوما الجريبية الناكسة. حيث يحرض استجابات غالباً ما تكون مديدة في الأغلبية العظمى من المرضى (أكثر من نصف المرضى). وغالباً يستجيب المرضى الذي استجابوا للـ rituximab بنجاح في حال حدوث نكس تالي. وبمقارنة تجربة استعمال خطة علاجية ثنائية أو ثلاثية. لوحظ أنه يحدث للمرضى بالفعل هدأت التجربة تفوق المدة المهددة التي أحدثها الـ rituximab لوحده. إن استعمال الضد anti-CD20 ذو العفالية الإشعاعية الموسوم بـ ibriumomab tiuxetan yttrium، يستعمل الآن أيضاً لمرضى اللمفوما الجريبية المستعصية أو الناكسة (وكذلك اللمفوما المتحولة) وقد ترافق مع معدل استجابة عالي.

المرضى الذين يوجد لديهم دليل سريري أو تشريحي مرضي على التحول باتجاه لمفوما عالية الدرجة، نعالجهم باستخدام البرامج العلاجية الخاصة بالأنماط النسيجية المنتشرة عالية الدرجة (انظر لاحقاً). وإن دور العلاج الكيماوي بجرعات عالية مع زرع نقي موافق أو مغاير لا يزال غامضاً ويجب اعتباره كمعالجة تجريبية لللمفوما الجرابية طول البقاء لدى المرضى الخاضعين لزرع النقي المغاير بعد الزرع تقترح أن بعض المرضى قد شفوا بطريقة التطبيق هذه. على أي حال، فإن الأمراض المرافقة لزرع النقي المغاير منعت من استعماله الواسع لللمفوما المخالطة indolent المستعصية.

بالإضافة إلى NHLs الجريبية، فإن الـ MALT لمفوما وقربيتها الممتلئة باللمفومات المنطقة الهامشية تعتبر أيضاً أصنافاً مخالطة منخفضة الدرجة. ومما يعطيها إنذاراً ممتازاً، الطبيعة الموضعية للمرض، التطور الطويل والبطيء للمرض. وعادة ما تعالج بشكل محافظ باستخدام طرق علاجية موضعية (جراحة أو تشعيع) مما يسمح بتجنب العلاج الكيماوي الجهازى، ومن الجدير ذكره بأن الـ MALT لمفوما المعدة تترافق بشكل كبير مع الخمج بالملوية البوابية، ويمكن تحقيق الهجوع غالباً بإبادة هذا الخمج. وبذلك فإن المعالجة بالصادات تشكل الخط العلاجي الأول للمراحل المبكرة من الـ MALT لمفوما المعدة.

**NHLs العدوانية المنتشرة.** وتتميز NHLs العدوانية بطمس معالم العقد اللمفاوية مع ارتشاح منتشر للمفاويات كبيرة وتتضمن هذه: لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (تشكل حوالي ثلث NHLs)، لمفوما الخلية الكبيرة الكشمية، واللمفوما تائية الخلايا المحيطية. إن غالبية لمفومات الخلية الكبيرة العدوانية المنتشرة هي بائية الأصل (اللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة)، الآفات العدوانية المنتشرة تائية الخلايا، أو اللمفومات تائية الخلايا المحيطية، لها تدبير مشابه ولكن قد تحمل إنذار أسوأ بالمقارنة مع نظيراتها بألية الخلايا. تصنف لمفوما بوركت واللمفوما بالأرومات اللمفاوية ضمن اللمفومات الأكثر عدوانية، وقد نوقشت بشكل مستقل لاحقاً (انظر لمفوما NHLs عالية الدرجة).

تؤدي الـ NHLs العدوانية المنتشرة إلى الموت خلال مدة أقل من 2-1 سنة إذا لم تعالج بالمقارنة مع اللمفوما الجريبية فإن نسبة أعلى

النكس في السحايا الرقيقة. يحدث لهذه المفومات انحلال ورمي سريع عند البدء بالعلاج الكيماوي ولا بد من تقديم الوقاية المناسبة من متلازمة انحلال الدم قبل وأثناء الكورس العلاجي الأول. تتضمن الوقاية الإماهة، وقلونة البول وإعطاء الألوبيرونول.

## داء هودجكن HD

داء هودجكن هي أشيع لمفوما لدى الكهول الشباب. ولهذا المرض ذروتين في الولايات المتحدة والدول الصناعية، تقع الذروة الأكثر بين سن 15-35 والذروة الثانية بعد سن الخمسين. ولا تزال الآلية الإمبراضية لداء هودجكن لغزاً محيراً. وعلى الرغم من تواجد ال EBV بشكل شائع في الخلايا الخبيثة لداء هودجكن. فلم يمكن إيجاد علاقة سببية بين ال EBV وداء هودجكن. ولا يبدو أن احتمال داء هودجكن يزداد في متلازمات عوز المناعة الخلقية أو لدى المرضى المثبطين مناعياً بسبب زرع الأعضاء لديهم. إلا أن هذا الاحتمال يزداد بشكل واضح في المرضى المخموجين بال HIV.

يتم وضع تشخيص داء هودجكن بتحديد وجود خلية ريد ستيرنبرغ (RS) في النسيج اللمفي المصاب. خلية RS التقليدية هي خلية كبيرة الحجم ذات نواتين تحوي كل منها نوبة بارزة مما يعطي مظهراً مميزاً يسمى بعين البومة. على الرغم من أن المنشأ الخلوي لخلية RS يقي موضع جدال لعدة عقود فإن الدراسات الجزيئية أثبتت بأن RS هي من منشأ بائي مع إعادة ترتيب نسيلي للموقع المرز لـ Ig وذلك على الرغم من غياب الفلوبيولينات المناعية السطحية والهيولية. وعلى عكس NHL والخبائات الأخرى فإن الكتلة الأساسية المكونة للارتشاح في العقد اللمفية هي عبارة عن تفاعل حميد لخلايا التهابية. وكثيراً ما يصعب إيجاد خلية RS المميزة للمرض، ويبيد التمييز الشكلي المناعي لخلية RS التقليدية أنها إيجابية تجاه ال CD15 وال (Ki- I)، CD30 وسلبية تجاه ال CD45، CD20 وتجاه الفلوبيولينات المناعية السطحية والهيولية. ويمكن تحديد ال EBV في خلية RS في حوالي نصف حالات HD.

هناك 4 أنماط تشريحية إمبراضية لداء هودجكن. النمط العقيد المصلب (NS) وهو الأكثر شيوعاً (80% من حالات داء هودجكن) ويتميز بوجود حزم ليفية تقسم العقدة إلى عقيدات، بالإضافة إلى المظهر الفموي Lacunar لخلايا RS. وهو النمط المسيطر لدى اليافعين والكهول الشباب، ويصيب بشكل نموذجي النصف والمناطق العقدية الأخرى فوق الحجاب. في النمط مختلط الخلوية (MC) والمسؤول عن حوالي 15% من حالات HD فإن التصلب المشكل للحزم يكون غائباً ويمكن تحديد خلال RS بسهولة في الارتشاح المنتشر الذي يكون أكثر تغايراً من ذلك المشاهد في النمط NS. قد يحدث النمط MC في كل الفئات العمرية، ويكون المرض ذو المرحلة المتقدمة مع إصابة ما تحت الحجاب الحاجز من النمط MC غالباً أكثر من كونه من النمط NS. نموذج نضوب اللعفاويات نادر يُسأل عن أقل من 1% من حالات HD ويتميز بوجود صفائح من خلايا RS مع ندرة الخلايا الالتهابية. يحدث هذا النمط غالباً لدى الكبار بالسن، المرضى

الخلايا الوشاحية على حساب الخلايا البائية التي تبدو أنها تنشأ من المنطقة الوشاحية للجريب اللمفي. وتبدي نمطاً شكلياً مناعياً مميزاً للغاية حيث تظهر المستضد CD5 بالإضافة إلى واسمات الخلايا البائية الناضجة (CD19، CD20، CD21) ولكنها سلبية بشكل مميز لـ CD23. ونظراً لصعوبة تفريقها سريرياً عن ال CLL، والتي هي النمط الآخر الوحيد من أنماط لمفوما لاهودجكن البائية الذي يكون إيجابياً لـ CD5. وبالتالي فإن غياب ال CD23 يعد أمراً مهماً لتفريق لمفوما الخلايا الوشاحية عن ال CLL التي تكون إيجابية لـ CD23. تتميز لمفوما الخلايا الوشاحية بتبادل موضع صبغي (14 و 11) T يضع مورثة السلسلة الثقيلة للفلوبيولين المناعي بجانب المورثة BCL1 أو PRAD1 والتي ترمز للبروتين المحرض على النمو Cyclin D1. وتشبه لمفومات الخلايا الوشاحية للمفومات المختلة بعدة أمور من حيث أن المريض يأتي غالباً بمرحلة متقدمة للمرض وغالباً مع إصابة النقي. وتملك هذه اللفوما ميلاً خاصاً لإصابة حلقة فالداير والسبيل الهضمي وهي قابلة للعلاج ولكنها غير قابلة للشفاء. ومن جهة أخرى على عكس اللفومات المختلة فهي لمفومات عدوانية بيولوجياً مع معدل بقيا وسطي لا يزيد عن 2-3 سنوات. يعالج هؤلاء المرضى معالجة كيماوية جهازية فور التشخيص بسبب الطبيعة العدوانية لمرضهم بالمقارنة مع اللفوما الجريبية. ولكن من الصعوبة بمكان تحقيق فترة هجوم طويلة الأمد. والمعالجة المثلى لهذا الصنف المستعصي من اللفومات لاتزال قيد الدراسة. ويجب إجراء معالجة تجريبية هؤلاء المرضى بما ذلك المعالجة المناعية أو الزرع.

اللمفومات عالية الدرجة. يعد الصنفان عاليي الدرجة، لمفوما بوركت (أو اللفوما ذات الخلايا الصغيرة غير المشقوقة أو لمفوما الأرومات اللعفاوية. من الأصناف النادرة لدى الكهول. وتكمن أهمية هذه الأصناف في قابليتها للشفاء باستخدام العلاج المناسب وغالباً ما تحتاج لعلاج في المشفى فور وضع التشخيص بسبب الطبيعة العدوانية جداً للمرض. والنمو السريع له. وقابليته للتحلل من بدء العلاج. لمفوما الأرومات اللعفاوية هي لمفوما عدوانية ذات شبه كبير مع اليبضاض اللعفاوي الحاد بالخلايا النائية. وتم تفريقها مؤخراً عن أغلبية ال NHLs من خلال النمط الشكلي المناعي التائي الذي تتخذه ومن خلال وجود terminal deoxynucleotide transferase عليها. وتحدث عادة لدى الذكور من الكهول الشباب وتصيب النصف ونقي العظم مع ميل للنكس في السحايا الرقيقة. لمفوما بوركت أو اللفوما ذات الخلايا الصغيرة غير المشقوقة هي لمفوما بائية نادرة لدى الكهول وتتميز بعدوانيتها الشديدة مع الميل لإصابة نقي العظم والجهاز العصبي المركزي. تتميز لمفوما بوركت بتبادل مواضع (14 و 8) t يضع مورثة Ig بجوار المورثة الورمية myc. في أفريقيا الوسطى حيث تكون لمفوما بوركت متوطنة لدى الأطفال فإنها تترافق عادة مع فيروس إيبشتاين بار (EBV) ولكن في الولايات المتحدة من غير الشائع أن تكون لمفومات بوركت التي تحدث بشكل فرادي إيجابية تجاه ال EBV. كل من لمفوما بوركت ولمفوما الأرومات اللعفاوية تحتاجان لمعالجة شديدة متعددة الأدوية بما في ذلك الحقن ضمن القراب لعناصر علاجية بهدف منع



(جدول 50-3). حيث يجب أخذ قصة مرضية شاملة مع إجراء فحص فيزيائية كامل. إجراء تقييم دموي كامل. بما في ذلك سرعة التثفل. وإجراء صورة بسيطة للصدر. طبقي محوري للصدر. البطن. الحوض. رشافة وخزعة من نقي العظم. مع تصوير ومضاني بالغالسيوم. قد يفيد تصوير الأوعية اللمفاوية في تقييم اعتلال العقد تحت الحجاب الحاجز وذلك إذا توافرت الخبرة المناسبة لإنجاز وتحليل نتائج هذا الاختبار. الفحوص الأخرى مثل إجراء صورة بسيطة للعظم. ومضان العظام. التصوير بالرنين المغناطيسي للنخاع الشوكي. لا تجرى إلا عند وجود أعراض إصابة هذه البنى. المعلومات المأخوذة عن طريق هذه الإجراءات المسالة قادرة على تحديد مرحلة داء هودجكن. إن دور فتح البطن من أجل تصنيف مرحلي أدق للإصابة تحت الحجاب الحاجز تناقص بشكل كبير منذ التسعينات. وذلك نتيجة توفر العلاج المناسب للمراحل الباكرة من المرض. تتضمن هذه الإجراءات فتح البطن واستئصال الطحال. خزعة الكبد. مع أخذ عينة من العقد خلف البريتوان. والمعلومات المأخوذة فيه تحدد المرحلة التشريعية المرضية للمرض. ويجب ألا يعد من الآن فصاعداً فتح البطن بفرض التصنيف المرحلي إجراءً روتينياً. وعلى كل حال. فإن المرضى الذين لديهم إصابة فوق الحجاب الحاجز بمرحلة سريرية I أو II وسيمعالجون بالأشعة كعلاج وحيد. سيكون فتح البطن أو العقد خلف البريتوان. حيث وجدت توصيات خفية HD تحت الحجاب الحاجز في 30% من المرضى الذين لديهم مرحلة I أو II مما استدعى استخدام العلاج الكيميائي. المرضى الذين يجرى لهم فتح بطن للتصنيف المرحلي مع استئصال الطحال يصبحون أكثر عرضة للأخماج بالجراثيم ذات المحفظة وبالتالي يجب أن يتلقوا لقاح من أجل المكورات الرئوية ومستدميات الانفلونزا قبل إجراء الجراحة.

تم تحدي العديد من العوامل الإنذارية التي تؤثر على خطورة النكس أو البقاء في داء هودجكن. وأكثر هذه العوامل التي تزيد من سوء الإنذار أهمية هي: النموذج الخلوي المختلط أو نموذج نضوب اللمفاويات. الذكور. إصابة أعداد كبيرة من المواقع العقدية. مرحلة متقدمة للمرض. عمر <40 سنة. وجود الأعراض 'B'. وارتفاع سرعة التثفل. مرض كلتي (اتساع المنصف أكثر من الثلث أو وجود كتلة عقدية تقيس أكثر من 10 سم في أي قطر). إن وجود أي من هذه العوامل لدى المريض في مرحلة باكرة يجعله على خطورة أكبر لوجود إصابة بطنية خفية أو نكس بعد العلاج البدئي بالتشعيع وبالتالي فإن ذلك يؤثر على الخيار العلاجي بحيث يتضمن إعطاء علاج كيميائي في المقاربة البدئية.

تطور علاج داء هودجكن بشكل ملحوظ منذ عام 1980. فهو مرض قابل للشفاء بشكل كبير ويتجاوز معدل الشفاء 80% باستعمال الطرق العلاجية الحديثة. ولأن معظم مرضى داء هودجكن هم من الشباب وسيعيشون فترة طويلة متحررين من مرضهم فقد تم التأكيد على استخدام أساليب علاجية تنقص من المراضة ومعدل الوفيات المرافق للعلاج دون التنازل عن أهمية تحقيق الشفاء الكامل. المعالجة الشعاعية بجرعات معتدلة (<3.5 Gy) للمواقع المصابة بالإضافة إلى المناطق ذات التماس المباشر تكون شافية لأغلب المرضى الذين لديهم مرض مع خطورة منخفضة (مرحلة I غير كلتية ومرحلة A II بدون عوامل خطورة تسيء للإنذار) وتبقى خياراً علاجياً فعالاً لهؤلاء المرضى. إلا أن المتابعة طويلة الأمد للمرضى المعالجين بالجرعات

المخمجين بال HIV. وفي الدول النامية. وقد ظهر نموذج سيطرة اللمفاويات (LP) كنمط مستقل والذي قد يكون أكثر شبيهاً بال NHL المخاتلة منه بداء هودجكن. ولكنه يعالج كما لو أنه داء هودجكن حقيقي. يتميز نموذج LP بنموذج النمو العقيدي مع أنواع من خلايا RS التي تملك نوى متعددة الفصوص مما دعا إلى تسميتها بخلايا الفشاء "popcom". بينما تكون خلية RS التقليدية غائبة عادة. يختلف النمط الشكلي المناخي عن ذلك الخاص بخلية RS التقليدية. حيث تظهر الخلايا غير النموذجية مستضدات الخلية البائية. CD19, CD20, CD45. مع غياب واسمات خلية RS التقليدية. CD15, CD30. النموذج LP مسؤول عن 5% من حالات HD. ولديه ميل قوي لإصابة الذكور مع ميل لإصابة العقد المحيطية دون إصابة المنصف. الإنذار ممتاز على الرغم من أن النكس المتأخر أكثر شيوعاً في هذا النمط من بقية الأنماط.

يحدث HD في العقد اللمفية وغالباً في المنصف أو العنق وينتشر للمواقع العقدية المجاورة أو غير المجاورة. بما في ذلك العقد خلف البريتوان والطحال. ومع تقدم المرض ينتشر بالطريق الدموي ليصيب مواقع خارج عقدية بما في ذلك نقي العظم. الكبد والرئة. وعلى عكس NHL من النادر جداً أن يظهر داء هودجكن بشكل بدئي في مواقع خارج عقدية. على الرغم من أنه قد يصيب المواقع خارج العقدية بالانتشار المباشر من العقد اللمفية المجاورة (مثلاً. الانتقال إلى الفقرات من العقد خلف البريتوان أو الانتقال إلى البرانشيم الرئوي من العقد السرية).

يتظاهر HD عادة على شكل ضخامة غير مؤلمة للعقد اللمفية. وبشكل أكثر شيوعاً في العنق. يمكن كشف اعتلال العقد المنصفية صدفة أثناء الفحص الشعاعي الروتيني للصدر. الضخامة العقدية السرية أو المنصفية الكبيرة مع أو بدون إصابة البرانشيم الرئوي المجاور. قد يسبب أعراضاً تنفسية مثل السعال. تسرع التنفس. وزير أو صريري. حوالي ثلث مرضى داء هودجكن تحدث لديهم أعراض عامة من حمى. تعرق ليلي أو نقص وزن. الأعراض "B". وقد تكون هي الشكوى الرئيسية. بالإضافة إلى الأعراض "B" فإن الحكمة المعممة قد ترافق داء هودجكن. وذلك في النمط NS. يعطي المرضى في حالات قليلة قصة حكة مزعجة لأشهر أو سنوات قبل تشخيص داء هودجكن وعلى الرغم من أن داء هودجكن يترافق مع عيوب وظيفية بالخلايا التائية تتظاهر على شكل عطالة جلدية تجاه الاختبارات داخل الأدمة فإنه من النادر أن يراجع المرضى بسبب الإصابة بأخماج انتهازية. إذا ترك المريض دون علاج فإن تطور المرض يكون عنيداً. وإن كان بطيئاً على الأغلب. حيث أنه يتطور ليصيب مواقع متعددة خارج عقدية ويتبع بانتشار دموي إلى نقي العظم. الكبد وغيرها من الأحشاء. ومع تطور المرض يشكو المريض من الأعراض "B". وهن. دنف. اختلاطات خمجية. والمرضى الذين لديهم HD متقدم يموتون في النهاية بسبب قصور النقي أو الخمج.

التقييم المرحلي الدقيق للمرضى الذين لديهم HD مشخص حديثاً هام في وضع الخطة العلاجية. الإنذار وتقييم الاستجابة للعلاج. ويستعمل تصنيف Ann Arbor المعدل (جدول 50-4). وتضاف اللاحقة A أو B للإشارة إلى وجود أو غياب الحرارة. التعرق الليلي أو نقص الوزن. والإجراءات اللازمة للتصنيف المرحلي للمرضى الذين لديهم داء هودجكن مشخص حديثاً تشابه الإجراءات المتبعة لدى مرضى NHL

المعالجة الكيماوية المشتركة بالعلاج الشعاعي تعتبر المعالجة الأساسية للمرضى الذين لديهم إصابة منصفية كتلية.

يتضمن تقييم استجابة المرضى للمعالجة تكرار التصنيف المرحلي (فحص فيزيائي، CT، ومضان بالغاليوم، مع خزعة نقي إذا كانت إيجابية وقت التشخيص البدئي). أثناء وبعد انتهاء المعالجة قد يشفى المرضى على الرغم من وجود شذوذات شعاعية باقية على صورة الصدر البسيطة أو الطبقي المحوري (عقد متضخمة، بقايا من كتلة منصفية على سبيل المثال). والمرضى الذين لديهم شذوذات شعاعية باقية بعد الاستجابة البدئية لا يعطون معالجة منقذة Salrge therapy دون توفر إثبات على استمرار فاعلية HD، مثل التأكيد بالخزعة أو التطور الشعاعي للمرضى مع الوقت. ويتوافق استمرار إيجابية ومضان الغاليوم في المرضى الذين لديهم شذوذات شعاعية باقية مع نسبة عالية من النكس وهؤلاء المرضى يجب أن يراقبوا بحذر أو يكرر إجراء الخزعة مباشرة و/أو إعطاء معالجة منقذة. وإذا كان المرض سينكس فإن الأغلبية ينكسون خلال أول سنتين، والنكس بعد خمس سنوات أمر نادر جداً.

المرضى الذين ينكسون أو يفشلون في الاستجابة للمعالجة البدئية يجب أن تقدم لهم معالجة منقذة، لأن أغلبية هؤلاء المرضى يمكن الآن شفاؤهم، إذا عولجوا بشكل مناسب. حوالي 20% من المرضى الذين لديهم مرحلة باكراً من داء هودجكن وعولجوا معالجة شعاعية بالجرعات التقليدية (دون علاج كيماوي) سينكسون. ويمكن إنقاذ حالات النكس هذه بالمعالجة الكيماوية التقليدية (مثل ABVD). المرضى الذين ينكسون بعد المعالجة الكيماوية التقليدية يجب علاجهم بجرعات كيماوية عالية مع دعم محيطي بالخلايا الجذعية الذاتية. أكثر من 50% من مرضى HD الذين لا يستجيبون للمعالجة التقليدية يمكن شفاؤهم بجرعات كيماوية عالية مع الدعم المحيطي بالخلايا الجذعية الذاتية.

### الابيضاضات اللمفاوية

#### الابيضاض اللمفاوي الحاد

تمت مناقشة الابيضاضات الحادة الناتجة عن طلائع البائيات أو التأثيرات في الفصل 47.

#### الابيضاض اللمفاوي المزمن

الابيضاض اللمفاوي المزمن CLL بالخلايا البائية هو اضطراب خبيث للمفاويات يتميز بتكاثر وتراكم لمفاويات صغيرة ذات منشأ بائي. يتوافق ال CLL بشكل أساسي مع اللغوما صغيرة للمفاويات ذات المنشأ البائي في تصنيف REAI وتصنيف WF. ال CLL هو أشيع ابيضاض في الولايات المتحدة ويصيب الرجال بنسبة تبلغ ضعف النساء. وعلى الرغم من أنه يحدث في أي عمر. إلا أن نسبة الحدوث تزداد مع تقدم العمر. وأكثر من 90% من الحالات تشخص في الكهول الأكبر من 60 سنة. الآلية المرضية لل CLL مجهولة. ويبدو وجود أساسي مورثي للمرض، كما أنه لم يثبت دور العوامل البيئية، مثل التشعيع والتعرض للمسرطنات.

الشكل الشائع من ال CLL هو تكاثر نسيلي لخلايا بائية ناضجة تبدي الواسمات المميزة للخلايا البائية الناضجة مع مستويات قليلة من (IgM) السطحي المقتصر على نوع واحد فقط من السلسلتين الخفيفتين مما يعكس المنشأ النسيلي لهذه الخبائث. بالإضافة لذلك.

الشعاعية التقليدية قد أظهرت زيادة كبيرة في حدوث العديد من أنواع الأورام الصلبة ضمن أو على حواف الحقل المشع بعد أكثر من عقد. تشعيع الصدر لعلاج HD يترافق مع ازدياد مهم في خطورة سرطان الثدي لدى الإناث وسرطان الرئة لدى الجنسين. كما تتضمن العقابيل طويلة الأمد للعلاج الشعاعي التقليدي لداء هودجكن خللاً في وظيفة الدرق (عادة قصور درق) مع تسريع حدوث أمراض الأوعية الإكليلية. لذلك فإن الحماسة للعلاج الشعاعي البدئي بالجرعات التقليدية للمرضى ذوي المرحلة الباكراً قد تناقص لدى المرضى الذين سيحتاجون لتشعيع الصدر. وهؤلاء المرضى يشكلون النسبة العظمى من المرضى.

ومع إدراك المخاطر بعيدة الأمد للتسرطن عند استخدام العلاج الشعاعي بالجرعات التقليدية، فقد أصبحت المعالجة للمرضى الذين لديهم داء هودجكن بمرحلة مبكرة مع خطورة منخفضة قيد التطوير. وتم الاتجاه بشكل متزايد إلى إشراك المعالجة الكيماوية (مثل ABVD: Adriamycin, bleomycin, vinblastin, dacarbazine) مع جرعة منخفضة من العلاج الشعاعي (>3 Gy)، والذي لم يترافق مع زيادة خطر حدوث أورام صلبة ثانوية. المدة المناسبة للعلاج الكيماوي المشترك مع علاج شعاعي منخفض الجرعة المستخدم في علاج المرحلة الباكراً HD لم تتخذ شكلاً نهائياً بعد، وكبدل عن ذلك.

المرضى الذين لديهم مرحلة متقدمة من HD (III أو IV) أو لديهم مرض ذو مرحلة باكراً مع عوامل خطورة أخرى (مثل: مرض كتلي Bulky، أعراض B، نموذج خلوي مختلط) ليسوا مؤهلين للعلاج الشعاعي كخيار وحيد. بسبب النسبة الكبيرة للنكس. حيث يجب علاج هؤلاء المرضى كيماوياً. نظام العلاج الكيماوي متعدد الأدوية MOPP (الخيردل الأزوتي، الفينكريستين [أونكوفين]، بروكاربازين، والبريدنيزون) تبين أنه شاف جداً عند المرضى في المرحلة المتقدمة في السبعينيات. ومع أن ال MOPP يظل علاجاً شافياً بنسبة كبيرة، فقد أصبح استعماله نادراً في الممارسة الحديثة بسبب التأثيرات السمية بعيدة الأمد المترافقة مع ال MOPP. وتتضمن حدوث العقم لدى كل الذكور تقريباً ولدى نسبة هامة من الإناث بالإضافة إلى الخطورة الكبيرة لحدوث ابيضاض نقوي حاد. وحالياً أصبح النظام المستخدم في الولايات المتحدة هو نظام ABVD (دوكسوروبيسين [أدرياميسين]، بليوميسين، فينيلاستين، دار كاربازين). يعادل ال ABVD في فاعليته نظام ال MOPP دون أن يسبب العقم أو ابيضاض المحرض بالعلاج. وقد ذكر ترافق ABVD مع حدوث تليف رئوي في نسبة ضئيلة من المرضى (>5%) بسبب إحتواء هذا النظام على البليوميسين. وتزداد خطورة التليف الرئوي لدى المرضى الذين يعانون من مرض رئوي أو يتلقون علاجاً شعاعياً كجزء من البرنامج العلاجي. المرضى الذين لديهم اعتلال عضلة قلبية ليسوا مؤهلين للعلاج بال ABVD، بسبب ازدياد خطورة حدوث المزيد من الأذية بسبب وجود الدوكسوروبيسين. وبالتالي قد يكون ال MOPP العلاج الأفضل لدى هؤلاء المرضى. وبشكل عام لا تستخدم المعالجة الشعاعية بالتزامن مع العلاج الكيماوي لعلاج المراحل المتقدمة من داء هودجكن. إلا أنه تبين أن استخدام العلاج الشعاعي كمعالجة مرسخة بعد إنهاء العلاج الكيماوي في مقاربة الإصابة الكتلية في النصف قد أنقص من معدل النكس. وبذلك فإن

الموت غالباً من الاختلاطات الخمجية أو قصور نقي العظم في المرضى الذين أصبحوا معنيين على العلاج. وفي حوالي 5% من الحالات. يحدث تحول لا CLL إلى لمفوما كبيرة الخلايا منتشرة عالية الخباثة. والتي غالباً ما تكون مميتة بسرعة. يشار إلى هذا التحول عادة بمتلازمة ريختر Richter's Syndrome.

الـ CLL هو لمفوما/ابيضاض منخفض الدرجة يتميز بتطور طويل الأمد مع ترقي بطيء على مدى سنوات أو حتى عقود. معدل الحياة الوسطي أكبر من 6 سنوات امتداد المرض. أو المرحلة عند اكتشاف المرض هي أفضل مشعر لمدة البقاء. (جدول 50-5) يظهر الأنماط التصنيفية Rai و binet المستعملة بكثرة. يراجع أغلبية المرضى بمرحلة O و I. وبما أن المعالجة التقليدية غير شافية. ولأن CLL يمر بطور لا عرضي يستمر لسنوات. فإنه من الممكن تأجيل العلاج النوعي حتى يطور المريض الأعراض (مثل ضخامة عقد لمفاوية كتلية. أعراض عامة مثل الحمى أو نقص الخلايا الناجم عن الارتشاح بنقي العظم أو حدوث ظواهر مناعية ذاتية). عندما يحتاج المريض لعلاج تكون المعالجة البدئية إما باستخدام عامل مؤكل مثل الكلورامبوسيل بالترافق مع البريندينزون أو باستخدام مضاهي للنكليوزيد هو Fludarabine. يستجيب أغلبية المرضى لكلا التداخلين مع نقص هام في التحميل الورمي. المعالجة بالـ Fludarabine ترافقت مع معدلات أعلى من الهجوع الكامل بالمقارنة مع الكلورامبوسيل وبذلك يبدو أنه هو الدواء المفضل كعلاج بدئي. قد يستجيب المرضى في حال رجوع أو تنيد المرض إلى alemtuzumab وهو ضد وحيد النسيلة بشري لجزيئة CD52 الموجودة في معظم اللمفاويات. الـ Rituximab هو أيضاً دواء فعال لمرضى CLL الراجع. يحتاج المرضى الذين يطورون ظواهر مناعية ذاتية وريدياً لإنقاص تواتر الأخماج في المرضى الذين حدث لديهم نقص غاما غلوبولينات الدم. إن ظهور التضخم السريع للكتلة المنصفية. أعراض بنيوية. وارتفاع مستويات LDH في المصل تقترح تحول المرض إلى اللمفوما كبيرة الخلايا المنتشرة. المشار إليها بمتلازمة ريختر المترافقة مع إنذار سيئ.

تبدي الخلايا البائية الالبيضاضية جزيئة الـ CD5. والتي توجد على جزء صغير من الخلايا البائية الطبيعية. والجزيئة CD23 (ستقبل FC الخاص بالـ IgE). وهكذا فإن التمييز الشكلي المناعي لا CLL يبدي نمطاً مشابهاً للخلايا البائية الناضجة ذو منشأ أحادي النسيلة (يثبت هذا المنشأ بالدراسات المجرة على إعادة ترتيب مورثة الغلوبولين المناعي أو الاقتصار على نوع واحد من السلسلتين الخفيفتين). وتظهر هذه الخلايا الواسمات الخاصة بالباثيات الناضجة (CD19, CD20, CD21). مع إيجابية كلاً من CD5 و CD23. وعلى الرغم من عدم وجود شذوذات خلوية مورثة. أشيع الشذوذات تلك التي تصيب الصبغيات 12 (غالباً تثلث الصبغي 12). 13. أو 14. وإن وجود شذوذات خلوية مورثة يترافق مع إنذار أسوأ. تبدي اللطاخات المأخوذة من نقي العظم. أو الدم المحيطي سيطرة اللمفاويات الصغيرة مع نويات غير واضحة. وتبدي العقد اللمفية المصابة ارتشاحاً منتشرأ بالخلايا والتي تزيل المعالم الطبيعية لهذه العقد.

تتراكم خلايا الـ CLL في نقي العظم. الدم المحيطي. العقد اللمفية. والطحال مما يؤدي إلى فرط في اللمفاويات. تراجع وظيفة النقي. اعتلال عقد لمفاوية. ضخامة طحال. بترافق الـ CLL غالباً مع خلل في التنظيم المناعي. ويتجلى ذلك بنقص غاما غلوبولينات الدم مع زيادة خطر الأخماج الجرثومية بالإضافة إلى ظواهر المناعة الذاتية مثل فقر الدم الانحلالي إيجابي الكومز أو نقص الصفيحات المناعية. يوضع التشخيص بالصدفة عادة أثناء إجراء تعداد دموي روتيني حيث يظهر فرط في الكريات البيض مع سيطرة اللمفاويات الصغيرة. وتبدي المقايسة الخلوية الجبريانية للدم المحيطي أو رشافة النقي تكاثر نسيلي للباثيات والتي تكون إيجابية للـ CD5 و CD23. يراجع بعض المرضى باعتلال عقد لمفاوية. أعراض ناجمة عن نقص الخلايا. أو في حالات قليلة. يراجعون بقصة أخماج معاودة. ومع تطور المرض يحدث اعتلال عقد لمفية معمّم. ضخامة كبدية طحالية. وقصور نقي العظم. يحدث

الجدول 50-5. نظام تصنيف ابيضاض الدم اللمفاوي الزمن

| المرحلة    | كثرة اللمفاويات | اعتلال عقد لمفية | ضخامة كبد أو طحال | خضاب غ/دل | صفيحات $\times 10^9$ /ميكروليتر |
|------------|-----------------|------------------|-------------------|-----------|---------------------------------|
| نظام RAJ   |                 |                  |                   |           |                                 |
| O          | +               | -                | -                 | $11 \leq$ | $100 \leq$                      |
| I          | +               | +                | -                 | $11 \leq$ | $100 \leq$                      |
| II         | +               | ±                | +                 | $11 \leq$ | $100 \leq$                      |
| III        | +               | ±                | ±                 | $11 >$    | $100 \leq$                      |
| IV         | +               | ±                | ±                 | Any       | $100 >$                         |
| نظام BINET |                 |                  |                   |           |                                 |
| A          | +               | ±                | +                 | $10 \leq$ | $10 \leq$                       |
| B          | +               | ±                | +                 | $10 \leq$ | $10 \leq$                       |
| C          | +               | ±                | +                 | $10 >$    | $10 >$                          |

\* عقد رقمية: إيطالية، أربية، يتر كل من الطحال والكبد مجموعة واحدة سواء وحيدة أو ثنائية الجانب.

## ابيضاض الدم بالخلايا المشعرة Hairy Cell Leukemia

الابيضاض بالخلايا المشعرة هو تشوؤ لمفاوي مختال (بطيء التطور بيولوجياً) يتميز بتراكم الخلايا البائية الورمية في نقي العظم، الدم المحيطي، والطحال. وتكون هذه الخلايا ذات مظهر مميز بحيث توصف (بالخلايا المشعرة)، الخلايا المشعرة هي خلايا لمفاوية ذات استطالات هيلولية دقيقة، يمكن تحديدها من خلال: وجود الفوسفاتاز الحامضة المقاومة للطرطرات (TRAP)، النمط الشكلي المناعي البائي. ومن خلال إعادة ترتيب مورثات السلاسل الخفيفة والثقيلة. يتم التشخيص بتحديد وجود الخلايا المشعرة النموذجية في الدم المحيطي أو في خزعة النقي. ويكون نقي العظم غير قابل للارتشاف بسبب التليف الشبكي الشديد الموجود فيه.

يشبه هذا المرض من الناحية العامة الـ CLL، ولكن له خصائص سريرية مميزة ويحتاج علاجاً مختلفاً. يمكن كشف الابيضاض بالخلايا المشعرة لدى مريض لا عرضي أثناء إجراء تعداد روتيني للدم المحيطي. يراجع المرضى العرضيون بأعراض تشير إلى ضخامة الطحال، خمج ناجم عن عيوب في دفاعات الثوي، أو بالترافق مع تآذرات مناعية ذاتية مثل التهاب الأوعية أو التهاب المفاصل. قد تحدث آفات حالة للعظم ويمكن أن تسبب الألم. ووجود الأعراض "B" أمر نادر بالفحص. توجد ضخامة الطحال في أكثر من 80% من المرضى. ضخامة الكبد أقل شيوعاً. اعتلال العقد اللمفية غير شائع. يوجد نقص الخلايا الشامل بشكل نموذجي وقت التشخيص. ويكون سير هذا الابيضاض مختال عادة مع نقص خلايا وضخامة طحال مترقية ببطء. وعلى كل حال فهناك تنوعات هامة في شدة معدل تطور المرض. قبل توافر العلاج كانت الأخمج الجرثومية والفطرية تحدث بشكل شائع مشكلة العنصر الأهم في الوفيات.

لا يحتاج المرضى اللاعرضيون الذين ليس لديهم نقص خلايا شامل أو اختلالات أخرى إلى علاج فوري ويمكن مراقبة تطور المرضى لديهم أو حدوث الاختلالات الخمجية. المرضى الذين يراجعون بنقص خلايا معتدل. قصة أخماج. مرض مترقي بسرعة. ضخامة طحال عرضية، إصابة العظم. تآذر مناعي ذاتي. يجب المباشرة بعلاجهم على الفور. الخط العلاجي الأول هو مضاهي النكليوزيد-2 كلور ديوكسي أدنيزين (CDA-2)، يحقق هذا الدواء عن طريق كورس واحد يعطى على شكل تسريب مستمر على مدى 7 أيام، نسبة الهجوع الكامل المديد تقدر بـ 90%. يعتبر CDA-2 العلاج المختار وقد حل محل الأدوية الأخرى مثل الانترفيرون، البينوتستاتين. واستئصال الطحال بشكل كبير.

## اضطرابات الخلايا المصورية

تشكل اضطرابات الخلايا المصورية (خلل المصريات dyscrasias) مجموعة من التشوؤات على حساب الخلايا البائية ترتبط مع بعضها البعض بميزة إنتاج وإفراز أضداد وحيدة النسيلة (أو قطعة من الجزيء الضدي. أو البروتين M. تملك الخلايا الورمية في هذه الاضطرابات خصائص الخلايا المصورية المتمايزة والتي تكيفت لتكوين وإفراز الأضداد بمعدلات عالية. حجر الزاوية في تشخيص خلل المصريات هو وجود جزيئات ضدية متجانسة (أو قطع من هذه الجزيئات الضدية) يمكن تحديدها في المصل أو البول عن طريق

الرحلان الكهربائي للبروتينات تترافق هذه الاضطرابات سريرياً بتأثيرات جهازية ناجمة عن البروتين M بالإضافة إلى التأثيرات المباشرة للارتشاح بنقي العظم والعظم. يتحدد تصنيف خلل المصريات في جزء منه بحسب نوع الضد |IgM, IgE, IgD, IgA, IgG| أو بمكونة الضد (سلسلة ثقيلة أو سلسلة خفيفة) المفردة (الجدول 50-6). أشيع التشوؤات التي تحدث على حساب المصريات هو النقيوم العديد والذي يشبه إلى حد كبير الورم المصوري plasma cytoma والذي هو نقيوم وحيد في العظم والنسيج الرخو خارج النقي ومن التشوؤات الأخرى الشائعة. فرط الغلوبولينات المناعية الكبيرة لفالدنشتروم. داء السلاسل الثقيلة. والداء النشواني البدئي.

يمكن مشاهدة البروتين M في حالات خبيثة وحيدة أخرى غير خلل المصريات (أنظر الجدول 50-6). وتقريباً 10% من مرضى الـ CLL يكون لديهم IgG أو IgM أحادي النسيلة محدد في المصل. يمكن كشف البروتين M في مجموعة من الاضطرابات الارتكاسية الذاتية أو الخمجية. وأكثر من ذلك يمكن مشاهدة البروتين M في الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل لدى أشخاص ليس لديهم مرض واضح وفي غياب أي دليل سريري أو مخبري على خلل المصريات. ويشار إلى هذا الأمر بـ: اعتلال الغاما غلوبولينات أحادي النسيلة مجهول الأهمية (MGUS) ويعرف بوجود مستويات منخفضة من البروتين M في المصل (>3 غ/دل)، دون وجود آحينات ينس جونس في البول. وجود أقل من 40% من الخلايا المصورية في النقي، وغياب فقر الدم، ارتفاع مستوى الكالسيوم، القصور الكلوي، وآفات عظمية انحلالية. MGUS أشيع من النقيوم ويزداد تواتره مع التقدم بالعمر، وهو يحدث لدى 1-2% من الناس بعد عمر 50. يعتبر MGUS غالباً حالة ما قبل الخباثة. وهؤلاء المرضى على خطورة عالية لتطوير نقيوم صريح أو تشوؤات الخلايا المصورية الخبيثة المرتبطة بالمقارنة مع عموم السكان. على العموم، فإن ترقى MGUS لتشوؤ خلايا مصورية صريح يحدث في حوالي 1% من المرضى كل سنة. تمييز المرضى الذين لديهم MGUS ثابت وغير مترق عن أولئك الذين لديهم نقيوم متعدد سوف يكون في النهاية صعباً. خطورة الترق أكبر عند المرضى الذين لديهم بروتينات M من نوع IgM أو IgA. والمرضى الذين لديهم تراكيز أولية للبروتين M تفوق 1.5 غ/دل. على الرغم من عدم وجود دليل محدد على أن مراقبة المرضى المشخص لديهم MGUS تحسن البقاء. فإنه يجب أن يخضع المرضى لتقييم سنوي. متضمناً الرحلان الكهربائي لبروتينات المصورية لاكتشاف الترق إلى نقيوم متعدد قبل ظهور أعراض أو مضاعفات صريحة.

## النقيوم العديد Multiple Myeloma

النقيوم العديد هو اضطراب خبيث يصيب الخلية المصورية ويتميز بارتشاح ورمي في نقي العظم والعظم مع وجود أضداد وحيدة النسيلة أو سلاسل خفيفة في المصل والبول ويوضع تشخيص النقيوم العديد بتحديد الزيادة في عدد الخلايا المصورية في نقي العظم (>30%). مع بروتين M مصلي غير الـ IgM يتجاوز 3.5 غ/دل لا IgG أو 2 غ/دل لا IgA أو بروتين M بولي يتجاوز 1 غ/24 ساعة. يمكن الاستمرار

الجدول 50-6. تصنيف الاضطرابات المترافقة مع إفراز أضداد وحيدة النسيلة (البروتين M)

| الاضطراب   | البروتين M  | الفعالية الضدية للبروتين M |
|--|---|----------------------------|
| تشموات الخلايا المصورية                              | $IgD < IgA < IgG$ ، سلسلة خفيفة حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها ( $\lambda < K$ ) | الفعالية الضدية للبروتين M |
| نقيوم العديد   | $IgD < IgA < IgG$ ، سلسلة خفيفة حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها ( $\lambda < K$ ) | الفعالية الضدية للبروتين M |
| التصبؤم المفرد في النقي                              | $IgD < IgA < IgG$ ، سلسلة خفيفة حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها ( $\lambda < K$ ) | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الورم المصوري خارج لنقي                              | $IgD < IgA < IgG$ ، سلسلة خفيفة حرة أو سلسلة خفيفة لوحدها ( $\lambda < K$ ) | الفعالية الضدية للبروتين M |
| داء فالدنشتروم                                       | $IgM$ ± سلسلة خفيفة حرة ( $\lambda < \lambda$ )                             | الفعالية الضدية للبروتين M |
| داء السلاسل الثقيلة                                  | سلاسل ثقيلة $\gamma$ ، $\alpha$ ، أو $\mu$ أو جزء منها                      | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الداء النقشواني ائيدئي                               | سلسلة خفيفة حرة ( $K < \lambda$ )   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| انتلال الغاما غلوبولينات أحادي النسيلة مجهول الأهمية | $IgA < IgM < IgG$ ، عادة بدون إفراز سلاسل خفيفة في البول                    | الفعالية الضدية للبروتين M |
| تشؤات بانية أخرى                                     |   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الايضاض اللمفاوي المزمن                              | بفرز البروتين M بحالات قليلة: $IgG < IgM$                                   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| لمفوما لامودجكن البانية، داء هودجكن                  | بفرز البروتين M بحالات قليلة: $IgG < IgM$                                   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| تشؤات غير متفاوتة                                    |   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الايضاض غير لمفاوية                                  |   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الايضاض النقوي المزمن                                | لا توجد نماذج ثابتة   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الكارسينوما (مثل الكولون، الثدي، المثة)              | لا توجد نماذج ثابتة   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الاضطرابات المناعية الذاتية أو التفاعلية الذاتية     |   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| داء الرصاصات الباردة                                 | $IgMK$ غالباً   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| فرط الغلوبولينات القرية المختلط                      | $IgA$ أو $IgM$  | الفعالية الضدية للبروتين M |
| متلازمة جونغرن                                       |   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| اضطرابات خمعية، اخترانية، النهاية أخرى               | $IgG$ $\lambda$   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الوذمة المخاطية الحزازية                             | $IgG$   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| داء شوشر   |   | الفعالية الضدية للبروتين M |
| تشمع الكبد، الماركوفيت                               | لا يوجد نموذج ثابت  | الفعالية الضدية للبروتين M |
| الأمراض الطفيلية، الحمض الانبيبي                     |   | الفعالية الضدية للبروتين M |

الجهازية للبروتين M أو بالتأثيرات الناجمة عن عوز مرافق في المناعة الخلطية والذي يحدث عادة في هذا المرض. أشيع عرض في النقيوم العديد هو الألم العظمي، الصورة الشعاعية للعظم كأنها نزعت بأداة ثاقبة (punched-out) وتبدي وجود آفات حالة للعظم تترافق غالباً مع نقص معمم في الكثافة العظمية وكسور إمراضية ويمكن أن تتظاهر الآفات العظمية على شكل كتلة قابلة للتمدد تترافق مع أعراض انضفاط النخاع الشوكي. ويعد فرط كلس الدم الناجم عن إصابة عظمية شديدة شائعاً وقد يسيطر على الصورة السريرية. يحدث فقر الدم في أغلبية المرضى كنتيجة للارتشاح النقوي وتثبط تكون الدم، ويحدث تشكّل أقل شيوعاً نقص في المحببات والصفائح. يكون مرضى النقيوم العديد عرضة للأخماج بسبب اضطراب إنتاج وزيادة تقويض الأضداد الطبيعية، وتحدث أخماج الطرق التنفسية العلوية بالعقديات الرئوية، العقنوديات المذهبة، ومستدميات الأنفلونزا، والكلسيلا الرئوية، بالإضافة إلى أخماج السبيل البولي بسلبيات الغرام بشكل شائع. يحدث قصور كلوي في 25٪ من الحالات. والسبب غالباً متعدد العوامل، بسبب فرط كلس الدم، فرط حمض البول، الأخماج، والتوضعات النشوانية. ومن المؤكد حدوث سمية أنبوبية

بتشخيص المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من البروتين M أو نسبة المصوريات في نقي العظم أقل من 30٪، على أنهم نقيوم بالاعتماد على وجود اشتراك المظاهر الأخرى مثل نقص الغاما غلوبولينات، الآفات العظمية الانحلالية. أو الورم المصوري. المرضى الذين ليس لديهم المظاهر السابقة، فإنه ينحصر التشخيص التفريقي بين MGUS والنقيوم، في بعض الحالات يكون التمييز بالمراقبة الدورية للمريض مع وجود دليل على ارتفاع مستويات البروتين M أو تطور أعراض سريرية مرافقة تدل على النقيوم، حوالي 20٪ من مرضى النقيوم العديد لا يوجد لديهم بروتين M محدد بالمصل، لكن لديهم سلاسل خفيفة حرة في البول (أحيات بنس جونز) والتي يمكن تحديدها في بول 24 ساعة عن طريق الرحلان الكهربائي للبول (داء السلاسل الخفيفة)، من حالات نادرة من المرضى الذين لديهم النقيوم "غير مفرز" لا يمكن اكتشاف البروتين M لديهم في البول أو المصل، ولكن يمكن تحديد مجموع الخلايا المصورية أحادية النسيلة من خلال تحديد الأضداد المقتصرة على نوع واحد من السلاسل الخفيفة عن طريق المناعيات النسيجية الكيماوية.

تتعلق التظاهرات السريرية للنقيوم العديد بالتأثيرات المباشرة للارتشاح في العظم والنقي بالخلايا المصورية الخبيثة، وبالتأثيرات

الجدول 50-7. نظام التصنيف المرحلي للتقييم

| المرحلة                        | المعيار   |
|--------------------------------|---|
| I                              | كل ما يلي<br>1 أ. حضانة < 10 غ/دل<br>2 أ. كالسيوم المصل < 12 ملغ/دل<br>3 أ. صورة طبيعية للعظام أو آفة مفردة<br>4 أ. إنتاج منخفض للبروتين M<br>5 أ. < 5 غ/دل<br>6 أ. < 15 غ/دل<br>7 أ. سلاسل خفيفة < 4 غ/دل<br>8 أ. < 24 ساعة        |
| II                             | المرحلة لا توافر I ولا II   |
| III                            | واحد أو أكثر مما يلي<br>1 أ. حضانة > 8.5 غ/دل<br>2 أ. كالسيوم المصل < 12 ملغ/دل<br>3 أ. آفات عظمية حالة متقدمة<br>4 أ. إنتاج كبير للبروتين M<br>5 أ. < 7 غ/دل<br>6 أ. < 15 غ/دل<br>7 أ. السلاسل الخفيفة < 12 غ/دل<br>8 أ. < 24 ساعة |
| تصنيف فرعي                     |   |
| A كرياتينين المصل < 2.0 ملغ/دل |   |
| B كرياتينين المصل > 2.0 ملغ/دل |   |

الداعمة. وعلى الرغم من أن مرض النقيوم غير قابل للشفاء فإن المعالجة الكيماوية الجهازية قد تزيد من مدة البقاء وتحسن بشكل كبير نوعية الحياة. يتألف العلاج المعياري من جرعات من عامل مؤكل (غالباً الـ melphalan) مع البريدنيزون. أو بدل ذلك تستخدم المعالجة الثلاثية VAD (فينكسرستين، دكسوروبسين [أدرياميسين]، دريكساميتازون) والتي هي أقل سمية على الخلايا الجذعية في نقي العظم. يستجيب أغلبية المرضى للعلاج البدئي مع تراجع الألم العظمي، فرط كلس الدم، وفقر الدم، وتناقص مستويات البروتين M. في السنوات القليلة الماضية أظهر استعمال جرعات كيماوية عالية من العوامل المؤلفة مع حقن الخلايا الجذعية المرافقة محيطياً بأنه يحسن معدل البقاء ونوعية الحياة مقارنة مع المعالجة الكيماوية بالجرعات التقليدية (المعيارية). وعلى الرغم من أن هذا الإجراء غير شاف، إلا أنه يمثل خياراً علاجياً هاماً لبعض المرضى وقد وجد أنه يترافق مع سمية مقبولة في المرضى الأكبر سناً. قد يمثل زرع النقي المغاير العلاج المحتمل الوحيد الشافي للنقيوم، ولكن ترافقه مع مراضة شديدة ومعدل وفيات عالي لدى الكبار أو لدى المرضى الذين تلقوا علاجات شديدة قبل الزرع أنقص استعماله في هذا المرض.

يعالج المرضى الذين ينكسون بعد العلاج التقليدي أو الزرع بشكل نموذجي بالـ thalidomide، وهو عامل مسبب للميوب الولادية التي حدثت في الستينات في الولايات المتحدة وولاية Kingdom. عندما استعمال هذا الدواء أثناء الحمل لضبط الفئيان. ومن ثم قادت الخصائص المضادة للأوعية الجينية antiangiogenesis لـ thalidomide إلى استعماله كعامل مضاد للسرطان، رغم أن آلية عمل الـ thalidomide في النقيوم غير واضحة، فإن ثلث المرضى الذين لديهم داء ناكس أو مستعصي تالي للزرع يستجيبون على الـ thalidomide. نادراً ما يسبب الـ thalidomide تثبيط نقوي، وله تأثيرات جانبية فريدة تتضمن، اعتلال عصبي محيطي، إمساك، وسن، وطفح. وقد تطورت مضاهات لـ thalidomide ذات فعالية أكبر وتأثيرات جانبية أقل وهي تحت الدراسة السريرية. بالإضافة إلى الـ thalidomide، فإن إعطاء جرعات عالية من الستيرويدات القشرية أو العلاجات التجريبية تشكل خيارات علاجية للمرضى الذين أخفق لديهم العلاج الكيماوي أو الزرع.

وتشكل العناية الداعمة تجاه الاختلاطات المتوقعة عنصراً هاماً في مقارنة هذا المرض. يمكن إنقاص ارتشاف العظم بالحقن المنتظم للبياميدرونات ثنائية الفوسفات، كما ينقص من الألم والكسور المرضية. قد تحتاج الآفات العظمية ولا سيما في العظام الحاملة للوزن إلى تشيع ملطف للتحكم بالألم ومنع الكسور المرضية. قد تقود آفات الفقرات إلى انضغاط الحبل الشوكي وبالتالي ازدياد ألم الظهر مع حدوث أعراض عصبية، ووجود أي أعراض تقترح حدوث انضغاط حبل شوكي يستوجب تقييماً فورياً باستخدام الرنين المغناطيسي للعمود الفقري، مع إجراء تشيع موضعي للمنطقة المصابة إذا استوجبت الضرورة. من المهم تجنب السموم الكلوية، بما في ذلك حقن الصبغة وريدياً لتجنب حدوث قصور كلوي. يمكن تحسين القصور الكلوي الحاد الناتج عن توضع السلاسل الخفيفة بفصادة المصورة من خلال إحداث نقص حاد في الحمل البروتيني. ويجب أن يتلقى كل المرضى لقاحاً للمكورات الرئوية ومستدميات الانفلونزا، كما أن الحقن الوريدي

نتيجة لإفراز السلاسل الخفيفة. ويمكن للبروتينات M أن تسبب تأثيرات متنوعة بسبب خواصها الفيزيوكيماوية، وتتضمن هذه التأثيرات حدوث فرط الفلوبولينات القرية، فرط لزوجة الدم، داء نشواني، اضطرابات بالتخثر تنتج عن التفاعل بين البروتين M من جهة والصفيفحات أو عوامل التخثر من جهة ثانية.

التصنيف المرحلي ثلاثي الصفوف للنقيوم هو نظام وظيفي مرتبط مع مدة البقاء (جدول 50-7). وعلى عكس أنظمة التصنيف التشريحي المستخدمة في اللمفومات والأورام الصلبة فإن تصنيف النقيوم يعتمد على فحوص سريرية (تصوير العظم الشعاعي)، وفحوص مخبرية (الحضاب، كالسيوم المصل، مستويات البروتين M في المصل أو البول، وكرياتينين المصل) والتي ترتبط مع مقدار التحميل الورمي. تتضمن العوامل التي تدل على سوء الإنذار، مرحلة متقدمة، خلال وظيفة الكلية، ارتفاع مستويات LDH، ارتفاع مستويات  $\beta_2$  ميكروغلوبولين والأخير هو العامل الوحيد الذي يسمح بالتنبؤ بالبقاء.

تراجع الأغلبية العظمى من المرضى بمرحلة متقدمة عرضية ويحتاجون للعلاج. في حين أن 10٪ يأتون بالمرحلة I مع سير مخاتل، وهؤلاء لا يحتاجون معالجة فورية وتتم مراقبتهم بالمعايير الدورية لكمية البروتين M. من أجل المرضى الذين لديهم أورام مصورية مفردة عظمية أو خارج نقوية، فإن المعالجة الشعاعية الموضعية تستطيع أن تحدث هدأت طويلة الأمد وهي بالتالي المعالجة المختارة. وبالنسبة للمرضى الذين لديهم مرحلة عرضية متقدمة (II و III) فإنهم يحتاجون معالجة كيماوية جهازية بالإضافة إلى انتباه خاص بالنسبة للعناية

والأنسجة المجاورة مما يؤدي إلى مجموعة من الأعراض الناجمة عن القصور في تلك الأعضاء. ومن الاختلالات الشائعة حدوث قصور قلب احتقاني، تأهب للنزف، المتلازمة النفرزية، اعتلال أعصاب محيطية. يستجيب الداء النشواني البدئي بشكل ضئيل للعلاجات المستخدمة في النقيوم. وقد سجلت نتائج مشجعة بإعطاء معالجة كيميائية بجرعات عالية مع زرع الخلايا الجذعية الذاتي. خصوصاً إذا عولج المريض في الفترة قبل ظهور خلل نهائي مهم في وظيفة الأعضاء مثل اعتلال العضلة القلبية.

## الاضطرابات الخلقية والمكتسبة في وظيفة اللمفاويات

هناك مجموعة من الاضطرابات الخلقية التي تؤثر في وظيفة أو نضج اللمفاويات مؤدية إلى حدوث عوز مناعي. الاضطرابات المكتسبة في وظيفة اللمفاويات أكثر شيوعاً من الاضطرابات الخلقية. والجمع بال HIV هو أهم مرض يؤدي إلى عوز مناعي مكتسب وقد نوقش في الفصل 108. المرض المخموجين بال HIV هم على خطورة كبيرة لإصابتهم بال NHL. NHL الحادثة لمرضى HIV هي نسيجاً بائية الخلايا عدوانية منتشرة، متضمنة للمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة. ولمفوما بوركيت تترافق كثيراً مع EBV، وهي غالباً في مرحلة متقدمة (المرحلة III أو IV)، مع ظهور مواقع خارج عقدية. مرضى HIV المصابين بال NHL هم قابلين للشفاء بقوة بالمعالجة الكيميائية متعددة الأدوية المستخدمة في علاج أنماط ال NHL في عموم الناس. بالإضافة إلى أن معالجة الخمج بال HIV بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة عالية الفعالية قد حسنت من نتائج وإنذار المرضى المخموجين بال HIV المرافق ل NHL.

المرضى الذين يخضعون لزراعة أعضاء مغاير يحتاجون لأدوية كابطة للمناعة (سيكلوسبورين، التاكروليمس، الآزايوبرين، الستيروئيدات القشرية، الميتوتريكسات) لمنع تفاعل الطعم تجاه المضيف في حال زرع النقي أو لمنع رفض العضو في حال زرع الأعضاء الصلبة. قد تسبب هذه الأدوية ضعفاً شديداً في وظيفة الخلايا التائية مع حالة مرافقة من عوز المناعة المكتسب. ويكون متلقوا الأعضاء المزروعة عرضة لحشد من الأخمج الفيروسية والطفيلية. بالإضافة إلى أن المرضى الذين تلقوا أدوية مثبطة للمناعة قوية هم على خطورة عالية لتطوير اضطراب لمفاوي تكاثري (الاضطراب اللمفاوي التكاثري الثاني للزرع [PTLD]) الذي يستطيع أن يسلك من الناحية السريرية سلوك اللمفوما العدوانية. تتميز PTLD في الاضطراب اللمفاوي التكاثري المرافق ل EBV بوجود تعداد من الخلايا البائية متعدد الأشكال أو وحيدة الشكل والتي قد يكون أحادية النسيلة أو متعددة النسائل. يتم تدبير المرضى الذين يطورون PTLD بإنقاص جرعات الأدوية المثبطة للمناعة ما أمكن، وهذا الإجراء وحده سوف يكون له أثر في إنذار PTLD لدى نصف المرضى تقريباً. وتجنب الحاجة للمعالجة السامة للخلايا. يمكن تدبير المرضى الغير مرشحين لوقت التثبيط المناعي

للغاما غلوبولينات قد يكون مفيداً في منع الأخمج في المرضى الذين لديهم نقص شديد في غاما غلوبولينات الدم. قد يخفف استعمال ال EPO من فقر الدم وينقص الحاجة إلى نقل الدم.

## فرط الغلوبولينات المناعية لفالدنشتروم

وهي خباثة على حساب اللمفومات المشبهة بالمصوريات والتي تفرز كميات كبيرة من ال IgM. وهو اضطراب مزمن يصيب المرضى المسنين (العمر الوسطي هو 64). ويمتلك صفات مشتركة مع اللمفوما منخفضة الدرجة، النقيوم. وعلى عكس النقيوم، فإن داء فالدنشتروم يترافق مع اعتلال عقد لمفاوية وضخامة كبدية طحالية. وعلى الرغم من أن إصابة النقي تحدث دائماً، فإن الآفات الحالة للعظم وفرط كلس الدم هي من الأمور النادرة. أهم تظاهرة سريرية لداء فالدنشتروم هي متلازمة اللزوجة الناجمة عن الخواص الفيزيائية لـ IgM وعلى عكس ال IgG، يبقى ال IgM مقتصرأ بشكل أساسي على الحيز داخل الوعائي، وكلما ازدادت مستويات ال IgM، تزداد لزوجة البلازما. الأعراض الشائعة لفرط اللزوجة هي الرعاف، نزف شبكية، وذمة، تخليط ذهني، قصور قلب احتقاني. وتقريباً 10% من البروتينات M تملك خصائص الغلوبولينات القرية، ويأتي هؤلاء المرضى بأعراض فرط الغلوبولينات القرية أو متلازمة الراصات الباردة، والتي تتظاهر على شكل ازرقاق أطراف، ظاهرة رينو، وأعراض وعائية أو فقر دم انحلافي يتفاقم بالتعرض للبرد. قد يطور بعض مرضى داء فالدنشتروم اعتلال عصبي محيطي والذي قد يسبق من الناحية الزمنية ظهور التظاهرات الورمية.

إن مقارنة داء فالدنشتروم تشبه تلك الخاصة باللمفومات منخفضة الدرجة. استعمال مضاهئات النكليوزيد (2-CDA وال fludarabine) أو عامل مؤلكن لوحده أو مع البريدنيزون يكون فعالاً في إنقاص الاعتلال العقدي وضخامة الطحال والتحكم بالذروة M. ولكن هذه الإجراءات غير شافية، فصادة البلازما فعالة جداً في الإنقاص الحاد لمستويات ال IgM المصلية وغالباً ما تحتاج لها منذ البداية لعلاج فرط اللزوجة. وعلى الرغم من أن تحقيق هجوع كامل أمر نادر، فإن الذين يستجيبون للعلاج يعيشون وسطياً 4 سنوات، وبعض المرضى يعيشون أكثر من عقد.

## اضطرابات الخلايا المصورة النادرة

داء السلاسل الثقيلة هو تشو نادر على حساب اللمفاويات المشبهة بالمصوريات. يتميز بإنتاج سلاسل معينة ثقيلة من النمط  $\gamma$ ،  $\alpha$ ، و  $\mu$ . تتنوع التظاهرات السريرية بحسب نوع السلاسل الثقيلة المفرزة. يترافق داء السلاسل الثقيلة من النمط  $\gamma$  مع اعتلال عقد لمفاوية، إصابة حلقة فالداير، وذمة حنك، أعراض بنوية داء السلاسل الثقيلة  $\alpha$  والذي يعرف أيضاً بلمفوما البحر المتوسط يتميز بارتشاح لمفاوي ضمن الأمعاء الدقيقة مع حدوث إسهال وسوء امتصاص. يترافق داء السلاسل الثقيلة ميو مع CLL الداء النشواني البدئي هو مرض جهازى يتميز بتوضع سلاسل الغلوبولينات المناعية الخفيفة في الأعضاء

بسبب رفض الطعم المخالف، أو الذين لا يستجيبون لهذا الإجراء بالـ rituximab وحده أو بإشراكه مع المعالجة الكيميائية.

### الاضطرابات الخمجية

تلعب اللمفاويات دوراً أساسياً في الاستجابة التلاؤمية تجاه الأخماج. وقد تتظاهر هذه الاستجابة سريراً بزيادة في اللمفاويات في الدم المحيطي (فرط اللمفاويات التفاعلي. مع ضخامة عقد لمفاوية. وفرط اللمفاويات التفاعلي هو دائماً عديد النسيلة وعادة ما تكون هناك سيطرة للتأثيرات. ومن السهل تمييزها عن التشوهات البائية وحيدة النسيلة. تترافق بعض الأخماج بشكل نموذجي مع فرط اللمفاويات

(مثل: داء وحيدات النوى الخمجي المرافق لـ EBV، CMV، داء المقوسات لدى أسوياء المناعة. التهاب الكبد الفيروسي). تعد ضخامة العقد اللمفاوية سواء كانت موضعية/منطقية أو معممة من التظاهرات الشائعة للأخماج (انظر اللوحة 50-1). قد يكون تضخم العقد اللمفاوية مفاجئاً ومتوافقاً بألم. وفي معظم الحالات تكون الضخامة العقدية تفاعلية ولا يمكن زرع العضية المسؤولة عن العقدة. وفي حالات أخرى (مثل التدرن، مرض فطري)، يمكن تحديد العضية المسؤولة بالزرع أو بالملونات المناسبة لنسيج العقدة اللمفية. وتؤكد خزعة العقد بشكل عام الطبيعة غير التنشوية للحدثة الخمجية، حيث تظهر بنية طبيعية للعقدة وللخلايا مع غياب المجموعات وحيدة النسيلة من الخلايا اللمفاوية.

### أفق مسبق تقبلية

- إن ورود الأضداد وحيدة النسيلة الوهمية chimeric البشرية الموجهة إلى CD20 قد غير من معالجة بعض اللمفومات، والأضداد للمستضدات الخلوية السطحية الأخرى المتضمنة الأضداد الموسومة بالأشعة. هي قيد التطوير.
- من أجل النقيوم المتعدد، هناك أدوية عديدة قيد التطوير حالياً أظهرت فعالية كافية للمرضى المسعفين، متضمنة thalidomide analogues و مثبط الـ ps-341 proteasome.
- من أجل الزرع المخالف، إن إنقاص شدة شروط التكيف قد حسن من العلامات العلاجية لهذا الإجراء كعلاج شاف مرضى اللمفوما والنقيوم المتعدد.

- من المحتمل أن يأتي التقدم الكبير في فهم أدواء التكاثر اللمفاوي من الدراسات الجزيئية مثل تحليل DNA المستخدم لإيجاد خصائص تعبير المورثة في الخلايا الخبيثة. مثل هذا التحليل سوف يساعد في تخطيط أدق لأدواء التكاثر اللمفاوي سيساعد في تحديد الإنذار والاستجابة للمعالجة. مثل هذه المعطيات متاحة الآن في الشكل المحدود من اللمفوما بائية الخلايا الكبيرة المنتشرة و CLL. إن فهم خصائص تعبير المورثة الفريد لداء معين سوف يزود بأهداف إضافية للعلامات المعتمدة على الدواء وعلى المناعة.



## الإرقاء الطبيعي

لمنع التخثر فكلهما يؤثر على الخلايا العظمية المساء لتحريض التوسع الوعائي وبذلك فهما يزيدان الجريان الدموي ويقللان من التماس الصفيحي مع الجدار الوعائي. وفي نفس الوقت فإن البروستاسيكلين وأوكسيد الأزوت يفرزان إلى المجرى الدموي حيث يعززان توليد (AMPC) ضمن الصفيحات وبذلك يثبطان التفعيل الصفيحي والتجمع الصفيحي.

على أية حال فإنه عندما تتخرب الخلايا البطانية أو تتفعل فإن التوازن بين الوظائف التخثرية ينزاح فوراً ليميل نحو وضع قبيل تخثري. يتوسط هذه الوظيفة الخلايا البطانية نفسها واللحمة تحت البطانية والتي تعرى وتكشف بعد الأذية الوعائية، تعبر الخلايا البطانية المفعلة من خلال سطحها بتشكيل جزيئات الالتصاق التي تتضمن (P-selectin, E-selectin) بيتا 1- انتغرين، بيتا 2- انتغرين، جزيه الالتصاق الصفيحي البطاني، 1. .. وعامل فون ويلبراند (انظر الجدول 51-1). تتوضع هذه البروتينات على سطح الخلايا البطانية وتحرض الالتصاق الصفيحي وتتوسط هجرة الكريات البيض إلى النسيج. قد تربط اللحم المكشوفة عامل فون ويلبراند (الشكل 51-1) وتحتوي أصنافاً أخرى لاحقة طليعة للخثرة وتتضمن: Thrombospondin و fibronectin و collagen. هذه الوظيفة الثنائية لهذه البروتينات (كمفعلة للصفيحات وكجزيئات رابطة من أجل احتجاز الصفيحات وخاصة تلك التي يمتلكها الكولاجين الذي هو مشابه صفيحي قوي تسبب إيجار الصفيحات على إفراز الحبيبات الكثيفة وكذلك تسبب تعبیر هذه الصفيحات الذي يتضمن تكوين جزيئات رابطة مثل البروتين السكري IIb/IIIa (GPIIb, IIIa). انظر فيما بعد). إن أذية الخلايا البطانية تكشف عن وسيط هام آخر في طليعة التخثر ألا وهو العامل النسيجي (TF) الذي يعبر عنه بشكل أساسي بواسطة الخلايا العظمية المساء تحت البطانية وصانعات الليف. وكما هو ملخص في الشكل 51-2.

يظهر بأن البادئ الأساسي لجهاز التخثر الذواب والذي ينتج عنه تشكل خثرة ليفية نهائية هو العامل النسيجي. هذه الخصائص المهيئة للتخثر التي تمتلكها الخلايا البطانية EC واللحمة تحت البطانية تتضمن سد الثغرة الناجمة عن الأذية البطانية السليمة المحيطة بالأذية خصائص مضادة للتخثر (الجدول 51-1). بحيث تمنع امتداد الخثرة الدموية إلى ما بعد منطقة الأذية فتقي بذلك من تخثر كامل الوعاء. يمكن ان تكون الوظائف المضادة للتخثر هذه متصلة كما لوحظ سابقاً مع البروستاسيكلين وأوكسيد الأزوت في الحالة الطبيعية أو يمكن أن تنشأ من الأذية الوعائية وشلل التخثر نفسه. إن الترومبين المكون مكان الأذية البطانية أو التخثر ينتشر ويرتبط مع الخلايا البطانية الطبيعية حيث يرتبط مع الترومبوموديولين السطحي. وعندما يرتبط معه يعمل الترومبين كبادئ للجهاز المضاد للتخثر أكثر من كونه عامل ذواب أولي مهية للتخثر. ومن ثم يحول المعقد ترومبين ترومبوموديولين البروتين C إلى شكله المفعّل (APC) والذي يثبط بارتباطه مع ممتمة الأنظيمي. البروتين S. العوامل: الثامن المفعّل والخامس المفعّل

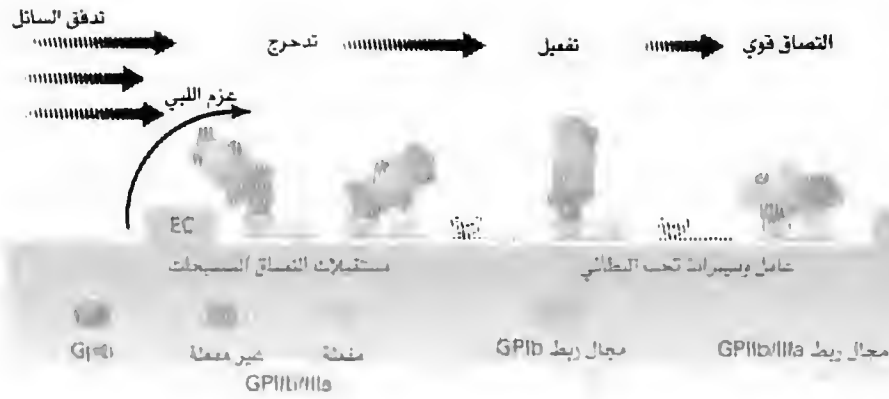
الإنزيم الإرقاء الطبيعي توازن فيزيولوجياً بين طلائع التخثر والعوامل المضادة للتخثر بما يحافظ على جريان السائل الدموي وسلامة البنى الوعائية. إن الأذية الوعائية تؤدي إلى بدء عملية التخثر بهدف إنتاج سدادة ليفية صفيحية موضوعة لمنع فقدان الدم يلي ذلك عدة آليات تقود إلى احتواء هذه الخثرة. التام الجرح. انحلال الخثرة. ثم إعادة توليد النسيج وتشكيلها. تحصل كل هذه الأعمال في الأشخاص الأصحاء في استمرارية ونمط متوازن بحيث يتم احتواء النزيف مع بقاء الأوعية مفتوحة لإيصال جريان دموي كاف مناسب للعضو المرافق وعندما تتعطل واحد أو عدة آليات من تلك بسبب ما كخلل مورثي أو اضطراب مكتسب فإن الإرقاء 'نشأ سينتج عنه إما مضاعفات نزفية أو صمات خثرية.

إن الجريان الدموي في الجهاز الوريدي والشريان متباين ويهيئ بالتالي احتياجات مختلفة من الجهاز التخثري. ففي حل وجود أذية صغيرة نسبياً في الشرايين المتعرضة للضغط يمكن أن يحدث وبشكل سريع فقدان كبير للدم. لذلك فإن الاستجابة التخثرية في هذه الشرايين يجب أن تكون قادرة على احتجاز هذا النزيف بسرعة. الصفيحات لها دور أساسي وحيوي في هذه الاستجابة فهي تحتوي هذا النزيف بسرعة ومن ثم تضيق سطحاً فعالاً لتوضع وتسريع تشكل الليفيين والذي من شأنه أن يحدث لإرقاء لاحقاً. أما في الدوران الوريدي فيحدث العكس إذ أن معدلات جريان الدم الضعيفة هنا ينتج عنها نزيف خفيف مما يجعل للصفيحات هنا أهمية أقل وتصبح العملية الأهم في التحكم بتوازن الإرقاء الوريدي هي نسبة تشكل أو توليد الترومبين. هذه الاختلافات تحظى باهتمام بالغ على صعيد المواد المضادة للتخثر المستعملة ضمن هذه الإعدادات والتي منها العامل المضاد للصفيحات مثل الأسبرين لمنع حصول خثرة شريانية إكليلية والتدخلات المعتمدة على مضادات الترومبين مثل الهيبارين والوارفارين من أجل الوقاية من التهاب وريد خثري عميق.

يناقش هذا الفصل ويفصل بشكل مختصر فيزيولوجياً الإرقاء الوعائي. متضمناً التوازن الطبيعي بين الوظيفة المعتادة للتخثر والوظيفة المهيئة للتخثر للجدران الوعائية الدموية وكذلك فيزيولوجياً الصفيحات والتفاعلات المتداخلة للمستقبلات الرابطة الهامة والحيوية في الإرقاء وكذلك العمليات والآليات عالية التعقيد والدقة والتي تتضمن شلال التخثر.

### فيزيولوجياً الجدار الوعائي

تعمل الخلايا البطانية الوعائية (Ecs) كعاجز يحتوي الدم ويمنعه من التماس مع المحتويات تحت البطانية ذات القدرة الكبيرة على توليد الخثار. بالإضافة إلى ذلك، فإن للتماس الطبيعي مع الخلايا البطانية وظائف قوية مضادة للتخثر بالإضافة إلى أنها تفرز البروستاسيكلين وأوكسيد الأزوت وأنظيم (ADP ase) ومفعّل البلازمينوجين (انظر الجدول 51-1). البروستاسيكلين وأوكسيد الأزوت لدهما آلية مزدوجة



**الشكل 51-1.** إن تفاعلات الالتصاق تنتج اتصالاً صفيحياً ثابتاً مع العامل فوق ويلبيراند تحت البطاني (vWF) وإن الارتباط البدني بين البروتين السكري Ib وربطه في العامل فوق ويلبيراند سريع ولكنه ذو نصف عمر قصير. والنتيجة هي حركة متدحرجة من عزم التدوير الناجم عن الدم الجاري. تنتج التفاعلات المتبادلة بين البروتين السكري Ib والعامل (vWF) إشارات عبر غشائية تفعل الصفائح وتحول البروتين السكري IIb/IIIa إلى شكل يمكنه الارتباط مع الأرجنين - غليسين أسباراتات (RGD) التابعة له على العامل (VWF). وهذا الالتصاق الثانوي تقريباً غير عكوس ويقوم بإرساء الصفائح على تحت البطانة المكشوفة بالأذية (EC) الخلية البطانية.

### فيزيولوجيا الصفائح

تعمل الصفائح كمنصة ذات قاعدة خلوية من أجل الإرقاء إذ تتواسط مستقبلات الغشاء الصفيحي عملية التخثر الأولي وتسمح للصفائح أن ترتبط مباشرة مع البطانة وتحت البطانة في مواقع التآذي. ويسبب هذا الالتصاق الصفيحي إشارات عبر غشائية من خلال المستقبلات السطحية فيحرض على التفعيل الصفيحي ويعمل كوظيفة مهيئة للتخثر من خلال: تغيير موضع المستقبلات على سطح الغشاء، تغيير بنية المستقبل وتحرير المحتويات الحبيبية، وكشف الفوسفوليبيدات الغشائية عندئذ يخدم السطح الصفيحي المهيئ للتخثر كمنصة لتجمع آلة الشلال التخثري وتكوين الترومبين الذي يعمل على: 1. التلقيم الرجاعي للصفائح والشلال التخثري لتضخيم الاستجابة المهيئة للتخثر. 2. إنتاج ليفيرين ليقدم بشكل ثانوي تخثراً أطول أمداً. أخيراً تساعد الصفائح على تثبيت وتوحيد الخثرة وحمايتها من التحلل الفبريني بواسطة مساهمة العامل الثالث عشر وكذلك الصفيحي الرابع على الترتيب في بيئة التخثر (الجدول 51-2).

الصفائح الجائلة في الدوران هي خلايا غير منواة يتراوح قطرها بين 2-4 ميكرومتر وحجمها بين (6-11 فمتولتر). تشتق الصفائح من سيتوبلازما خلية الميفاكاريوسيت بعد زمن نضج يصل إلى أربعة أيام. وبعد أن تتحرر في الدوران تبقى حية لـ 7-10 أيام ثم تزول من الدوران بسبب الشيخوخة والصيانة الطبيعية لسلامة بنية الأوعية. ومن أجل الأخير. تكون حوالي (7100 صفيحة/ميكروليتر) محتاجة في كل يوم في حال كانت البنى الوعائية سليمة ولم تتفتح كما يحدث أثناء الجراحة ولم تكن هناك شدات إضافية تسبب استهلاكاً إضافياً بالصفائح كما يحدث في الخمج على سبيل المثال. إن تعداد الصفائح الطبيعي يتراوح بين 50.000 و450.000/ميكروليتر ومع تعداد صفائح بهذا المجال ووظيفة صفيحية طبيعية فإن زمن النزف الطبيعي والذي يقيس الوظيفة الصفيحية يكون أقل من 8 دقائق.

الجدول 51-1. الخصائص التخثرية للخلايا البطانية

| المهيئة للتخثر        | القضادة للتخثر           |
|-----------------------|--------------------------|
| الكولاجين             | التوسع الوعائي           |
| العامل VIII           | ADP ase                  |
| الفبرينوجين           | كبريتات الهيبارين        |
| انتيفرنس integrins    | أوكسيد الأزوت            |
| جزئي الارتباط الصفيحي | البروستاسيكلين           |
| البطاني I             | الترومبوموديولين         |
| سكتن (PE)             | مثبط طريق العامل النسيجي |
| عامل فون ويلبراند     | مثبط طريق العامل النسيجي |
| التقلص الوعائي        | مثبط طريق العامل النسيجي |

(Vα, VIIIa) ليمارس بذلك تنظيماً تثبيطياً لتكوين المزيد من الترومبين (الشكل 51-3). بالإضافة إلى ذلك فإن الإفراز المعتاد المفضل البلازمينوجين النسيجي من قبل الخلايا البطانية (t-PA) والذي هو البادئ الأولي لتحلل الليفين، يحول البلازمينوجين إلى البلاسمين (الانزيم المفضل) الذي يحلل الخثرات الفبرينية المتشكلة. إن اكتشاف أن (t-PA) يجب أن يرتبط مباشرة مع الخثرة ليعبر عن فعاليته بشكل كامل يساعد في تحديد الاستجابة المحللة للفبرين في مناطق تشكل الخثرة تفرز الخلايا البطانية أيضاً (ADP ase) الذي يحلل ADP المتحرر من قبل الصفائح مما ينتج عنه تثبيط التفعيل الصفيحي الإضافي وتجنيد صفائح عديدة وبذلك يتحدد امتداد الخثرة. وأكثر من ذلك، فإن الخلايا البطانية تحرر مثبط طريق العامل النسيجي (TEPI) والذي هو مثبط فعال للطريق الخارجي المهيئ للتخثر وبدرجة أقل للعامل العاشر الفعال (Xa)، (TEPI) يشكل معقدات مع العامل العاشر المفضل وكذلك العامل TF لتثبيط فعالتهما وتثبيط تشكل الترومبين. إن التوازن بين الوظيفة المهيئة للتخثر والوظيفة المثبطة للتخثر الوعائيتين تنظم وتحدد مكانياً فعالية الصفائح والعوامل المخثرة الذوابة.



**الشكل 51-2.** خلال التخثر: السيليلين الداخلي والخارجي مقاربان نحو طريق قبيل تخثري مشترك ينتج منه تشكل الترومبين وتشكيل الخثرة الليلية. إن إمكانية الترومبين لتضخيم تشكيله الذاتي بواسطة التلقيم الراجع الإيجابي على العامل المحرض على التخثر والمشحور بواسطة الخطوط المنقطعة. (HMWK): طليعة الكينين ذات الوزن الجزيئي العالي (كينوجين). (PK): طليعة الكالكيرين. (TF): العامل النسيجي.

الحادث عن سوء الوظيفة الصفيفية التي تعمل على التصاق الصفيفات مع جدران الأوعية في حال كان تعددا الصفيفات أقل من 100.000/ميكروليتر.

إن التفاعل المتبادل بين الصفيفات والجدار الوعائي يفهم بوضوح أفضل ما يمكن في السرعات العالية للجريان الدموي في الدوران الشرياني. إن العلاقة بين البنية الوعائية والدم الجاري (كما هو موضح في الجانب الأيسر في الشكل (51-1)، تحدث صفائح متوازية من الدم المتحرك بسرعات مختلفة فالدم الأقرب إلى الجدار الوعائي يتحرك ببطء أشد من ذلك الذي في مركز الوعاء.



**الشكل 51-3.** السبيل الداخلي المضاد للتخثر. يتم تثبيط تفعيل التخثر بواسطة مضاد الترومبين الثالث (ATIII) وتثبيط يثبط العامل العاشر Xa والترومبين وبواسطة تثبيط طريق العامل النسيجي TF PI وحاصر العامل العاشر المفعّل والمركب TF-VIIa. TF-APC الذي يتحد مع البروتين S (PS) ليقسم ويثبط العوامل (VIIIa, IVa). خثرة الفيبرين متحدة مع مفعّل البلاسينوجين النسيجي تحرض على تشكل البلاسيد. وعندها يقوم البلاسيد بتحليل وتفكيك خثرة الفيبرين المتشكلة إلى ببتيدات فيبرينية منحلة.

#### الجدول 51-2، الخصائص الصفيفية الهيئية للتخثر

التفاعلات وبيئة مستقبل المحفزة على الالتصاق  
البروتين السكري (GPIIb/IX) مع العامل فون ويليراند البروتين السكري (GPIIb/IIIa) مع الفيبرينوجين وأنتروتن السكري (GPIIb/IIIa) مع العامل فون ويليراند.  
البروتين السكري (GPIIb/IIIa) مع الكولاجين P-selectin مع البروتين السكري 1- الرابع.  
التفاعلات رابط مستقبل المتوسطة بالتضخيم  
GPV مع الترومبين.  
GPV مع الكولاجين.  
البروتينات الحبيبية α- المضرة  
الجزيئات الرابطة (فيبرينوجين، فيبرونكتين، ترومبوسيتدين، فيرونكتين، وعامل فون ويليراند).  
الأنظمة (α2-anti plasmin، العوامل V، VIII، XI) مضادات الهيبارين (العامل الصفيفي الرابع).  
مشابهات الحبيبات الكثيفة المضرة  
ADP، سيروتونين.  
عامل المصوري XIII المضر  
المكونات العشائية.  
تشكيل الترومبوسكان A2، تعبير الفوسفاتيديل سيرين.

GP بروتين سكري (GPIIb/IIIa/α2-B3) - CD4 - GPIIb/IX - CD42 - CD29  
CD162 - P-Selectin GP Ligands - CD62P - P-Selectin - GPIIb/IIIa

يبقى زمن النزف عادة طبيعياً دون أن يتناول في حال نقص الخلايا الخثرية لوحدها إلا بعد أن يصل تعداد الصفيفات إلى أقل من 100000/ميكروليتر. وعلى أي حال فإن زمن النزف لا يعود بإمكانه التفريق بين النزف الحاصل نتيجة نقص الخلايا الخثرية وبين ذلك

في معدلات قوة الارتباط الأكثر اعتدالاً يدعم الارتباط (GPIb-VWF) بواسطة ارتباط الصفائح مع الكولاجين تحت البطاني. وهذه الخاصية الالتصاقية التي تمكن من احتجاز الصفائح بربطها مع (GPIIb/IIIa). انظر الجدول 51-2). وبذلك فإن العامل فون ويلبراند والكولاجين تحت البطانيين يعملان بانسجام وتوافق لإطلاق التصاق الصفائح مع سيطرة عامل الكولاجين هو الوحيد في كونه تستطيع إرساء الصفائح في موقع واحد بالارتباط مع البروتين السكري (GPIIb/IIIa) وأيضاً في كونه يستطيع تفعيل الصفائح في موقع آخر بالارتباط مع البروتين السطحي الصفحي (GPVI). إن الغياب الخلقي لأي من مستقبلات الالتصاق الصفحي (GPIIb/IIIa) أو (GPVI) ينجم عنه خلل تخثري كبير وهام قابل للإصلاح والشفاء بنقل الصفائح فقط. وبشكل مشابه فإن نقص عامل ويلبراند (VWF)، خصوصاً الأشكال عديدة القطع الضخمة يمكن أن يهبط للنزف. إذاً حالما ترتبط طبقة من الصفائح إلى موقع النزف فإن عامل فون ويلبراند يرتبط مع (GP Ib) الموجود على الطبقة الصفحية الأكثر سطحية مما يخدم في استدعاء المزيد من الصفائح من الدم الجاري إلى السداة الصفحية النامية. تقع الصفائح المرتبطة عندئذ تحت وطأة سلسلة من العمليات المعتمدة على بعضها البعض والتي يشار إليها مما يسمى (التفعيل)، يملك التفعيل الصفحي خمس تأثيرات أساسية كبرى: (1) تحريري موضعي للروابط الأساسية في تثبيت اللحمة الصفحية. الصفحية. (2) استمرار استدعاء المزيد من الصفائح. (3) تقبض وعائي للشرابين الصغيرة لإبطاء النزيف. (4) تحديد وتوضع وتسريع عملية تشكيل الفيبرين المرافق للصفائح. (5) حماية الخثرة من التحلل الفيبريني. إن أسس السداة الصفحية وهي اللحمة: صفائح. روابط. صفائح مع الفيبرينوجين وعامل فون ويلبراند تخدم كلها كجسور ارتباط.

(الشكل 51-4). فكلما العاملين الفيبرينوجين وفون ويلبراند مخزنان في الحويصلات  $\alpha$  ضمن الصفائح غير المفعلة وهي تتحرر عند حدوث عملية التفعيل وكلاهما يمكن أن يرتبط مع مستقبل البروتين السكري (GPIIb/IIIa) على سطح كل من صفيحتين وتربطهما معاً. وكما ذكر سابقاً فإن البروتين السكري الصفحي (GPIIb/IIIa) يعاني من تغير بنيوي معتمد على الكالسيوم يسمح له بالارتباط مع الموقع الذي يحتوي على حموض أمينية بالترتيب. أرجنين غليسين أسبارتات (RG1) الموجودة سواء على العامل فون ويلبراند أو مولد الفيبرين. إن كل جزيء فيبرينوجين يمتلك موقعي (RGD) على نهاياته القطبية. وكذلك فإن الأشكال عديدة القطع والأكثر من العامل فون ويلبراند لديها عدة مواقع (RGD). وإن كل هذه المواقع قابلة للارتباط مع البروتين السكري (GPIIb/IIIa) المعتمد بنيوياً وكذلك خلف لحمة الصفيحة. ربيطة الصفيحة. إن الـ GPIIb/IIIa هو البروتين السكري الأكثر وفرة على سطح الصفائح إذ يوجد تقريباً 50000 نسخة منه على سطح الصفائح غير المفعلة. إضافة على مستقبلات (GPIIb/IIIa)، إضافية في السيوبلازما. القابلة للانتقال على السطح عقب التفعيل. إذاً يتم استدعاء الصفائح أيضاً وعندها تدخل في تسليخ أو لصق السداة الصفحية بواسطة مشادات موضعية (كولاجين، أدريالين، ترومبين). وبوساطة تحرير الصفائح للمشادات agonists إلى الفضاء الصفحي المحلي. وكما لوحظ سابقاً، فإن كلا الكولاجين والترومبين يتفاعلان مع مستقبلاتهما الخاصة على الصفائح ليقومان بتفعيل الصفائح بشكل قوي. بالرغم من أن الأدرينالين ولوحده ليس مشاداً صفيحياً قوياً، فإن تفعيل المستقبل الصفحي ذو الفعل الأدرينجي ألفا يجعل الصفائح عرضة للتفعيل المتزامن حتى من قبل المشادات الضعيفة نسبياً مثل ADP وإن المركبات المفعلة المتحررة مباشرة من الصفائح تتضمن الترمبوكسان A2 والذي يتشكل في السيوبلازما بعد انقسام حمض الأراشيدونيك بواسطة سبيل السيكلوأوكسجيناز ومن ثم يتحرر إلى بيئة الخثرة.

إن مقدار هذا التوتر الارتباطي يتناسب عكساً مع قطر الوعاء بمستويات حددت تغيراتها بين 500/ثا<sup>1</sup> في الشرايين الكبرى إلى 5000/ثا<sup>1</sup> في الشريانات الصغرى فمقدار التوتر الارتباطي عند سطح الصفيحة التقلبية العصيدية عندما يكون هناك تضيق معتدل فيها يصل إلى 50٪ من قطر الوعاء يتراوح بين (3000-10000/ثا<sup>1</sup>) مع قوة ارتباط متعاطمة في التضيقات الأشد سريراً. إن سرعة جريان الدم العالية في الشرايين تعاكس الميلان نحو تشكيل خثرة عن طريق ما يلي: (1) تحديد الوقت المسموح للتفاعلات المهيئة للتخثر لكي تحصل. (2) إحداث اضطراب بالخلايا والبروتينات الغير ملتصقة بقوة مع الجدار الوعائي. على أي حال عندما يتأذى الجدار الوعائي ويحصل النزف فإن الصفائح تستطيع بسرعة وبشكل حاسم أن تستجيب للنقص الحاصل في تكامل البطانة بينما تقاوم في نفس الوقت ميلانها للسقوط في الجريان الدموي وانجرافها به.

واحد من القوى الداعمة للجهازية الصفحية للالتصاق مع الجدار الشرياني هي التوزع أو التفرق الشعاعي، فالخلايا الكبيرة والكريات البيض والحمرة تميل لتجتمع في مركز الوعاء حيث تكون قوة الارتباط أضعف ما يكون. وهذه العملية تدفع الصفائح الأصغر بشكل فعال نحو الجدار الوعائي وتوضعها بشكل مثالي لتستجيب لمتطلبات الإرقاء هذا الجريان المعتمد على الحجم يمكنه أيضاً أن يفسر القدرة (المتناقضة ظاهرياً) التي يملكها نقل الكريات الحمر في إبطاء أو إيقاف النزيف ببساطة بتصحيح فقر الدم الشديد. هذا الأثر يوضح أيضاً أهمية الصفائح في التخثر الشرياني، فالتناقص في التعداد الصفحي أو الوظيفة يمكن أن يترافق مع نزف شريانية كارثية. وعلى العكس فإن قوى الترابط الأقل الحاصلة في الدوران الوريدي تسمح بحركة خلوية أكثر عشوائية وبالتالي وقت أكبر لحصول التفاعلات التخثرية مما يجعل الحد الأدنى من التعداد الصفحي وجودة الوظيفة الصفحية وبالتالي أقل احتياجاً. في حال كان الجريان الدموي ذو سرعة كبيرة في منطقة نزف شرياني فإنه يتوجب على الصفائح أن تتفعل وتلتصق مع الوعاء المتأذى في الحال تقريباً أي بأسرع ما يمكن. توجد في الطبقة تحت البطانة جزيثان لهما أهمية كبيرة وحيوية في هذه العملية وهما:

العامل فون ويلبراند والكولاجين. إن التحكم بالنزيف في الأوعية التي فيها قوى توتر ارتباطي أكثر قوة يعتمد اعتماداً مطلقاً على وجود وظيفة العامل فون ويلبراند. العامل فون ويلبراند هو جزيء كبير يصنع بالخلايا البطانية والميفاكاريوسيت (Mega karyocytes) ويتكوثر في الدم ليصنع مجالاً من الحجم لعديد القطع هذا. إن الأشكال عديدة القطع الأضخم من العامل فون ويلبراند تفقد حركتها بالتصاقها مع تحت البطانة المكشوفة وهي ترتبط مع مستقبل الفليكوبروتين GPIb على سطح الصفيحة كاستجابة لقوى الارتباط العالية (انظر الشكل 51-1). وتكون هذه العملية سريعة جداً ولكن الارتباط الأقل ألفة الذي يجعل الصفائح تبطن حركتها ولكن ذات التصاق ضعيف مع الطبقة تحت البطانة. ثم إن الصفائح التي لن يدوم بقاؤها جائلة بالدوران وإنما عوضاً عن ذلك تتشقلب على الطبقة تحت البطانة. إضافة إلى ازدياد قوى التوتر الارتباطية الذي يحدث مترادفاً مع إنتاج الإرشادات عبر الغشائية بواسطة التفاعل بين العامل فون ويلبراند والبروتين السكري (GP Ib) المؤدي لتشكيل المعقد (GPIb-VWF) كل ذلك ينجم عنه فقدان في الشكل القرصي الطبيعي للصفيحة وكذلك ينتج تغيرات ثابتة في المستقبل الصفحي الآخر GPIIb/IIIa. إن البروتين السكري المفضل (GPIIb/IIIa) يرتبط الآن مع مولد الفيبرين أو مع عديدات قطع العامل فون ويلبراند الكبرى. عند منطقة مأخوذة من موضع ارتباط الـ GPI. إن هذا الارتباط الثانوي هو تفاعل أكثر ألفة من الرابطة (GPIb-VWF) ويؤمن ارتباطاً أكثر ثباتاً للصفائح على الطبقة تحت البطانة.

الجهاز الشبكي البطاني. أضف إلى ذلك أن مجموعة من هذه العوامل هي ذات اعتماد على الفيتامين K وهذه العوامل هي العامل II, X, IX, VII. إن العوامل المضادة للتخثر S.C أيضاً تحتاج إلى الفيتامين K في تشكيلها وهذه العوامل تتواجد بدون تحضير (أي في الحالة الطبيعية) في الدم. التعديل الذي يتلو الترجمة والذي يحدث من خلال الكاربوكسيلاز المعتمد على الفيتامين K (هذا التعديل يحدث للنهاية الأمينية التابعة لهذه البروتينات) يضيف 10-12 ثمانية من الغاما كاربوكسيلي. غلوتامات غابا (GABA). هذه الثمالات ذات أهمية رئيسية وحيوية من أجل ارتباط الكالسيوم وتحديد البنية الوظيفية ثلاثية البعد للبروتينات وارتباطها الصحيح الوجه نحو السطوح الغشائية. يحتجز الوارفارين القبط الكبدي لفيتامين K ويثبط وظيفة الكاربوكسيلاز.

إن إيمان النظر بالتجارب المخبرية يبين أن شلال التخثر يمكن تقسيمه إلى ما يسمى تقليدياً السبيل الخارجي (زمن البروترومبين [PT]) والسبيل الداخلي (زمن الترومبوبلاستين الجزئي [PTT]) ويؤدي إلى سبيل مشترك يقود إلى توليد ترومبين وفبرين (انظر الشكل 51-2). على أي حال. من المهم أن نفهم أن فيزيولوجيا التخثر هي سبيل وحيد لتفاعلات بنية معقدة. إن البادئ الرئيسي الفيزيولوجي للتخثر هو TF (العامل النسيجي)، والمعبر عنه بشكل طبيعي في الحالة العادية في الخلايا العضلية للمساء وصانعات الليف في الطبقة تحت البطانية التي يكفي تعرضها للدم بعد أذية الخلايا البطانية لتحرر هذا العامل (TF). وكذلك يظهر العامل على سطح وحيدات النوى في الدم المحيطي وفي الخلايا البطانية الجدارية بعد تعرضها للتفعيل أو للمحرض الالتهابي من مثل الأندروتوكسين. في المخبر. يتم فحص السبيل الخارجي بقياس التفاعل بين العامل الجائل VIIa والمعد TF/Thromboplastin والمضاف خارجياً وهذا القياس يطلق عليه اسم زمن البروترومبين PT. هذا الزمن PT شديد الحساسية لعوز العوامل المتضمنة في كلا السبيلين الخارجي VII (المشترك (بروترومبين X, V) وإن هذا العوز في كل هذه العوامل أحدها يترافق مع مضاعفات نزفية شديدة. ولأن ثلاثة من هذه العوامل هي ذات اعتماد على الفيتامين K من ضمنها العامل ذو نصف العمر الأقصر وهو العامل VII لذا فإن زمن البروترومبين PT هو الاختبار الأكثر حساسية للفعالية العلاجية للوارفارين/Coumadin. إن زمر البروترومبين لا يتأثر بنقصان العوامل IX, XI, XII أو VIII وإن درجة تطاول زمن البروترومبين بسبب الوارفارين تعتمد جزئياً على قوة الترومبوبلاستين المستخدم في الاختبار والذي يتغير بحسب المصنع وكذلك بحسب فعاليته الخاصة مع كل آلة تخثر (يتغير بحسب الأداة المستخدمة في الاختبار). لذا فإن المعدل الطبيعي العالمي (INR) ابتكر تعابير الاختلافات في زمن PT بين المختبرات والمحرضة بوساطة الوارفارين للسماح بتطبيق عالمي لمضادات التخثر. إن INR يعتمد على معيار الحساسية العالمي (ISI) لكل ترومبوبلاستين. وهو يحصى (يحسب) في كل مريض كما يلي: (زمن البروترومبين للمريض/ زمن البروترومبين المتوسط الشاهد).

إن المعدلات العلاجية الطبيعية INRS مع الوارفارين تتغير تبعاً لمرض معين وقد نوقشت في الفصل 53. وعلى عكس الوارفارين فإن زمن البروترومبين غير حساس للهيبارين غير المجزأ في المستويات العلاجية. يقاس زمن السبيل الداخلي أو التفعيل بالتماس أيضاً ويدعى زمن الترومبوبلاستين الجزئي (PTT). ويبدأ الاختبار بتفعيل بلازما بمركبات سلبية الشحنة مثل Kaolin. إن زمن

يعمل الترمبوكسان A2 كمشاد صفيحي وكمقبض وعائي ومن ثم يتحطم بسرعة إلى المنتج الساكن الجامد، الترمبوكسان B2. إن فعالية السيكلوأوكسجيناز (COX-1) يمكن تثبيطها بشكل غير عكوس بواسطة الأسبرين وبذلك تحصر تشكيل الترومبوكسان A2 طيلة حياة تلك الصفائح المتأثرة بالأسبرين. لقد اعتقد سابقاً أن الأسبرين يحصر تركيب البروستاغلاندينات عبر أستلة COX-1 غير عكوسة لبقيّة serine النوعية، ولكن أظهرت المعطيات الحديثة أن serine residue ليس الموقع الفعال لـ COX-1. الطريقة الأخيرة لوظيفة الأسبرين تقترح أن الأسبرين يرتبط بشكل غير عكوس مع السيرين ويسبب إعاقه للموقع الحقيقي الفعال. تصالب جزيئة التيروزين من الـ serine residue لا ترتبط مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية (NSAIDs) بالسيرين بواسطة الأستلة. بدلاً من ذلك فهي ترتبط بشكل عكوس وتتأقش على موقع catalytic tyrosine الفعال. وعلى عكس الأسبرين تعتمد تأثيرات NSAID المضادة للصفائح على مستويات الدواء في البلازما.

هناك مشادات صفيحية أخرى تتحرر إلى السائل خارج الخلوي التحام الحويصلات الكثيفة والحويصلات ألفا مع الغشاء الصفيحي ذو الأفتية، والنتيجة هي إطراح لمحتويات الحويصلات فالحويصلات الكثيفة تحتوي على السيروتونين الذي كما في الترومبوكسان A2 تعمل كمشاد صفيحي وكمقبض وعائي إضافة إلى مكون آخر موجود في الحويصلات الكثيفة وهو (ADP) الذي يعمل كمشاد صفيحي فقط ويشكل خاص من دون خصائص مقبضة للأوعية (انظر الجدول 51-2). إن أهمية التحفيز الذي يقوم به كل من السيروتونين والترومبوكسان A2 من أجل التقبض الوعائي لم يتوضح بشكل كامل بعد. على أية حال فإن التقبض الوعائي بانقاص قطر الوعاء يمكن أن يزيد توتر الارتباط وبالتالي يسرع الإمداد الصفيحي إلى موقع الأذية. إن أهمية إفراز محتويات الحويصلات الكثيفة في الحفاظ على الإرقاء دعم وبرهن من خلال النزف الشديد الذي يرى في النقص الخلقي للحويصلات الكثيفة (مثال ذلك متلازمة Hermansky-Pudlak) وبذلك فإن التحفيز الصفيحي يخدم في تضخيم الانصاق الصفيحي، كما نوقش مؤخراً في تحسين السطح الصفيحي ليصبح مثالياً لأجل الفعالية الفيبرينية المولدة للتخثر بواسطة التفاعلات مع الشلال التخثري.

## شلال التخثر:

يتميز شلال التخثر بتفعيل مستمر ومتوازن لعوامل التخثر واجتماع متناسق للمعقدات الأنظمية مصدوداً أو مكبوحاً بالمثبطات الدورانية الجائلة. هذه المعقدات الأنظمية تتألف من سيرين بروتياز. عوامل مساعدة، وركائز مولدات الأنظيم مجتمعة (كل هذه المعقدات الأنظمية) على سطح الغشاء الفوسفوليبيدي، يكون تشكيل هذه المعقدات في الظروف والأوضاع الطبيعية بطيء نسبياً، وكذلك فإن تثبط هذه المعقدات بالمثبطات الجائلة بالدوران يحدث توازناً لفعاليتها المكونة للخرثرة ويمنع تشكيل الخرثرة. على أية حال فإنه حالما يتعرض التخثر فإنه يسمح بحصول انفجار في تشكيل هذه العوامل المفعلة وكذلك فإن تشكيل المعقدات الأنظمية يحصل فيه تضخم سريع يقود إلى تشكيل كثيف من الترومبين.

الكبد هو المطاف الأكثر لتركيب العديد من عوامل التخثر تكون جميع مستويات عوامل التخثر متراجعة في أمراض الكبد الشديدة باستثناء العامل الثامن VIII. مما يوحي بأن العامل الثامن يصنع ليس فقط من قبل الكبد وإنما أيضاً من قبل الخلايا البطانية وخلايا

يمارس فعل تلقيم راجع تفعيل العامل VIII ليتحول إلى VIIIa الذي يرتبط مع العامل IXa المرتبط مع الغشاء الصفيفي. وكذلك بالنسبة للعامل V ليتحول إلى Va والذي يرتبط بدوره مع المستقبل الصفيفي وأيضاً العامل XI ليتحول إلى XIa.

حتى هذه النقطة، فإن معدل تشكل العامل Xa والثرومبين المتشكل بطيئة نسبياً، على أي حالة، فإنه حالما تقوم هذه الكميات الأولية من الثرومبين بتوليد كميات متزايدة ومعتبرة من العامل XIa وتمتعات العوامل (VIIIa, Va) الفعاليين على السطح الصفيفي. فإن تفعيل السبيل الداخلي الأكثر تفضيلاً بشكله الحركي يبدأ ويصبح أخيراً هو المسيطر، خاصة بعد أن يغلق العامل الصفيفي المثبط للعامل النسيجي (TF PI) الطريق الخارجي للتخثر. وبسبب التقييم الراجع المفضل للثرومبين، فإن السبيل الداخلي يتضخم بشكل كبير ومعه شلال التخثر وبذلك يزيد مقدار العامل Xa وكذلك نسبة توليد الثرومبين بشكل أسي. إن معقد التيناز للسبيل الداخلي يصنع بشكل أولي أو ابتدائي من العامل النسيجي والعوامل المحفزة (IXa, Xa). كما أن التكوين التالي لمعقد تيناز السبيل الخارجي يتم بفضل تفعيل العامل التاسع المعتمد على العامل XIa. ثم إن العامل IXa يرتبط مع متممة الخاص وهو العامل VIIIa ويرتبط أيضاً مع ركيخته المخمرة ألا وهي العامل العاشر لتضخيم أقوى وأكثر لإنتاج العامل العاشر الفعال على سطح الغشاء الصفيفي. (الشكل 51-2). إن الانفجار الحاصل في تشكيل العامل Xa والذي يقوم بعدها بتضخيم الإنتاج من معقد البروترومبين مما ينتج عنه معدل أكبر من توليد الثرومبين.

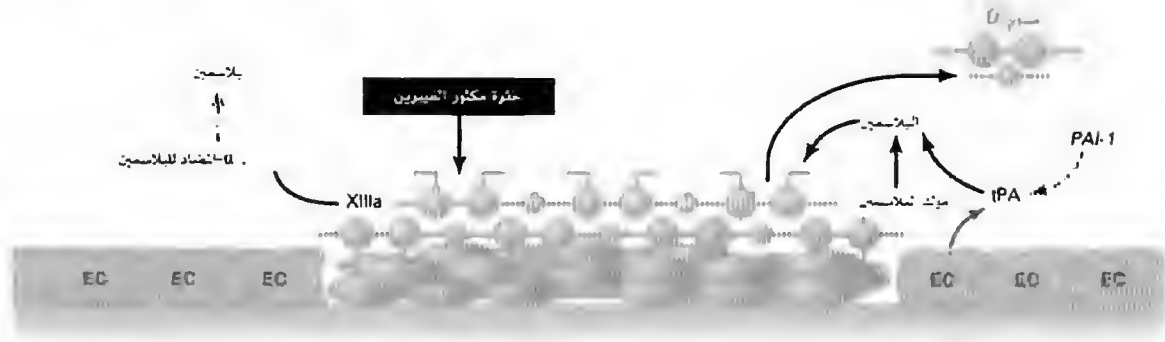
يتجزأ مولد الليفين مع التوليد السريع للثرومبين إلى قطع أحادية ليفية تتحد بسرعة لتشكل لحمة ليفية متكاملة مع السداة الصفيفية. إن العامل XIIIa هو عبارة عن أنزيم ترانس أميداز، ينتج عن فعل العامل II على العامل XIII بشكله البلازمي والمتحرر من الصفيفات. يحول هذا العامل خثرة الفبرين المنحلة إلى عديد قطع ليفي غير منحل، وكذلك فإنه يربط مضاد البلازمين ألفا (α2- anti- plasmin) مع الفبرين ليحمي الخثرة من الانحلال والتخريب بواسطة البلازمين (الشكل 51-4). تمر السداة الصفيفية أخيراً بمرحلة انكماش العلكة والتي تضيف حماية إضافية للشبكة الصفيفية اللينة من تحللها بواسطة البلازمين.

هذه الآليات المضادة للتحلل والمرتبطة بشكل كبير بتفعيل الصفيفات يمكن أن تشرح المقاومة النسبية للخثرات الغنية بالصفيفات للتحلل. وفي نفس الوقت فإن معقد التيناز ومعقد البروترومبين يشكلان على سطح الصفيفات والخلايا البطانية. فتشغل المثبطات الطبيعية للتخثر لتقلل التحلل. في الدوران السليم وعلى المحيط الخارجي للخثرة المشكلة حديثاً. فإن آليات داخلية محددة ومن ضمنها سلامة الحاجز من الخلايا البطانية، تقوم بتحديد التخثر في منطقة الأذية. تعاكس السرعة العالية لجريان الدم في الدوران الشرياني انسداد هذه الأوعية بالخثرة النامية. وكذلك الأمر بالنسبة للعوامل المضادة للصفيفات فهي أيضاً جزء من الفعالية المضادة للتخثر ومن ضمنها الخلايا البطانية السليمة حيث تحدد وتواجه امتداد السداة الصفيفية خارج منطقة الأذية وهذا يتضمن ما يلي: (1) شبكة سطحها ذو شحنة سلبية تتفاغر مع الصفيفات المشابهة لشحنتها. (2) تحرير معظم أوكسيد الأوزون  $NO_2$ ، والبروستاسيكلين يثبط التراكم الصفيفي. (3) تكوين منظم لحميرة (ADP-ase) ونشرها على السطح حيث تلغي تفعيل ADP المحرر من قبل الصفيفات وبذلك تحدد تجنيد صفيفات إضافية (انظر الجدول 51-1).

عندما تؤدي السداة الصفيفية وتراكم الفبرين المترافق إلى توقف النزيف الدموي وتقطعية أي بطانة مكشوفة، يصبح كبح شلال التخثر ذو أهمية كبيرة جداً ومصيرية.

الثرومبوبلاستين الجزئي PTT حساس لنقص عوامل السبيل الداخلي وهي طليعة الكاليكريين [PK]. مولد الكينين عالي الوزن الجزئي (HM WK). العوامل VIII, IX, XI, XII وكذلك فهو حساس لنقص عوامل السبيل المشترك وهي العوامل V, X, البروترومبين. على أي حال، فإن عوز العوامل HM WK, PK, XII لا يحدث نزهاً سريرياً. لذا فإنه من غير المألوف أن تلك البوادي الخاصة بالسبيل الداخلي مناسبة للتخثر الفيزيولوجي على الرغم من ذلك فقد اكتشفت بوساطة التجريب المخبري. وعلى النقيض من ذلك فإن عوز العامل XI كذلك وبشكل خاص العوامل IX, VIII يسبب نزهاً شديداً. إن زمن PTT حساس لوجود الهيبارين غير المجرأ ويستعمل كمشعر مراقبة سريع لفحص مستويات الهيبارين العلاجية. وعلى العكس مما كان في العلاج بالهافارين فإن مجال تفرز من PTT في العلاج بالهيبارين أكثر سعة ولكن لم يعاير مثله بشكل جيد. إن مستويات العلاج بالهيبارين غير المجرأ المقيسة بفحص فعالية مضاد العامل العاشر (anti-Xa) تتفق مع أن زمن الثرومبوبلاستين الجزئي أكثر من 1.8 إلى 2.5 مرة من زمن الثرومبوبلاستين الجزئي الأساسي الطبيعي (في الحالة الطبيعية قبل استعمال الهيبارين).

على الرغم من أن المنهج الكلاسيكي للسبيلين الداخلي والخارجي المستقلين للتخثر يعكس مثلاً أو نموذجاً منطقياً عن أهداف التجارب المجرأة في الزواج إن البادئ الفيزيولوجي لشلال التخثر هو الأذية النسيجية والمستوى المنخفض من العوامل المفعلة الدورانية. كما أن الأحداث التخثرية ترتبط مضاعف الاتجاه مع الالتهاب، فالحلايا وحيدة النواة تعبر عن دورها بإنتاج العامل النسيجي الوظيفي، والعامل العاشر (Xa) ويحفز الاستجابات الالتهابية. إن شلال التخثر في الكائن الحي يمتد بوساطة المعقدات الأنظمية التي تعمل بشكل فعال على سطوح الأغشية الفوسفوليبيدية فقط. وإن السطوح الفوسفوليبيدية الملائمة يبدو وكأنها فرود بها بشكل رئيسي من قبل الصفيفات المفعلة وال ECs. يتم توليد مستويات منخفضة من العامل VIIa من قبل الثرومبين (انظر الشكل 51-2) وكذلك بوساطة المعقد المتكون بين العامل العاشر والفوسفوليبيد (xaphospholipid) وكذلك يدعم ولكن إلى درجة أقل بوساطة المعقد الحاصل بين العامل النسيجي والعامل السابع المفعّل نفسه (TF-VIIa). إن العامل النسيجي المنتج بعد أذية الخلية البطانية يرتبط مع العامل الدوراني المفعّل السابع VIIa وهذا المعقد بين TF و VIIa يرتبط في نهاية الأمر مع الركيبتين الأنظمتين وهما العاملين (X, IX) على الغشاء الصفيفي المفضل لتشكيل معقد التيناز المعتمد على TF. بالإضافة إلى أن التزويد بسطح فوسفوليبيدي سلبي الشحنة ضرورياً لتفاعلات ال Prothrombinase, temase. فإن الصفيفات المفعلة تضيف مستقبلات خاصة بالعامل المفعلة IXa, Xa, Va. يفرز العامل V أيضاً من الحبيبات ألفا الموجودة في الصفيفات المفعلة ومع ذلك فإن التطور بالأبحاث أظهر أن معظم العامل V المفرز يتم اشتقاقه من المصورة. إن التأثير الغشائي بين عوامل التخثر بتوجهها الفراغي الأمثل مع الصفيفات المشحونة سلباً والمظهرة للفوسفاتيديل سيرين يسرع التفاعلات الأنظمية المخثرة وتحمي العوامل المفعلة من المثبطات الدورانية. وإن هذه العملية تتفاعل لتبلغ ذروتها في تسريع توليد الثرومبين. المعقد الكائن من اتحاد TF مع العامل VIIa يحول العامل X إلى شكله الفعال Xa وكذلك بالنسبة للعامل التاسع الذي يتحول إلى IXa. وخلال هذين العاملين المفعلين يرتبطان مع المستقبلات الصفيفية. بترافق مستقبل العامل الصفيفي العاشر المفعّل بشكل وثيق مع العامل الخامس المفعّل المرتبط مع الصفيفات، وكلاهما. إضافة إلى الكالسيوم الحر والفوسفاتيديل سيرين الموجود في الغشاء الصفيفي. كل هذه العوامل مجتمعة تقوم بربط البروترومبين II لتشكيل معقد الثرومبيناز وكذلك توليد الثرومبين بكميات قليلة نسبياً. هذا الثرومبين المتشكل حديثاً



الشكل 51-4. إن الحل الفيبريني المتوازن يحدد الخثرة الليفية الصفحية الليفية. إن السداة الصفحية واللحمة الليفية تنقوى بإدماج العامل XIIIa في الخثرة الليفية. إن هذا العامل يرتبط أيضاً (α2- anti-Plasmin) مع الخثرة لحمايتها من الحل الفيبريني المتواسط بالبلاسمين. في نفس الوقت فإن الخلايا البطانية الماسة المجاورة (EC) تفرز (T- PA) الذي يتهرب من (PAI-1) ويتجنبه ويقوم بتحويل البلاسينوجين المرتبط بالخثرة إلى بلاسمين حيث يقود إلى تحطيم الخثرة وتحسر الببتيدات المنحلة وثنائي القطع (D- Dimer) وبذلك فإن اكتشاف ثنائي القطع D في - الدوران يوحي بوجود نحلل فيبريني فعال.

للبروتين C المفعّل A\*P'C ويزيد فعاليته الحيوية لتقسيم العوامل VIIIa, Va بـ 20 ضعف لأجل (Va) و5 أضعاف لأجل الـ (VIIIa). إن البروتين S يعمل فقط عندما يكون جانلاً بالدوران بالحالة الحرة وليس عند تشكيله معقداً مع البروتين الرابط (C4b). وتحافظ على الدم المحيط الجاري بشكله السائل وهذا البروتين الرابط C4b يمكن أن يزداد كدرة فعل للمرحلة الحادة من الأمراض حادة التطور وبالتالي قد يزداد ربط البروتين S في الأمراض الحادة. وقد تنقص هذه العملية من مستويات البروتين الحر ويحدث بالتالي نقص نسبي في الفعالية الطبيعية المضادة للتخثر مع حالة من التأهب للخثار.

### التحلل الفيبريني المرافق للبطانة:

إن الفعالية داخل الوعائية الحالة للفين تتجم عن توازن بين مفعلات البلاسينوجين مثل (t-PA) واليوروكيناز PA (u- PA) وبين المثبطات مثل (Anti plasmin) (انظر الشكل 51-4). يحدث تنظيم التحلل الليفي على سطح البطانة. تصنع الخلايا البطانية الوعائية وتفرز مفعّل البلاسينوجين النسيجي والمثبط للبلاسينوجين (t-PA, PAI-1). بدعم تفعيل البلاسينوجين إلى بلاسمين بواسطة مفعّل البلاسينوجين النسيجي المرافق لسطح الخلايا البطانية وخصوصاً بوجود الخثرة الليفية. ويدعم أيضاً ولكن بدرجة أقل بواسطة الكميات الدورانية القليلة نسبياً من (μ-PA). يسرع البلاسمين عملية تحطم الفبرين ومكونات اللحمة في الحيز الخلوي. يوجد (PAI-1) في الدوران بتركيز أعلى نسبياً مما هو عليه لـ (t- PA) وهو يفلق ويوقف بشكل فعال أي وظيفة لـ (t- PA) الجائل بالدوران. والذي يمكن لولا ذلك أن يقود إلى تحلل ليفي جهازي في كل الجسم. يتم تثبيط البلاسمين بواسطة (Anti Plasmin α-2) ويحتمل أن يتواسط ذلك أيضاً (α2-Macroglobulin). وإضافة إلى الخلايا البطانية هناك خلايا أخرى وبالتحديد بالعات ذات دور حيوي وهام في انحلال الليفين. حيث تقوم هذه البالعات بتحطيم الخثرة الفبرينية من خلال الجسيمات الحالة البروتينية بأئية لا تتضمن البلاسمين. إذ ترتبط البالعات مع الفبرين (أو الفبرينوجين) من خلال مستقبلاتها السطحية (CD11b/CD18) حيث يتبعه إدخال المعقد إلى داخل الجسم الحال حيث يتدرك الفبرين أو الفبرينوجين.

إذا تحديد الخثرة المتشكلة يتم بعدة آليات (انظر الشكل 51-3): (1) تعديل معقد التيناز والمعدّد الكائن بين العامل النسيجي والعامل السابع (TF- VIIa) بواسطة TEPI. (2) تعديل الترومبين والعوامل XIa, Xa, IXa بواسطة مضاد الترومبين الثالث (ATIII). (3) حذف المتممات المفعلة بالترومبين وهي العامل الخامس الفعال VIIIa, Va وذلك بواسطة APC ومتممة البروتيني S. (4) حل فيبرين الخثرة المتشكل بواسطة مفعّل البلاسينوجين (T-PA). وكذلك فإن العامل (ATIII) يثبط فعالية العوامل (ترومبين, XIa, Xa, IXa). وذلك بتشكيل معقدات مع هذه البروتينات، وإن تثبيط كلا البروتينين (الترومبين العامل Xa) الذي يقوم به (ATIII) يتضخم بـ 2000 ضعف بواسطة الهيبارين غير المجزأ. تشكل الخلايا البطانية الفليكوز أمينو غليكان الداخلي وسلفات الهيبارين اللذان يترافقان مع اللحمة الخارج خلوية. وعندئذ يشكل سلفات الهيبارين معقدان مع ATIII لتضخيم عملية تعديل الترومبين المتطور موضعياً. ولأن سلفات الهيبارين يرتبط مع اللحمة خارج خلوية المترافقة مع البطانة السليمة المجاورة. فإن التضاعلات (ATIII, هيبارين) تساعد في منع الخثرة من الامتداد بعيداً عن منطقة التآذي وتفرز الخلايا البطانية وبشكل متواصل طبيعي فيها العامل (TF PI) المثبط للعامل النسيجي والذي يثبط أيضاً فعالية العامل الدوراني Xa ولكن يعمل بشكل رئيسي على تثبيط وظيفة التيناز المفعلة والمحفزة بالعامل النسيجي (TF). ويكتمل ذلك بارتباط المعقد (TFPI-Xa) مع المعقد (TF- VIIa) تثبيط فعالية هذا الأخير من خلال تشكيل ذلك المعقد الرباعي وبذلك ينفلق سبيل معقد التيناز المحرض.

يعتبر الترومبوبودولين بروتينياً سطحياً للخلايا البطانية. وإن الترومبين الذي ينجو من عملية التعديل المضادة للترومبين يرتبط مع الترومبوبودولين الموجودة على سطح الخلايا البطانية السليمة القريبة. ويعمل هذا المعقد التنظيمي على تفعيل البروتين C إلى (APC) (انظر الشكل 51-3). يقسم هذا البروتين المفعّل (APC) العوامل VIIIa, Va غير المترافقة مع الصفيفحت، وبذلك تثبط خميرة البروترومبين وكذلك تثبط معقدات تيناز السبيل الداخلي وبذلك تثبط تشكيل الترومبين. إن العامل المعتمد على الفيتامين K (وهو البروتين S) يخدم كمتعم

(انظر الشكل 51-4). يعمل البلاسمين على حل اللحمة الليفية وينتج ببتيدات ليفية منحلة وشائية القطع (D-Dimer) وكذلك فإن البلاسمين يفعل أنظيمات الميتالوبروتيناز (التي تحطم النسيج المتأذي). تهاجر الكريات البيض وصانعات الليف إلى منطقة الجرح. وتأتي الكريات البيض بتواسط السلكين (P و E) وهذه الخلايا تعمل بانسجام وتوافق مع عوامل النمو المضرة من قبل الكريات البيض والصفائح المفعلة من مثل (عامل النمو المحول  $\beta$ ) لتهيئ وتؤسس لإصلاح الأوعية وترميم النسيج.

إن الترميم النسيجي وإعادة البناء تحتاج أخيراً إلى حل الخثرة المعتمد على الفبرين إذ يعمل الأنظمة (t-PA) واليوروكيناز على خميرة البلاسمينوجين الدورانية لتوليد الأنظمة الأكثر فعالية في حل الخثرة ألا وهو: البلاسمين. بالإضافة إلى ذلك فإن مفعلات السبل الداخلي الكالكرين. العامل XIIa والعامل XIa تساعد في قلب البلاسمينوجين إلى بلاسمين. إن ارتباط البلاسمينوجين مع مستقبلات سطح الخلية يهيئ لتفعله الخاص وذلك بوضعه قريباً من (t-PA) والخثرة الليفية. وكذلك يعمل على حماية البلاسمين من التثبيط بواسطة (Anti-Plasmin  $\alpha$ -2) الجائل بالدوران وليس ذلك المرتبط إلى الخثرة الليفية

| آة   | ساق مس  | تقبلية |
|--|---|--------|
| إن فهمنا يزداد بالتدريج عن كيفية أن العمليات المهيئة للتخثر والمضادة للتخثر تعمل باستمرار لتحافظ على توازن الإرقاء واستمرار جريان الدم عبر الدوران. البحث المستمر عن التراكب والانتكالية بين سبل التخثر والأنسجة الوعائية، الصفائح، وعوامل التخثر سوف يعطي صورة أوضح عن اضطرابات الإرقاء وعلاجها مجال واحد من المتعة الخاصة هو قدرة مخمدات الصفائح النوعية على دعم الاستجابة المهيئة للتخثر الشديدة مع توليد الثرومبين. ومن أجل أهداف أبعد نستعمل تطبيقات هذه الصفائح والتلاصق الخاص لعوامل التخثر التي تحرض هذه الاستجابة المهيئة للخثرة في أدوية الإرقاء. العلاج المضاد للصفائح في الداء | الوعائي الشرياني. ونقل الصفائح من أجل قلة الصفائح الدموية أو خلل وظيفة الصفائح. مجال آخر، هو دور شبكة التداخل لعوامل التخثر العديدة في تحريض حالات قرط القابلية للتخثر، خصوصاً عندما تكون هذه العوامل ضمن المجال الطبيعي. وهذا له تطبيقات هامة في أغلبية المرضى الذين لديهم حالات قرط قابلية للتخثر مكتسبة ناجمة عن صمة وريدية أو ربما حوادث حادة كما في حالة الداء القلبي الوعائي التصلبي العصيدي. |        |



# اضطرابات الأرقاء: النزف

## التقييم السريري للنزف

أو ال PTT متطاولاً. فإن بلازما المريض يجب أن تخلط مع بلازما طبيعية (الدراسة الخلطية). وتعاد دراسة زمن التخثر. تمكن الدراسة المزجية (الخلطية) mixing study من التمييز بين عوز عامل تخثر (يعود ال PT أو ال PTT إلى الوضع الطبيعي). وبين وجود مثبط حوالي (يبقى زمن التخثر متطاولاً).

ومن أجل السرعة في تحديد الأسباب الممكنة للنزف (شكل 52-1) يجب أن نأخذ بعين الاعتبار الأصناف المرضية الرئيسية التالية:

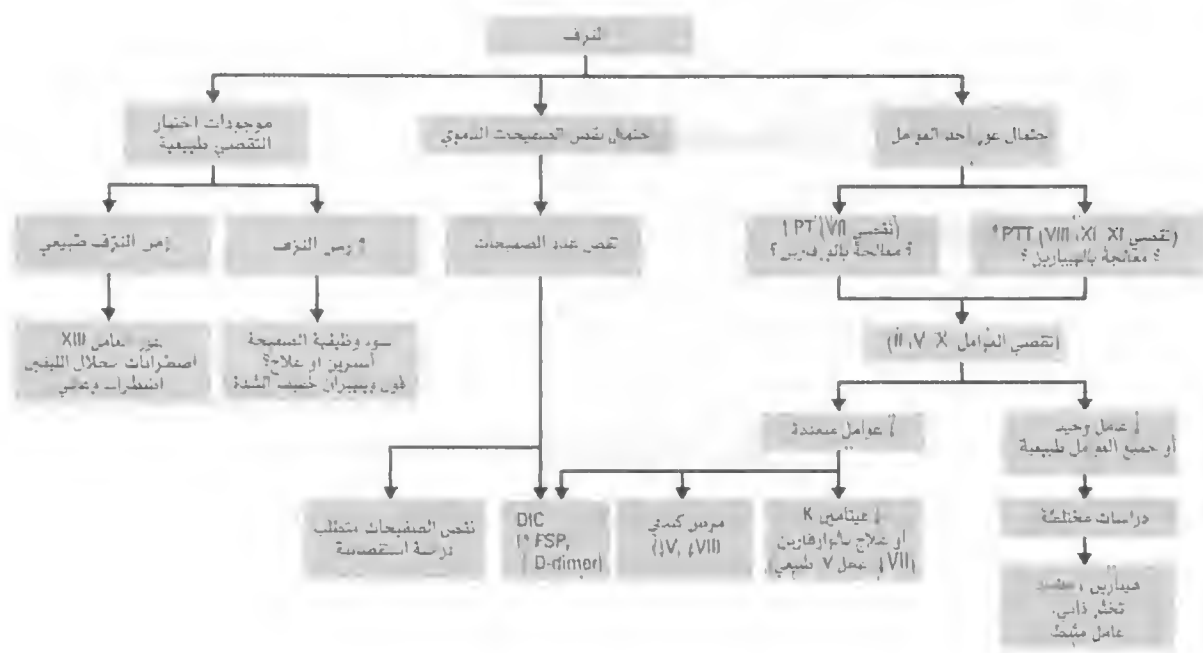
- (1) قلة الصفيحات الدموية أو عيب في وظيفة الصفيحات.
- (2) مستويات منخفضة لعوامل تخثر متعددة بسبب عوز الفيتامين K
- أو بسبب مرض كبدي. (3) عوز عامل وحيد. بسبب وراثي أو مكتسب.
- (4) اعتلالات التخثر الاستهلاكية مثل التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC). (5) وجود مثبطات جواله لعوامل التخثر. مثل أضداد العامل VIII. بالإضافة إلى أن الاضطرابات المتعلقة بالأوعية الدموية نفسها قد تسبب تاهباً للنزف.

## الأسباب الوعائية للنزف

الفرفرية الوعائية (الكدمة) تعرف على أنها نزف ناجم عن شذوذات بنوية في الأوعية أو الارتشاح الالتهابي في الأوعية الدموية (التهاب الأوعية). وعلى الرغم من أن الفرفرية الوعائية تسبب عادة نزف في سياق تعداد صفيحات طبيعي ودراسات تخثر طبيعية. فإن التهاب الأوعية وتآذيها قد يكون شديداً لدرجة كافية لإحداث استهلاكاً ثانوياً للصفيحات وعوامل التخثر. تشاهد الشذوذات في النسيج تحت الجلد الذي يغطي الأوعية الدموية في المرضى المسنين وتحدث ما يسمى بالفرفرية الشيخية. تبدلات جلدية مشابهة تؤدي إلى هشاشة الأوعية الدموية تعد من التأثيرات الشائعة للمعالجة بالستيروئيدات. في هذه الحالات. فإن انحلال الكولاجين وترقق النسيج تحت الجلد يقود إلى التكدس كنتيجة للضمور. من الأسباب المكتسبة الأخرى للفرفرية الوعائية داء الحفر scurvy أو عوز الفيتامين C. يتميز داء الحفر بنزف حول الأوعية الشعرية مع أشعار لولبية الشكل. يأخذ التكدس شكلاً تقليدياً شبيهاً بالسرج في مناطق معينة على الأجزاء العلوية من الفخذين ينتج النزف اللثوي المشاهد في داء الحفر عن التهاب لثة وليس بسبب وجود خلل في النسيج تحت الجلدي. وبذلك فإن المريض عديم الأسنن والمصاب بداء الحفر لا يحدث لديه نزف لثوي. ولذلك يجب ألا يستبعد داء الحفر على أساس غياب النزف اللثوي.

يحتاج تقييم النزف إلى أخذ القصة المرضية بعناية. مع فحص فيزيائي. وتقييم مخبري. ويجب تضمين القصة وصف نوع النزف (رعاف. نزف طمئي. تشكيل ورم دموي). والظروف التي حدث خلالها النزف (الترافق مع الرضوض. الجراحة. أو الإجراءات السعفية). وذكر إذا احتاج النزف إلى إعطاء أحد منتجات الدم (مع ذكر المنتج للسيطرة عليه. ويجب أن يحدد الطبيب فيما إذا ترافقت إضافة أدوية معينة. مثل الأسبرين. مع النزف. وفيما إذا كان لدى المريض مرض ما مثل مرض كبدي أو خمج. وفي النهاية يجب السؤال عن وجود قصة عائلية للنزف وهذا أمر حاسم. وقد يحتاج الطبيب للبحث ضمن عدة أجيال والأقارب من الدرجة الثانية. مثل الأحوال عند توقع إصابة طفل ما بالناعور.

يعطي الفحص الفيزيائي بعض الدلائل منشأ النزف وقد يساعد في التمييز بين نزف الأوعية الصغيرة. مثل النزوف النمشية (بحجم رأس الدبوس). ونزف الأوعية الكبيرة. والذي يسبب عادة أوراماً دموية وفرفريات (كدمات واسعة) يميل نزف الأوعية الصغيرة في الجلد. لأن يحدث غالباً لدى مرضى نقص الصفيحات. العيوب الوظيفية للصفيحات. اضطرابات وعائية. وداء فون ويلبراند (VWD). وقد يكون النزف الطمئي هو العرض الوحيد. بترافق نزف الأوعية الكبيرة في الأعضاء الصلبة. المفاصل أو العضلات. بشكل أكثر شيوعاً مع عوز عامل من عوامل التخثر. مثل الناعور A أو B. تفيد وسائل المسح المخبري غالباً في التقييم البدئي للمريض النازف (جدول 52-1). تتضمن مثل هذه المعايير: (1) تعداد الخلايا الدموية (ولاسيما الصفيحات) وفحص اللطاخة المحيطية. (2) زمن البروترومين (PT) والذي هو حساس جداً للسبيل الخارجي وشذوذات عوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K. (3) زمن التروموبلاستين الجزئي (PTT) والذي يحدد العوز في أحد العوامل VIII. IX. XI. بالإضافة إلى العوامل البادئة في السبيل الداخلي. طليعة الكالسيوم. مولد الكينين عالي الوزن الجزيئي (HMWK). والعامل XII. تؤدي الشذوذات التي تصيب السبيل المشترك إلى ارتفاع كل من ال PT وال PTT. من الفحوص الأخرى المتوافرة للمريض النازف زمن الترومين. يقيس هذا الفحص مباشرة تحول الفيبرينوجين إلى فيبرين بواسطة ترومين خارجي المنشأ ويفيد في مقايسة كل من الفيبرينوجين واستطاعته الوظيفية. يتطاول زمن النزف في حال قلة الصفيحات الدموية (تعداد > 100.000/ميكروليتر). ويعيوب الصفيحات الوظيفية. إذا كان ال PT



الشكل 52-1. مخطط تقييم النزف. الاستقصاءات المخبرية للصفحات وعوز العوامل نغيد لتقليل الجهد لمعرفة سبب النزف. يليها إجراء دراسات العوامل النوعية والتخثر (مثال: الدراسات المختلطة، D-dimer) لتأكيد التشخيص.

| الجدول 52-2. تقييم الإرقاء الدموي |   |
|-----------------------------------|---|
| الاختبار المخبري                  | مظهر الإرقاء المختبر                          |
| تعداد دموي/لطخة دم محيطية         | تعداد الصفيحات وشكلها                         |
| زمن الترومبوبلاستين الجزئي<br>PTT | السيل المعتمدة على العوامل XI, IX والعامل VII |
| زمن البروثرومين <sup>٣</sup>      | السيل المعتمدة على العامل VII                 |
| زمن الترومبين                     | الفيبرينوجين                                  |
| زمن النزف                         | وظيفة الأوعية/انصفيحات                        |
| دراسة مشتركة                      | وجود عامل مثير                                |

<sup>٣</sup> مضاد التخثر الغابي لا يتوافق مع نزف

يحدث لديهم نزف هضمي هام. من الشذوذات الموروثة الأخرى في جدار الأوعية متلازمة توسع الأوعية النزفية الوراثي (متلازمة أوسلر، ويبر - رندو)، يتميز هذا الاضطراب بتكس في جدار الأوعية الدموية يؤدي إلى آفات تسبب النفاطات الدموية على الأغشية المخاطية، بما في ذلك الشفتين والسبيل الهضمي، يزداد تواتر النزف الناجم عن تحطم هذه الآفات مع تقدم العمر. وتسبب الآفات الموجودة في المجرى

قد تسبب العيوب الخلقية في جدر الأوعية تكديماً. هذه المتلازمات النادرة تتضمن الصفروم الكاذب المرن. وهو عيب في الألياف المرنة للأوعية يترافق مع نزف هضمي بولي تسلسلي شديد. وكذلك متلازمة أهرلر دانلوس والتي تتميز بوجود جزيئات كولاجين غير طبيعية في كل من الأوعية الدموية والنسيج تحت الجلد. كل من هاتين المتلازمتين تتظاهران بتكدم في الجلد. ولكن فقط مرضى الصفروم الكاذب المرن

المرض. ومن الواضح أن علاج التهاب الأوعية الإنتاني يعتمد بشكل أساسي على استخدام الصادات المناسبة، وفي حالة التهاب الأوعية العقيم فإن استخدام الستيروئيدات و/أو العوامل الكابتة للمناعة يكون أكثر فاعلية. عندما يكون التهاب الأوعية شديداً بما يكفي لاستهلاك الصفائح وعوامل التخثر (انظر المناقشة الخاصة بال DIC لاحقاً). يستطع عندئذ نقل الصفائح، الرسابة القرية، أو البلازما الطازجة المجمدة.

## النزف الناجم عن اضطرابات الصفائح الدموية

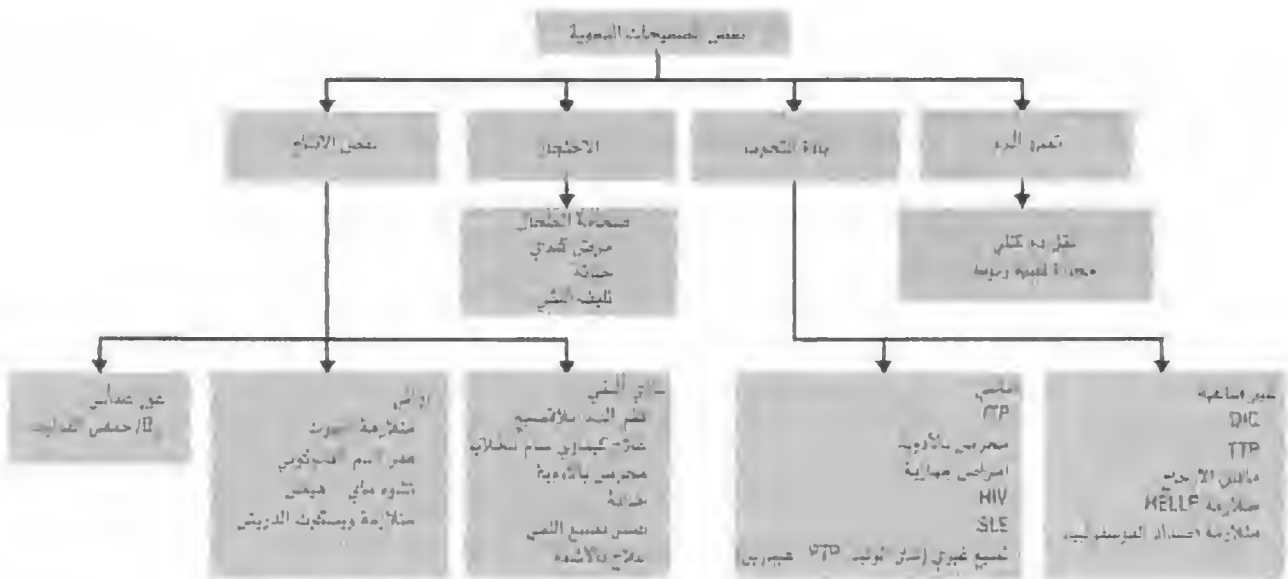
نقص الصفائح الدموية (تعداد <150000/ميكروليتر) هو أحد أشيع المشاكل التي تصادف لدى مرضى المشايخ. يتضمن التشخيص البدني فيما إذا كان النقص ناجم عن: (1) نقص إنتاج الصفائح، (2) ازدياد احتجاز الصفائح، (3) زيادة التخریب المحيطي للصفائح (الشكل 52-2).

### نقص الصفائح الناجم عن نقص إنتاج النقي

يتميز نقص إنتاج الصفائح في نقي العظم بنقص أو غياب النواءات عند فحص خزعة أو رشافة من نقي العظم. يحدث تثبيط النواءات الطبيعية في الحالات التالية: (1) أذية النقي وتخریب الخلايا الجذعية كما يحدث بالعلاج الكيماوي السام للخلايا، (2) تخریب البيئة المجهرية للنقي الطبيعي واستبدال الخلايا الجذعية الطبيعية بارتشاح ورمي اجتياحي، لا تصنع. خمج (مثل التدرن الدخني) أو تليف النقي، (3) عيوب داخلية نوعية في الخلايا الجذعية للنواءات، (4) عيوب استقلابية تؤثر على نضج النواءات.

الهضمي نزفاً مزمناً هاماً يؤدي غالباً إلى عوز حديد. البدء المفاجئ لفرفرية مجسوسة (نزف موضع مرتفع عن سطح الجلد)، بالتوافق مع طلع وحصى قد تنتج عن التهاب أوعية (إنتاني أو عقيم). قد ينتج التهاب الأوعية الإنتاني عن إلتان الدم بالمكورات السحائية أو عن أخماج جرثومية أخرى. وغالباً ما يترافق مع نقص صفائح وتطاؤل زمن التخثر. أحد أسباب التهاب الأوعية العقيم عند الأطفال الصغار والياضمين هو فرغرية هينوخ شونلاين، هو التهاب الأوعية في الجلد والسبيل الهضمي والكليتين ويترافق عادة مع ألم بطني (بسبب النزف في جدار الأمعاء). وقد تحدث هذه المتلازمة بعد أعراض بادريه فيروسية ويبدو أنها ناتجة عن تفاعل فرط حساسية تجاه الـ IgA، يستدل على ذلك من خلال المعقدات المناعية الجواله للـ IgA كما أن التبدلات التشريحية المرضية تشبه ما يلاحظ في اعتلال الكلية بالـ IgA، فرط الحساسية الدوائية (كالحساسية اتجاه الألوبيريتول) قد تتظاهر على شكل فرغريات جلدية واسعة أيضاً. يوجه علاج النزف الناجم عن الاضطرابات الوعائية نحو السبب ولا تحتاج الفرغرية الشيخية والفرغرية المحرضة بالستيروئيدات إلى علاج.

يمكن علاج داء الحضر بإعطاء حمض الأسكوربيك فمويًا. في حالة الاضطرابات الخلقية، متلازمة اهلمر - دانلوس، توسع الأوعية الشعرية النزفي الوراثي، والصفروم الكاذب المرن. فإن المرضى يجب أن يتجنبوا تناول الأدوية التي تزيد من الميل لحدوث النزف، مثل الأسبرين. ويجب أن يتلقوا معالجة داعمة مثل إعطاء الحديد. قد يساعد إعطاء الأستروجين جهازياً في إنقاص الرعاف الناجم عن توسع الأوعية الشعرية النزفي الوراثي من خلال تحريض حدوث حؤول ماليبيكي فيالمخاطبة الأنفية وبذلك تصبح الأفات محمية من



الشكل 52-2. التشخيص التفريقي لنقص الصفائح. يمكن تقسيم الاضطرابات التي تؤدي إلى انخفاض تعداد الصفائح الجائلة إلى أربع آليات فيزيولوجية إمراضية رئيسية: نقص الإنتاج، الاحتجاز (التشكلي)، تخریب محيطي، وتمدد الدم القصة الإمراضية، الفحص الفيزيائي، وتقييم نقي العظم عادة ما تضيق مدى الأسباب المحتملة. DIC = التخثر المنتشر داخل الأوعية. HfE.I.P = انحلال. ارتفاع الخماثر الكبدية. انخفاض تعداد الصفائح بالتوافق مع ما قبل إرجاج. HIV = فيروس عوز المناعة البشري. ITP = فرغرية نقص الصفائح المناعية. PTP = الفرغرية ما بعد النقل (نقل الدم)، SLE = الذأب الحمامي الجهازى. TAR = متلازمة غياب الشعاع radius - نقص الصفائح الدموية. TTP = فرغرية نقص الصفائح الخثرية.

قد ينجم نقص الصفيحات عن معالجة كيميائية كابطة للمناعة أو سامة للخلايا التي تستخدم من أجل مرض خبيث أو مرض مناعي ذاتي. ويكون عادة عكوس. ويعاد إنتاج الصفيحات حالما تتعافى آرومات النواءات وتتكاثر من جديد.

إلا أن المعالجة الكيميائية المتكررة و/أو الشديدة (مثل زرع الخلايا الجذعية) قد تلحق أذية دائمة بالنواءات والمحيط الضام الداعم مما يؤدي إلى نقص صفيحات مزمن. تترافق هذه الحالة عادة مع نقص الكريات البيض وفقر دم مما يقترح حدوث فقر دم معند (عسرة تصنع النقي). من الأدوية المستعملة بشكل شائع والتي تلحق الأذية بالنواءات أيضاً المدرات التيازيدية. الكحول والاستروجينات وتترافق الاضطرابات التغذوية ولاسيما الكحولية والاستقلاب غير الطبيعي للفيتامين B12 أو الفولات، بشكل شائع أيضاً مع نقص صفيحات. ويستجيب تعداد الصفيحات للإقلاع عن الكحول والمعالجة المعيشية بالفيتامينات المتعددة. يتثبط إنتاج الصفيحات والخباثات النقية مثل الالبيضاخ والنقيوم العديد. وبالخباثات التي تغزو النقي تشكل ثانوي (لمفوما لاهودجكن، سرطان الرئة صغير الخلايا، سرطان الثدي والبروستات، والكثير من السرطانات الأخرى). تبدي رشافة نقي العظم في هذه الظروف نواءات قليلة. وفي حالات قليلة وجود خلايا خبيثة. وتساعد خزعة النقي بشكل أكبر في إثبات الإصابة الخبيثة للنقي. التقييم بالمقاييس الخلوية الجريانية للخلايا البائية النسيلية في رشافة النقي حساس جداً في كشف الأمراض اللمفاوية التكاثرية في النقي (لمفوما لاهودجكن). تليف النقي هو عبارة عن زيادة الألياف الشبكية (وأحياناً الكولاجين) في النقي، وتؤدي إلى نقص صفيحات أو نقص خلوي شامل.

يحدث تليف النقي بشكل شائع في الأمراض النقية التكاثرية. وفي فرط الخلايا البدنية، وفي إصابة النقي بالمتفطرات أو أخماج أخرى. وقد يحدث في حالات قليلة في عسرة تصنع النقي أو الالبيضاخ الحاد (وخاصة في الالبيضاخ M7 حسب FAB، ونادراً جداً بسبب خلقي (عسرة تكون العظم). يشاهد أيضاً في المرضى الذين لديهم فقر دم لا تصنعي شديد، ويؤدي نقي العظم نقص أو غياب في النواءات، مع إصابة مشابهة في باقي السلاسل الخلوية. قد ينجم نقص الصفيحات أيضاً لدى الأطفال عن عيوب خلقية كما يشاهد في متلازمة نقص الصفيحات وغياب الكبرة وفقر الدم لفانكوني (فقر دم لا تصنعي خلقي مع نقص تصنع الكليتين وفرط تصبغ الجلد).

الاضطرابات التي تصيب النقي بالخاصة تتضمن تشوه May Hegglin الذي يتميز بصفيحات عرطلة مع أجسام Dohle (اندخالات ولوعة بالأساس في الكريات البيض والصفيحات) باللطاخة المحيطية. متلازمة ويسكوت. أندريش هي اضطراب مرتبط بالصبغي X يتظاهر باكزيما، عوز مناعي ونقص صفيحات مع صفيحات صغيرة. متلازمات نقص إنتاج الصفيحات الخلوية القليلة الأخرى غير محددة بشكل جيد ولكن يبدو أنها تنتقل بشكل قاهر (نقص صفيحات مع نقص أو غياب النواءات في أعضاء من العائلة). وعندما تترافق هذه الحالات مع صمم عصبي والتهاب كلية. يعتبر نقص إنتاج الصفيحات الخلقي جزءاً من متلازمة ألبورت.

يستعمل نقل الصفيحات لدعم المرضى الذين لديهم نقص إنتاج الصفيحات من أي منشأ ولكن خاصة لأولئك الذين يتلقون معالجة محفزة أو داعمة كيميائية للأمراض الخبيثة. الاستعمال الوقائي لنقل الصفيحات لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً كيميائياً أكثر شيوعاً من استخدامه لمعالجة نزف فعلي. تعداد الصفيحات المرشح لنقل الصفيحات هو عادة أقل من 10.000/ميكروليتر، وهي آمنة ومناسبة في المرضى الذين ليس لديهم حالة سريرية مختلطة (بدون حمى، إبتان، أو نزف هضمي). هذه العتبة قد انقضت بشكل هام من تواتر نقل الصفيحات. إذا كانت الحالة السريرية مختلطة أو أن المريض على وشك التعرض إلى مداخله طبية. يتم نقل الصفيحات عندئذ عندما يكون التعداد أقل من 20000/ميكروليتر.

بالنسبة للمرضى الذين لا يوجد لديهم أي سبب يؤدي إلى زيادة التخريب المحيطي للصفيحات، كل وحدة من الصفيحات المركزة المأخوذة من متبرع عشوائي ترفع تعداد الصفيحات بمقدار 10000/ميكروليتر تقريباً، وبذلك فإن وحدات من الصفيحات المنقولة إلى مريض لديه تعداد صفيحات 1000/ميكروليتر يتوقع أن تزيد التعداد إلى 7000/ميكروليتر، ولكن وجود حمى، إبتان، تمنيع مغاير، استعمال الأمفوتريسين B، تفاعل الطعام اتجاه المضيف أو DIC لدى مريض سيزيد من استهلاك الصفيحات وبالتالي ينقص هذه الزيادة، باستثناء التمنيع المغاير. فإن الحالات المذكورة ستفقد من معدل حياة الصفيحات الكلى ولكنها لن تمنع حدوث الشفاء الفوري لتعداد الصفيحات. وبذلك إن تعداد الصفيحات سيرتفع بشكل مهم في أول ساعة بعد النقل ومن ثم يتناقص بشكل كبير مقارنة مع أولئك الذين لديهم نقص صفيحات لا عرضي. وبالعكس فإن ارتفاع تعداد الصفيحات من الساعة الأولى في حالة التمنيع المغاير سيكون أصغرياً أو معدوماً بسبب أن مرضى التمنيع المغاير يحتاجون غالباً لتقصي المعطي باختيار تصالب الصفيحات أو تطابق الـ HLA. فإن قراءة تعداد الصفيحات بعد ساعة من النقل يعتبر فحصاً هاماً ليُجعل الاستجابة للصفيحات المنقولة أعظمية. وفي مثل هذه الحالات يجب أن تبذل الجهود لنقل صفيحات من نفس النوع. في حال توافرها، لإنفاص أي إزالة للصفيحات ناجمة عن المحددات المستضدية للـ ABO المحمولة على سطح الصفيحات.

### نقص الصفيحات الناجم عن الاحتجاز (التشظي)

ما يقارب 30٪ من الصفيحات تكون محتواة ضمن الطحال في أي وقت محدد. والحالات التي تؤدي إلى ضخامة طحال تسبب زيادة في احتباس الصفيحات. يؤدي احتجاز الصفيحات إلى نقص صفيحات. بحيث يتراوح التعداد بين 50000 إلى 100000/ميكروليتر ونادراً ما يكون أقل من ذلك. نقص الصفيحات الناجم عن التشظي شائع في الأمراض الكبدية المتقدمة، الاضطرابات النقية التكاثرية المترافقة مع ضخامة الطحال (الالبيضاخ النقي المزمن، الحوول النقي مجهول السبب مع تليف النقي). والأمراض الخبيثة التي تصيب الطحال. وقد يستطع استئصال الطحال لعلاج المرضى المصابين بأمراض خبيثة.

مبدأ النفي. وجود حمى، ضخامة أعضاء، نقص خلوي شامل، اعتلال عقد لمفية أو خلايا غير طبيعية في الدم المحيطي يستدعي تقييماً مباشراً للبحث عن وجود مرض خبيث، مثل الالتهاب. والورم الأرومي العصبي، أو ورم ويلمس، أو آفات نقوية غير خبيثة أخرى. قد تتم الفحوص المخبرية الفحوص السريرية، وهي غير لازمة لتأكيد تشخيص ITP، وتتضمن إثبات وجود ارتفاع في نسبة الصفائح الشبكية في الدم المحيطي أو تحديد وجود أضداد ذاتية للصفائح أو على الصفائح (الغلوبولينات المناعية المرافقة للصفائح). وعلى كل حال، فإن مقايضة هذه الأضداد ليس نوعياً لـ ITP، لأن الغلوبولينات المناعية المرتبطة لا نوعياً بالصفائح تزداد في نقص الصفائح الثانوي لأمراض أخرى. التقنيات التي تقيس تفاعلية الأضداد تجاه البروتينات السكرية الصفيفية من الإجراءات الواعدة في التشخيص، أما الزيادة في حجم الصفائح الوسطي هو مؤشر غير حساس وغير نوعي لنقص الصفائح التخريبي، ويعزى ذلك جزئياً إلى المدى الواسع من القيم الطبيعية.

قد يزول ITP الحاد عند الأطفال دون علاج، ويكن يفضل معظم الأطباء معالجة الطفل بالستيروئيدات أو الغلوبولينات المناعية الوريدية (IVIG). ويعتقد أن المعالجة بالـ IVIG من أجل الـ ITP تعمل بآليات متعددة: (1) التراكيز المرتفعة من IgG تحصر مستقبلات FC على البالعات في RES وعلى الخلايا الفعالة في السمية الخلوية المتوسطة بالأضداد. (2) يزيد حقن الـ IgG من المعدل الجزئي لاستقلاب الـ IgG وبذلك يزداد تخريب الـ IgG المضاد للصفائح بشكل يتناسب طردياً مع تركيزه. (3) قد يسرع IVIG من إزالة Ig الأضداد الصفائح من خلال التأثيرات المضادة للمنطقة المتغيرة. يحدث لدى أكثر من 80% من الأطفال المصابين بالـ ITP حادة هجوع سريع، ولا يعاود الحدوث. ويحدث لدى حوالي 10-20% هجمات معاودة من نقص الصفائح المعاود (ITP مزمنة)، إلا أن أكثر من 70% من هؤلاء الأطفال يستجيبون بشكل كامل لاستئصال الطحال. يعالج المرضى الذين يستمر لديهم المرض بعد استئصال الطحال بالـ RPO GAM، IVIG، (سينافس لاحقاً). وفي الحالات الشديدة باستخدام الأدوية المثبطة للمناعة الموت الناجم عن النزف نادر في ITP الحاد في الطفولة (>2%)، ولكن هناك بعض الوفيات (2-5%) مرافقة لـ ITP المزمن المستعصي. وكما في الأطفال، فإن تشخيص الـ ITP في الكهول يعتمد بشكل أساسي على مبدأ النفي، ونادراً ما تهجج تلقائياً (على عكس الأطفال).

ويتطور بشكل أكبر إلى ITP مزمنة وذلك في أكثر من 50% من المرضى تترافق النزوف النمشية والمخاطية عادة مع تعداد صفائح أقل من 20000/ميكروليتر وغالباً بتعداد منخفض حتى 1000 من 2000/ميكروليتر. يحدث الموت بسبب النزف في أقل من 10% من الكهول المصابين بالـ ITP، في الكهول قد يترافق الـ ITP مع أمراض أخرى، مثل الخمج بالـ HIV، بينما ينتج في مراحل أكثر تقدماً عن قصور النقي الناجم عن خمج النواءات بالـ HIV، وكذلك إصابة النقي بالمتفطرات، بالإضافة إلى العوز الغذائي الملاحظ في المرحلة النهائية من الإصابة بالـ HIV. كذلك يحدث الـ ITP أيضاً في المرضى الذين لديهم اضطرابات مناعية ذاتية مثل الذأب الحمامي الجهازى، أمراض الأمعاء الالتهابية، والتهاب الكبد. وكما في ITP بعد ذاته، ينجم نقص

وبالعكس فإن استئصال الطحال نادراً ما يستخدم لعلاج نقص الصفائح الناجم عن فرط توتر وريد الباب. إن القرار باستئصال الطحال في حالة نقص الصفائح المرافق لأمراض النقوية التكاثرية أمر يحدد حسب كل حالة مع الأخذ بعين الاعتبار الاختلاطات المتعلقة بالناحية الجراحية من جهة وتلك المتعلقة بالحدوث المرضية بعد ذاتها من جهة أخرى.

## نقص الصفائح الناجم عن زيادة التخريب المحيطي

يقود زيادة التخريب المحيطي للصفائح (بآليات مناعية وغير مناعية) إلى نقص في الصفائح. يتظاهر نقص الصفائح المناعي الذاتي على شكل اضطراب مناعي بدئي موجه فقط ضد الصفائح أو اختلاط ثانوي لمرض مناعي ذاتي، مثل الذأب الحمامي الجهازى. وتتضمن الفيزيولوجيا المرضية لتخريب الصفائح المناعي زيادة مستويات أضداد الصفائح متعددة النسيلة وتغليف الصفائح بها. هذه الأضداد موجهة عادة ضد المستقبلات البروتينية السكرية لغشاء الصفائح. وغالباً ضد GPIIb/IIIa، (GPIIb/IIIa) أو GPIb (GPIb). يؤدي تغليف الصفائح بهذه الأضداد إلى طهي الصفائح بمستقبلات CF الموجودة على سطح خلايا الجهاز الشبكي البطاني (RES). تتم إزالة الصفائح المغلفة بالأضداد في الطحال، وبدرجة أقل في الكبد. تؤدي هذه الاضطرابات إلى زيادة كبيرة في إنتاج النقي للصفائح وهذا ما يعكس زيادة النواءات في نقي العظم. تملك الصفائح الفنية المنتجة محتوى حبيبي عالي نسبياً مما يؤدي إلى زيادة الوظيفة التخثرية لها. فحص نقي العظم لتحري وجود أعداد طبيعية أو زائدة من النواءات هو الوسيلة التقليدية لتمييز تخريب الصفائح عن نقص إنتاج الصفائح. إلا أن المعطيات تقترح بأن ازدياد نسبة الصفائح الشبكية Reticular Platelet في الدوران يترافق مع نقص صفائح تخريبي، وخاصة ذلك المتوسط بالمناعة، وقد يكون هذا كافياً لتشخيص زيادة تخريب الصفائح. نقص الصفائح الناجم عن التخريب المناعي قد يكون شديداً. وتقص فيه مدة حياة الصفائح من 7-10 أيام في الحالة الطبيعية إلى أقل من يوم واحد. وعلى الرغم من نقص الصفائح الشديد، فحتى عند الوصول إلى مستوى صفائح 1000-2000/ميكروليتر، فإن حدوث نزف غزير أو الموت بسبب نزف أمر نادر، وسبب ذلك في جزء منه هو زيادة وظيفة الصفائح الفنية ولأن تعداد الصفائح الجوال اللازم للحفاظ على سلامة الأوعية منخفض نسبياً. فقط 7100 ميكروليتر/اليوم.

## فرقية نقص الصفائح المناعية

في الأطفال، تسبق فرقية نقص الصفائح المناعية الحادة (ITP) بخمج فيروسي، مثل الحمقى، ويأتي مرضى الـ ITP بنزوف نمشية، نزف مخاطي، مع نقص صفائح بتعداد غالباً أقل من 20000/ميكروليتر وتبدي لطاخة الدم المحيطية صفائح كبيرة بدون وجود أي اضطرابات خلوية أخرى (مثل الأرومات، والتي توجد في ابيضاضات الطفولة). يبدي فحص نقي العظم زيادة، وفي حالات قليلة أعداد طبيعية من النواءات. يوضع تشخيص الـ ITP جزئياً عن طريق

ولاسيما بعد الأخماج الفيروسية. ويمكن معالجة هؤلاء المرضى بالـ IVIG أو PhG GAM. Rh. في المرضى إيجابي الـ Rho GAM هو ضد للمستضد RRD ومن الممكن أن يحصر مستقبلات الـ FC الخاصة بالـ RES بنفس أسلوب الـ IVIG وبذلك تقص من النقاط الصفيفية في الطحال والكبد و RhGAM عادة غير فعال في المرضى الذين أجري لهم استئصال طحال. يمكن تخفيف حركة السيترونيديات لدى المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لاستئصال الطحال بإضافة الدانازول، الكولشيسين، والمعالجة المثبطة للمناعة (غالباً السيكلوفوسفاميد). يستجيب بعض مرضى الـ ITP المزمنة لتسريب ضد وحيد النسيلة anti-CD20. يموت حوالي 5% من الكهول المصابين بالـ ITP بسبب المرض المزمن، المستعصي.

### نقص الصفيفات المناعي المغاير

يحدث نقص الصفيفات المناعي المغاير لدى الوليد عندما تكون الأم متماثلة اللواقح لأحد المستضدات الصفيفية المغايرة غير الشائعة. وغالباً ما يكون المستضد هو P1A2 (HPA-1b) على GPIIIa. ويظهر الجنين P1A1 (HPA-1a) النمط الفردي الموروث من الأب. إن إمرأة نقص الصفيفات المناعي المغاير مشابهة للآلية التي يؤدي فيها التحسس بالـ Rh إلى فقر دم انحلاي لدى الوليد. تتعرض الأم للمستضد P1(A1) خلال الحمل الأول، وفي الحمل التالي تقوم بإنتاج كميات عالية من IgG ضد الصفيفات الجنينية إيجابية الـ P1(A1). تعتبر الأضداد المشيمة وتتفاعل مع الصفيفات المستهدفة مسببة تخریباً محيطياً للصفيفات عن طريق الـ RES. قد يكون نقص الصفيفات المناعي المغاير شديداً، ولكن لا يبنى ذلك بالضرورة أن النزف سيحدث في الرحم قبل الولادة، وقت الولادة أو في الأيام الأولى من الحياة. تستخدم الصفيفات الوالدية التي لا تحوي P1(A1) وكذلك IG IV لعلاج النزف وإعادة تعداد الصفيفات إلى مستواه الطبيعي.

قد يحدث نقص الصفيفات المغاير بعد نقل الدم عند الكهول (الفرقية التالية لنقل الدم). وكما لدى الولدان، تعتمد هذه الحالة على التعرض لمستضد صفيفي مغاير شائع مثل P1(A1) غير الموجود على صفيفات المريض الأصلية. يحدث هذا الاضطراب غالباً بعد نقل الصفيفات أو الكريات الحمر إلى امرأة متماثلة اللواقح بالنسبة لـ P1(A1) وممنعة تجاه الـ P1(A1) كنتيجة لحمل سابق أو بشكل أكثر ندرة في أي مريض أصبح ممنعاً بعد نقل دم سابق أكثر من 90% من المتبرعين بالدم يظهرون المستضد P1(A1) على الصفيفات، وبالنتيجة حتى منتجات الكريات الحمر المشوبة بالقليل من الصفيفات تحوي المستضد P1(A1). يؤدي تفاعل الذكرى تجاه المنتج الدموي إلى تخریب الصفيفات الموجودة في ذلك المنتج، وأكثر من ذلك وبشكل مثير للدهشة، تخریب الصفيفات الأصلية للمريض والتي لا تظهر المستضد P1(A1). الفيزيولوجيا المرضية لهذه الفرقة التالية لنقل الدم غير واضحة، على الرغم من أن الدلائل تقترح بأن الصفيفات الأصلية قد تتخرب إما بشكل غير نوعي بواسطة الـ RES أو بامتصاص الـ P1(A1) على صفيفات المضيف. كما في الوليد، يعالج هؤلاء المرضى بالـ IG IV. وعند الحاجة لنقل آخر فإنه يجب أن يتم عن معطي تماثل اللواقح للمستضد P1(A1). على الرغم من أن P1(A1) هو أشيع سبب لنقص الصفيفات المناعي المغاير، فإن هناك

الصفيفات في هذه الأمراض عن زيادة التخریب المحيطي للصفيفات، مع عدد طبيعي أو زائد للنووات في نقي العظم في بعض الحالات. يترافق ITP مع فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، والمشار إليه بمتلازمة إيفان. اختبار كومز من أجل الكريات الحمر يكون إيجابي عادة وذلك من أجل الأضداد الذاتية الدافئة المفعلة. ولا تختلف المعالجة البدئية بشكل كبير من معالجة ITP لوحده، ولكن يعتقد أن متلازمة إيفان تستجيب بشكل قليل لاستئصال الطحال، على عكس ITP لوحده. في حالة الذأب قد يكون ITP ثانوي لموامل مرافقة للداء المناعي الذاتي نفسه، متضمنة ترسب مناعي معقد على سطح الصفيفات مع التهاب أوعية فعال. وكلاهما قد يقودان إلى زيادة تنقية الصفيفات مع أعداد منخفضة. علاج كل من ITP والاضطراب المناعي الذاتي الموجود متمان لبعضهما البعض. عند وجود الأنتي كلريبولين ومضاد التخثر الذأبي بالتوافق مع الذأب الجهازى ونقص الصفيفات الدموية، فالتشخيص هو ثانوي لمتلازمة أضداد الفوسفوليد. وهذا الأخير من الشائع أن يترافق مع مضاعفات خثارية (انظر الفصل 53).

قد يترافق التخریب المناعي للصفيفات مع الأدوية. بعض الأدوية ولاسيما الكينيدين أو الصيغ الحاوية على الكينين ترتبط إلى الصفيفات محدثة ناشبة، وهو مستضد جديد مكون من الصفيفة والدواء. توجه الأضداد إلى هذا المستضد الجديد مؤدية إلى إزالة سريعة للصفيفات من قبل RES. يتعلق تطور نقص الصفيفات بالتعرض للدواء وعادة ما يكون سريعاً، قطع الدواء يسبب ارتفاعاً معادلاً للسرعة في تعداد الصفيفات. من الأدوية الأخرى التي تسبب نقص صفيفات مناعي مركبات السلفا، أملاح الذهب، والأدوية النفسية. قطع العلاج دائماً ضروري، ولكن قد يحتاج لعلاج إضافي بالسيترونيديات أو إعطاء IVIG.

إن الخط الأول لعلاج الـ ITP الحاد عند الكهول هي السيترونيديات عادة، البردنيزون 1-2 ملغ/كغ/اليوم، ولا يستعمل نقل الصفيفات عادة لعلاج الـ ITP لأن مدة حياة الصفيفات تكون ضئيلة والاختلاطات النزفية غير شائعة، ولكن عند وجود نزف هام أو عند الحاجة للجراحة، يمكن نقل الصفيفات بأمان وقد يزيد بشكل مؤقت تعداد الصفيفات حيث لا تستمر الزيادة أكثر من 24 ساعة. في المرضى الذين لديهم ITP حادة مع نقص صفيفات شديد (أقل من 5000/ميكروليتر) أو عند وجود نزف مهدد للحياة، تغطي جرعات عالية من الميتيل بريدنيزولون (1 غ/يوم لمدة 3 أيام)، لوحدها أو بالمشاركة مع IVIG (2 غ/كغ) في جرعات مقسمة لمدة 2-5 أيام. غالباً ما يتطلب الأمر في ITP الناكسة الاستعمال المزمن للسيترونيديات ولكنها تترافق عادة مع تأثيرات جانبية هامة تشير الدلائل بأن المرضى. الأطفال والكهول، المصابين بالـ ITP مزمنة والذين يستجيبون بدئياً للمعالجة بالـ IVIG سيستجيبون بشكل جيد لاستئصال الطحال، بينما أولئك الذين لا يستجيبون للـ IVIG أقل عرضة لحدوث هجوع للمرض بعد استئصال الطحال. يحصل أكثر من 50% من المرضى الذين لديهم ITP مزمنة على درجة من الهجوع بعد استئصال الطحال. ومع ذلك فإن حوالي الثلث يعانون من استمرار الأعراض رغم استئصال الطحال. إذا نكست الـ ITP بعد استئصال الطحال، فيجب نفي وجود طحال إضافي عند طريق ومضان الكبد والطحال، حيث قد تستمر أجسام هاول جولي بالوجود يكون المرض الناكس عرضياً غالباً،

الجدول 52-2. الأساس الجزيئي لنقص الصفيحات المناعي المتغير

| العللي كوسروتين | مستحضرات معيارية | تواتر النمط الظاهري | التحسس الأمامي والتوصع  |
|-----------------|------------------|---------------------|-------------------------|
| GPIIb           | HPA-1a/1b        | 0.25/0.08           | ليس/برولين، 33          |
| GPIIb           | HPA-2a/2b        | 0.14/0.09           | تيرولين/ميتولين، 145    |
| GPIIb           | HPA-3a/3b        | 0.70/0.01           | تيرولين/سيرين، 8.12     |
| GPIIb           | HPA-4a/4b        | 0.01/0.00           | أرجينين/غلوتامين، 143   |
| GPIIb           | HPA-5a/5b        | 0.21/0.09           | حمض الفوليك/ليزين، 505  |
| GPIIb           | HPA-6a/6b        | NA                  | برولين/حمض الفوليك، 407 |
| GPIIb           | HPA-7a/7b        | NA                  | برولين/حمض الفوليك، 407 |
| GPIIb           | HPA-8a/8b        | NA                  | أرجينين/ميتولين، 630    |

NA = معلومات غير متوفرة

لديهم مرض قلبي وعائي ويتلقون جرعة كاملة من الهيبارين. فإن أي جرعة من الهيبارين يمكن أن تؤدي إلى خثار حتى الهيبارين القليل المستخدم لفتح الإبرة ضمن الوريد. قد تحدث صمات خثرية وريدية وشريانية بينما يتناول المريض الهيبارين وحتى بعد قطع الهيبارين، وهو تأثير ربما يتوسط استمرار وجود جزيئات صفيحية جواله تحرض على التخثر. قطع تناول الهيبارين أمر حاسم، وأكثر من ذلك، فعلى الرغم من أن الأضداد تتحرض بالهيبارين غير المجزأ، فإن أكثر من 80% من هذه الأضداد تتفاعل بشكل متصالب مع الهيبارينات منخفضة الوزن الجزيئي، وحوالي 15% تتفاعل مع المواد الشبيهة بالهيبارين وبذلك فإن المعالجة المضادة للتخثر قصيرة الأمد المفضلة لدى المصابين بال HIT هي المركبات الشبيهة بالهيبارين (مثل Lepirudin) وال Argatroban. لا تتفاعل مثبطات الترومبين المباشرة بشكل متصالب مع أضداد المعقد هيبارين PF4. ويكون الوارفارين الخيار الأمثل كعلاج مضاد للتخثر طويل الأمد. استخدام الوارفارين كعلاج قصير الأمد في المراحل المبكرة من HIT وخاصة إذا لم يترافق مع تغطية بمضادات التخثر الأخرى قد يؤدي إلى خثار معيت في الأطراف لدى هؤلاء المرضى. وربما ينتج عن ذلك عوز البروتين C، وهذا مشابه لما يحدث في متلازمة تنخر الجلد المرافق للوارفارين (انظر الفصل 53).

### التخثر المنتشر داخل الأوعية DIC

أحد أشيع الأسباب المهددة للحياة والتي تؤدي إلى تخريب صفيحات غير مناعي هو ال DIC، الذي يترافق مع الإنتانات، الخبثات، الأمراض الكبدية المتقدمة، والاضطرابات الأخرى التي تحرض تحرر الذيفانات الداخلية أو تسبب أذية نسيجية شديدة (جدول 52-3). في ال DIC الناجم عن إنتان جرثومي، يتم تحريض السبيل الخارجي بواسطة الذيفان الداخلي الجوال والذي يزيد من إظهار العامل النسيجي على سطح الوحيدات الجواله والخلايا البطانية. وهي عملية تؤدي إلى إنتاج ضخم لترومبين والفيبرين يحدث توضع الفيبرين ضمن كامل السرير الوعائي. مع نقص متزامن في القدرة الحالة للفيبرين، ويؤدي ذلك إلى اعتلال وعائي خثري أو اعتلال وعائي مرافق لاعتلال الأوعية الشعرية. وبالتالي حدوث أذية عضوية. تفصيل الترومبين للصفيحات وعوامل التخثر الجواله يتجاوز القدرة التركيبية للنقي والكبد، على التوالي. مما يؤدي إلى نقص صفيحات بالإضافة إلى تناول PT، PTT. وهكذا فعلى الرغم من أن الآفة البدئية في ال DIC هي

مستحضرات معيارية أخرى وجد أنها تحدث هذه المتلازمة السريرية (الجدول 52-2).

قد ينجم نقص الصفيحات لدى الوليد عن ITP لدى الأم. أضداد الصفيحات عادة من النمط IgG الذي قد يعبر المشيمة محرضاً على حدوث نقص صفيحات لدى الجنين. ولكن حدوث نقص صفيحات هام لدى الوليد نادر. ويحدث في أقل من 10% من الولدان المعرضين لها. وتشير الدلائل بأن نقص الصفيحات لدى الوليد يزداد إذا كانت والدته مصابة بال ITP مع تعداد صفيحات أقل من 75000/ميكروليتر. تحتاج الأم في بعض الحالات لعلاج ال ITP بهدف إنقاص عبور الأضداد الذاتية الوالدية عبر المشيمة. على الرغم من أنه في معظم حالات ITP الأموي. يكون نقص الصفيحات الجنين غير شائع أو خفيف، ومن الممكن أن تتم بأمان الولادة بالطريق المهبل.

### نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين

هو أيضاً من طبيعة مناعية. وعلى الرغم من ذلك فإن نقص الصفيحات المحرض بالهيبارين يجب أن يفرق عن الأشكال الأخرى من ال ITP المحرض بالأدوية بسبب إمكانية حدوث اختلاطات خثرية قاتلة وبسبب الفيزيولوجيا المرضية المميزة. سيطور حوالي 25% من المرضى المعالجين بالهيبارين غير المجزأ (UFH) الأضداد (نستطيع تحديدها بال ELISA) تجاه المعقد المكون من الهيبارين والعامل الصفيحي الرابع (PF4)، يتصرّر الأخير من الحبيبات عقب تفعيل الصفيحات. عند علاج هؤلاء المرضى بالهيبارين ثانية، فإن ما يقارب 10-20% منهم يصابون بال HIT، مع تعداد صفيحات يتراوح غالباً بين 50000 و100000/ميكروليتر. بالمقارنة مع UFH، فإن معدل وقوع HIT لدى المرضى الذين تلقوا فقط الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH) منخفض أكثر. فقط خمس إلى عشر معدل الوقوع بال UFH. على أي حال، فإن آلية حدوث نقص الصفيحات لكلا UFH و LMWH يبدو أنها متشابهة: ربط ال FC الخاص بالأضداد الموجهة إلى معقد الهيبارين - PF4 يؤدي ارتباط ال FC إلى تبييغ الإشارة في الصفيحة محرضاً التفعيل. تحرير محتوى الحبيبات. تخريب الصفيحات. وبالتالي نقص الصفيحات. على الرغم من أنه يمكن إعادة تمثيل هذه الاستجابة التخثرية في الزجاج لدى معظم المرضى المصابين بال HIT، إلا أنه أقل من 10-20% من المرضى المصابين بال HIT يطورون عملياً اختلاطات تخثرية، ولكن قد تكون هذه الاختلاطات شديدة. وعلى الرغم من أن التخثر أكثر شيوعاً في المرضى الذين

## الجدول 52-3: أسباب التخثر للتخثر داخل الأوعية

|   |
|---|
| الإنتان أو الالتهاب الداخلي                 |
| تجثر الدم بعمليات الفم                      |
| الأذية النسيجية                             |
| الرض  |
| أذية رأس منقعة                              |
| الحروق                                      |
| نقص الإرواء أو هبوط الضغط                   |
| أمراض خبيثة                                 |
| كارسينوما غدية                              |
| ابيضاض نقوي حاد بالسليفات                   |
| اضطرابات وعالية بدئية                       |
| التهاب الأوعية                              |
| ورم وعائي عرطل (Kasabach - Merritt).        |
| أم دم أبهرية                                |
| خثرة قلبية جدارية                           |
| أسباب خارجية                                |
| سم الأفعى                                   |
| حقن عوامل مفعلة (معقد البروترومبين المركز). |

هاجر (متلازمة Trousseau) أو التهاب شفاف خثري غير جرثومي (التهاب شفاف دنفي Marantic).

تهدف معالجة الـ DIC إلى ما يلي: (1) علاج الاضطراب الأساسي كاستخدام الصادات لعلاج الإنتان، أو العلاج الكيميائي لعلاج المرض الخبيث. (2) معالجة دموية داعمة تتضمن الصفائح، الرسابة القرية (لتعويض الفبرينوجين)، والبلازما الطازجة المجمدة. (3) إيقاف تفعيل عوامل التخثر والصفائح بالنسبة للهدف الثالث فإن مضادات التخثر لا تستخدم إلا إذا كان هناك ميل نحو التخثر أكثر منه للنزف. كما يشاهد في الصمات الخثرية الشريانية المرافقة للخثرة الجدارية بالقلب أو التهاب الوريد الخثري الهاجر المشاهد في متلازمة Trousseau. هذه الاختلاطات الخثرية للـ DIC المزمن مقاومة للوارفارين غالباً، وغالباً ما يحتاج شفاء الـ DIC إلى معالجة مضادة للـ Xa أكثر شدة (UFH أو LMWH). بالإضافة إلى المعالجة الناجحة للمرض الخبيث أو المرض المستهلك بالإضافة إلى العوامل المضادة للـ Xa، فإن معالجات تجريبية للإنتان والـ DIC المرافق تبدو واعدة، وتتضمن البروتين C المفعّل الذي وجد أنه ينقص معدل الوفيات المرافقة للـ DIC المرافق للإنتان، ولا تزال الدراسات حول مستمرة.

## فرقية الصفائح الخثرية TTP

هو سبب غير مناعي آخر يقود إلى تفعيل واستهلاك الصفائح، المرضى الذين لديهم TTP خلقية نادرة، يكون البروتينات الشاطر لعامل فون ويلبراند (VWF) غائباً. أما أولئك الذين لديهم TTP مكتسبة بدون قصة عائلية يملكون عادة ضد، غالباً IgG، يحصر الوظيفة الطبيعية لهذا البروتين الشاطر لـ VWF. يقود عوز وظيفة البروتينات إلى نقص إزالة عديدات وحدة VWF عالية الوزن الجزيئي وبالتالي ارتفاع مستوياتها بالدم، وهذا ما يزيد من التصاق الصفائح واستهلاكها دون تفعيل سبيل التخثر. لذلك، الـ PT و الـ PT طبيعياً، يبدو أن الـ TTP الحادثة بعد العلاج الكيميائي (Mitomycin C) والمرافقة للدمج بالـ HIV تملك إمراضية مشابهة. يترافق الـ TTP (غالباً ما يكون شديداً) مع اعتلال أوعية شعرية وكريات حمر منفلقة (Schistocytes) في اللطاخة المحيطية مع زيادة مستويات الـ LDH ناتجة عن انحلال الكريات الحمر. انسداد الأوعية الدقيقة في أعضاء متعددة بسبب العديد من الأعراض وخاصة في الدماغ، والكلية. الخماسي العرضي التقليدي (الحمى، نقص الصفائح، انحلال دم مرافق لاعتلال الأوعية الشعرية، الأعراض العصبية، وقصور الكلية).

يتواجد في أقل من 25٪ من المرضى المصابين بالـ TTP.

يعتمد علاج الـ TTP على إزالة الأضداد وإعادة إملء نشاط خماثر البروتينات الشاطرة وغالباً من خلال تبادل البلازما حيث تتم إزالة بلازما المريض واستبدالها بالبلازما الطازجة المجمدة وتكون غالباً. Cryo- Poor لإنقاص مستوى عامل فون ويلبراند عديد القطع في البلازما المنقولة. وغالباً ما تعطى بنفس الوقت الستيروئيدات وأدوية مضادة للصفائح (الأسبرين، dipridamole)، لكن الفائدة من استخدام هذه الأدوية لا تزال مثار للجدل. نقل الصفائح مضاد استطباب نسبي في TTP ولكن لا يزال يستعمل بدون تأثيرات جانبية عندما يجرى قبل الإجراءات العدوانية (الغازية). يعتبر أغلبية المؤلفين

تشكيل خثرة فإن ما يحدث في النهاية هو اعتلال تخثر استهلاكي، يؤدي والعوامل الجواله، والتي تم استهلاكها، إلى نزف مخاطي، ولا سيما في السبيل الهضمي مع نز مميز في أماكن الحقن الوريدي.

في اعتلال التخثر الاستهلاكي المرافق للـ DIC، تكون مستويات الفبرينوجين عادة منخفضة، ولكنها قد تكون طبيعية أو مرتفعة قليلاً، حيث يؤدي تفاعل الطور الحاد اتجاه الإنتان أو الحديثة المرضية المرافقة إلى زيادة إفراز الفبرينوجين عملياً وهذا ما يؤدي إلى مستويات طبيعية أحياناً للفبرينوجين على الرغم من وجود الـ DIC، ولذلك لا يجب نفي الـ DIC بسبب وجود مستويات طبيعية للفبرينوجين. يطلق انحلال الليفين في الـ DIC بواسطة جلطة الليفين والـ TPA (معرضات البلازمينوجين النسيجية)، وتظهر الفحوصات المخبرية عادة زيادة نواتج تحطم الفبرين إلى أكثر من 40 مكغ/مل (تحطم الفبرينات أحادية الوحدة)، وارتفاع الـ D-dimer إلى أكثر من 0.5 مكغ/مل (تحطم الروابط فيبرين - فيبرين)، على الرغم من أن نواتج تحطم الفبرين يرتفع عادة في الـ DIC فإن ذلك يبقى غير نوعي، على عكس ارتفاع الـ D-dimer الذي هو أكثر نوعية للـ DIC وغالباً ما يستعمل لإثبات نتائج معاكسة نواتج تحطم الفبرين.

قد يتعرض الـ DIC المزمن باستهلاك الصفائح وعوامل التخثر ضمن خثرات كبيرة تشاهد في أمهات الدم، الأورام الوعائية والخثرات الجدارية. من الأسباب الاستثنائية للـ DIC المزمن للأمراض الخبيثة، وغالباً كارسينوما غدية أو ابيضاض نقوي حاد بالسليفات، تفرز الخلايا الخبيثة، وفي هذه الاضطرابات مواد إما أن تقوم بتفعيل العامل X أو تزيد فعالية العوامل Xa، يقود تفعيل العامل x إلى تشكيل معقد البروترومبين، إنتاج الترومبين. ومن ثم تفعيل واستهلاك الصفائح، ويكون الـ DIC المزمن في هذه الحالة كافياً لإحداث تطاول خفيف في الـ PT، PTT بسبب حدوث استهلاك كافي في عوامل التخثر. من الناحية السريرية يراجع هؤلاء المرضى بقصة التهاب وريد خثري



للصفيحات وليس نتيجة وجود أضداد نوعية للصفيحات، والسبب هو حدوث اعتلال وعائي مع استهلاك للصفيحات ضمن الأوعية الشعرية. قد يمنع الاستخدام المكثف طويل الأمد للوارفارين وال LMWH. وأحياناً الأسبرين أو الأدوية الأخرى المضادة للصفيحات. من حدوث الاختلالات الخثرية. ويعيد تعداد الصفيحات إلى الوضع الطبيعي (انظر الفصل 53).

### نقص الصفيحات الناجم عن تمدد الدم

بالإضافة إلى أسباب نقص الصفيحات المذكورة من احتجاز ونقص إنتاج وزيادة تخريب. قد ينجم نقص الصفيحات عن تمدد الدم، ويحدث هذا عادة بعد نقل الكريات الحمر والمصورة بكميات كبيرة ولاسيما في الرضوض، أو المجازة القلبية الرئوية. حيث يحدث بسببها تمدد هام في الدم بسبب إضافة دوران خارج الجسم إلى جهاز الدوران الطبيعي. وأكثر من ذلك. بالإضافة إلى التمدد الدموي الحادث بسبب المجازة، فإن الصفيحات المعرضة للمجازة القلبية الرئوية تصاب بخلل مؤقت نتيجة التفعيل وفقدان المستقبلات الغشائية. قد يكون هذا الاضطراب خفيفاً ومؤقتاً، ولكنه أحياناً يكون شديداً مؤدياً إلى النزف وخاصة بعد الاستخدام طويل الأمد للمجازة. بعد إغلاق المجازة أو حال شفاء الرض الحاد، فإن تعداد الصفيحات يعود إلى الوضع الطبيعي خلال 48-72 ساعة، إلا أننا قد نحتاج إلى نقل الصفيحات لعلاج النزف الهام لدى هؤلاء المرضى ريثما يستقر عدد الصفيحات.

### النزف الناجم عن اضطرابات الصفيحات: الاضطرابات الصفيحية النوعية (الوظيفية).

#### الأسبرين والأسباب المكتسبة في خلل عمل الصفيحات

إن قدرة الصفيحات على الالتصاق إلى الأوعية المتأذية وجذبها لصفيحات إضافية باتجاه الخثرة مهم للغاية في الإرقاء البدئي، ولا سيما عند إجراء جراحة للمرضى، من الأسئلة الهامة التي تطرح في المسح ما قبل العمل الجراحي هي إذا كان المريض يتناول أدوية تتعارض مع وظيفة الصفيحات مثل الأسبرين، وكما لوحظ في الفصل 51 يعصر الأسبرين بشكل غير عكوس الاستقلاب الطبيعي لحمض الأراشيدونيك، وبالتالي تتأثر كل الصفيحات المعرضة لأسبرين بشكل غير عكوس ولا تستجيب لحمض الأراشيدونيك حتى عند إيقاف تناول الأسبرين. إن نموذج التجمع الصفيحي المحرض في حال وجود الأسبرين ملخص في الجدول 4-52. وعلى عكس مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية الأخرى (مثل الأندوميتاسين) تؤدي إلى تثبيط عكوس للسيكلو أوكسيجناز، وتستعيد الصفيحات وظيفتها بعد 24-48 ساعة من قطع الدواء. يكون عادة النزف المترافق مع الأسبرين أو الأدوية اللاستيروئيدية الأخرى خفيف، وقد لا نحتاج إلى قطع تناول الأسبرين، وخاصة أن تأثيره على الصفيحات محبذ لدى المرضى الذين هم على خطورة لحدوث السكتة أو احتشاء القلب.

المتلازمة الانحلالية اليوريميائية (HUS) جزءاً من الطيف المرضي لـ TTP، إلا أن فقر الدم الانحلالي والقصور الكلوي في الـ (HUS) لا تترافق باضطرابات عصبية. ومرضى HUS لا تحدث لديهم نفس الدرجة من نقص الصفيحات أو الكريات المتقلقة كما في الـ TTP. أكثر من ذلك، لا تترافق هذه المتلازمة مع خلل في فعالية البروتيناز الشاطر لـ (VWF). على عكس TTP. فإن الـ HUS يشاهد غالباً في الأطفال. وبشكل أقل في الكهول. المصابين بالتهاب كولون نزفي الناجم عن الإصابة بالجراثيم المشبهة بالشيغلا والمنتجة للذيفان، ولاسيما E- coli ذات النمط المصلي 0157-H7. تقترح الفيزيولوجيا المرضية المشابهة لتشكيل الخثرات الصفيحية من الأوعية الشعرية بأن الـ HUS تشكل جزءاً من طيف TTP. وفي الحقيقة فإن مرضى الـ HUS يستجيبون لفصادة البلازما مع تبديل البلازما. بالإضافة إلى الديال حتى استعادة الوظيفة السليمة للكلية.

### نقص الصفيحات المرافق لارتفاع الضغط المحرض بالحمل

يحدث نقص صفيحات لدى المرأة الحامل. والسبب غالباً هو التمدد الدموي والفيزيولوجيا الطبيعية للحمل التي تجعل تعداد الصفيحات عادة ما بين 100000-150000/ميكروليتر. ولا تترافق هذه التعدادات مع اختلالات جنينية أو والدية. وبالعكس فإن الأسباب المناعية الذاتية لتخرب الصفيحات (كما ذكر سابقاً) وارتفاع الضغط الشرياني المحرض بالحمل يؤدي إلى تعداد أقل من 100000/ميكروليتر مع حدوث اختلالات ويتضمن طيف ارتفاع الضغط المحرض بالحمل ارتفاع الضغط المترقي باتجاه بيلة بروتينية، خلل في وظيفة الكلية (ما قبل إرجاج) أو إحداث وذمة مخية مع اختلالات (إرجاج). قد يظهر نقص الصفيحات كمرض متأخر في سياق ارتفاع الضغط المحرض بالحمل. وغالباً وقت الولادة أو بشكل متأخر في الثلث الأخير من الحمل. وتتميز متلازمة HELLP المرافقة بانحلال دموي، ارتفاع خمائر الكبد. مع تعداد صفيحات منخفض. ومن المحتمل أن نقص الصفيحات المترافق مع ارتفاع الضغط المحرض بالحمل ومتلازمة HELLP ينتج عن استقلاب غير طبيعي للبروستاغلاندينات الوعائية يقود إلى استهلاك الصفيحات. اعتلال وعائي، انسدادات في الأوعية الشعرية. وتكون هذه الاضطرابات عكوسة عادة بولادة الجنين والمشيمة وفي حالات قليلة استعمل الـ IVIG أو فصادة المصورة بنجاح لعلاج هذا الاضطراب. إذا لم يتحسن بعد الولادة، يجب أن نأخذ بعين الاعتبار الأمراض الأخرى التي تدخل في التشخيص التفريقي مثل TTP.

### متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

لا تترافق هذه المتلازمة مع نزف بخلاف الـ TTP المرافق للذئاب الحمامي الجهازية. حيث تتميز هذه المتلازمة بنقص صفيحات تخريبي، خثرات متكررة، أو إجهاض. وتشخص هذه المتلازمة بإثبات وجود مضاد التخثر الذباني و/أو أضداد الكارديولين. قد تكون هذه المتلازمة بدئية (دون وجود المعايير التشخيصية الخاصة بالـ SLE) أو تكون ثانوية للذئاب الحمامي الجهازية. ينجم نقص الصفيحات المشاهد في متلازمة أضداد الفوسفوليبيد عن زيادة التخريب المحيطي

## الجدول 52-4. الاضطرابات التي تسبب خلل في التجمع الصفحي

| الاستجابة للشاذات      |          |      |         |                  |          |
|------------------------|----------|------|---------|------------------|----------|
| أيسبرين/NSAID          | اينفريين | ADP  | كولاجين | حمض الأراشيدونيك | رستوستين |
|                        | #        | #    | *. NL   | ↓                | NL       |
| داء غلانزمان           | غائب     | غائب | غائب    | غائب             | #        |
| تناذر برنارد سوليد     | NL       | NL   | NL      | NL               | غائب     |
| مرض الاختزان التجمعي   | ↓        | #    | ↓       | NL, ↓            | #        |
| تناذر هيرمانسكي بودلاك | ↓        | #    | ↓       | NL               | #        |
| تناذر الصفيحة الرمادية | ↓        | ↓    | ↓       | NL               | NL       |
| VWD                    | NL       | NL   | NL      | NL               | ↓: NL, + |

يؤدي الأسبرين لنقص تجمع الصفائح مع ترداد قليل من الكولاجين، ولكن التجمع طبيعي مع مقدار عال من الكولاجين.

\*فون ويلبراند النوع B2 نجد لدى المرضى زيادة في التجمع مع مقدار منخفض من الرستوستين. ونجمع ناقص أو طبيعي مع مقدار معياري من الرستوستين.

↓ = ناقص، # = الموجة البنية فقط. NL = طبيعي. NS AID = الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيررويدية، VWD = مرض فون ويلبراند.

الحاصل لدى مرضى تبولن الدم يبقى مشكلة شائعة ولاسيما في سياق قصور الكلية الحاد، تتضمن المعالجة قصيرة الأمد لاضطرابات وظيفة الصفائح الديسموبروسين (DDAVP). والذي ظهر أنه ينقص من النزف بشكل واضح، بالإضافة إلى الرسابة القرية، وتبدي الأستروجينات المقترنة بعض الفائدة كعلاج طويل الأمد قد يكون نقل الصفائح مفيداً في المرضى الذين لديهم نزف مهدد للحياة مع قصور كلوي، ولكن فعالية هذه المعالجة قصيرة الأمد لأن الصفائح المنقولة سرعان ما تتأثر بتبولن الدم.

## اضطراب وظيفة الصفائح الخلقي

تصيب العيوب الوظيفية الموروثة للصفائح المستقبلات والحبيبات الصفحية. هناك متلازمتان نادرتان جداً تصيبان المستقبلات الصفحية هما متلازمة Bernard-saulier ووهن الصفائح J. Glanzmann. تتج متلازمة برنارد - ساولر عن نقص الإظهار السطحي للمستقبل GPIIb/IIIa (المستقبل الأساسي لـ (VWF)) وبشكل أكثر ندرة نقص وظيفة المستقبل GPIIb. تتميز هذه المتلازمة بنقص خفيف في الصفائح، زيادة في زمن النزف، صفائح كبيرة، واضطراب نزفي خفيف إلى معتدل. يوضع التشخيص عادة في الطفولة ولكن في حالات قليلة لا يتظاهر المرضى حتى البلوغ. يبدي التشخيص المخبري لمتلازمة برنارد ساولر غياب التجمع الصفحي استجابة للريستوستين (انظر الجدول 52-4) على الرغم من وجود مستويات كافية ووظيفة طبيعية VWF. والذي يشكل التميم الطبيعي للريستوستين (Rcof). يتميز وهن الصفائح لغلانزمان بزيادة زمن النزف مع مستويات غير طبيعية من المستقبل GPIIb/IIIa (مستقبل VWF والفيبيرينوجين) أو بشكل أكثر ندرة تواجد عدد طبيعي من هذه المستقبلات التي تكون فاقدة الوظيفة. يراجع المرضى عادة بقصة نزف منذ الطفولة. يبدي فحص التجمع الصفحي في هذا المرض غياب أو نقص الاستجابة لكل محرضات التجمع الصفحي عدا الريستوستين (جدول 52-4). يصحح نقل الصفائح النزف الناجم عن كل من متلازمة برنارد ساولر ووهن الصفائح لغلانزمان. على كل حال، وبسبب الخطورة الكبيرة للتمنع المغاير بنقل الصفائح المتكرر فإن هذه المعالجة يجب أن تستعمل بشكل مدروس.

على أي حال، فقد وجد أن تسريب الـ desmopressin (DDAVP) لمعالجة نقص الصفائح الناجم عن الأسبرين. فعلاً في إنقاص زمن النزف، وأحياناً يكون نقل الصفائح مناسباً. في أغلبية الحالات، يكفي نقل الصفائح وحيد للصفائح المأخوذ من 4-6 متبرعين عشوائيين لإعادة الإرقاء الدموي إلى وضع الاستقرار. اضطراب الوظيفة الصفحية والنزف الناجم عن الأدوية الأخرى (جدول 52-5) يعالج بشكل مشابه، بقطع الدواء ونقل الصفائح عند الضرورة.

ينجم اضطراب وظيفة الصفائح المرافق لتبولن الدم عن بروتينات تتراكم في القصور الكلوي، أكثرها أهمية هو (GSA) guanidinosuccinic acid، الذي يحرض على تشكيل مستويات عالية من أوكسيد النترت No من قبل الخلايا الاندوتليالية الوعائية. ويثبط كلا المركبين وظيفة الصفائح، ولكن تقترح المعطيات أن الـ No هو الذي يتواسط التأثير المثبط لـ GSA على وظيفة الصفائح. السيطرة على قصور الكلية بالتحال والمحافظة على مستوى الهيماتوكريت يكون عادة كافياً للحفاظ على وظيفة الصفائح، على أية حال. فإن النزف

## الجدول 52-5. الأدوية المؤثرة على وظيفة الصفائح

## المنبهات القوية

Abciximab (وغيره من مضادات GPIIb/IIIa أو مركبات RGD - anti).

الأسيزين (موجود غالباً فوق منضدة الصيدلي).

Ticlopidine/ clopidogrel (حاصرات مستقبل ADP)

الأدوية المضادة للالتهاب الغير ستيررويدية.

## المنبهات المعتدلة

المضادات (ينسلينات، سيفالوسبورينات، نتروفرانتونين)

دكستران

حالات الليفين

الهيبارين

Helastarch.

## المنبهات الضعيفة

الكحول

نتروغليسرين

نتروبروسيد

الأوعية المتأذية. ويؤدي هذا إلى نزف مخاطي مع تطاول زمن النزف. يخدم VWD أيضاً كبروتين حامل للعامل VIII، وبالتالي فإن عوز VWD أو وجود ارتباط غير طبيعي بين العامل VIII و VWK أو وجود ارتباط غير طبيعي بين العامل VIII و VWK سيؤدي إلى تصفية سريعة للعامل VIII، ونقص مستوياته وبالتالي تطاول ال PTT. لقد تم وصف العديد من الطفرات في مورثة VWF وقد تم تصنيفها ضمن ثلاثة أصناف رئيسية (جدول 52-6).

يصاب معظم المرضى بالنمط I من VWD. ويحدث فيه نقص خفيف إلى معتدل كمي في كل عديدات وحدة VWF. تنتج هذه الحالة عادة عن طفرة متخالفة اللواقح تورث بطريقة سائدة. يتميز النمط I من VWD بنقص متساوي في العامل الثامن. مستضد VWD، وفعالية Rcof، وقيس Rcof قدرة بلازما المريض (الحاوية على VWF) على رص الصفائح بوجود الريستوستين. يحدث لدى مرضى النمط الأول من VWD نزف خفيف إلى معتدل، وغالباً بالترافق مع الإجراءات السنية والجراحية فقط. عولج مرضى هذا النمط سابقاً بالرسابة القرية وهي غنية بعامل VWF، ولكن بسبب عدم القدرة على تخليصها من الفيروسات فقد وجدت بدائل أخرى. فال DDAVP يحرض الخلايا البطانية على تحرير VWF ويؤدي لزيادة مستضد VWF في المصورة، Rcof، ومستويات العامل الثامن. يستعمل DDAVP بمقدار 0.3 مكغ/كغ تحت الجلد، غالباً في النمط الأول من VWD مع نتائج ممتازة، إلا أنه قد يحدث تناقص واضح في الاستجابة لـ DDAVP. لأن الخلايا البطانية تحتاج الوقت لتشكيل دفعات جديدة من VWF بعد جرعات متتالية من هذا الدواء. وبذلك يجب استعمال مركبات VWF في بعض الأحيان لدى المرضى الذين لديهم أشكال أكثر شدة من النمط الأول لـ VWD. أو سوف يتعرضون لتحديات إرقائية لمدة أكثر طولاً. تحوي منتجات العامل الثامن، المخلصة من الفيروسات، والمنقاة بشكل معتدل (وليست المنقاة بالأضداد وحيدة النسيلة أو المؤشبة) كميات كبيرة من VWF (مثل: Humate-P). وتعتبر المعالجة المفضلة بعد DDAVP. النزف في النمط I من VWD نادر جداً أثناء الحمل. ونظراً للارتفاع الملحوظ لـ VWF أثناء الحمل فإن مستويات المستضد VWF و Rcof تصبح طبيعية خلال الثلث الثاني أو الثالث من الحمل مما يلغي خطر النزف خلال هذه الفترة. لا يحدث

تحدد الاضطرابات الموروثة في حبيبات الصفائح بنوع الحبيبات الغائبة أو المعيبة. يتميز اضطراب تخزين جميعات الحبيبات الكثيفة Storage pool disease بنقص نسبي أو غياب الحبيبات الكثيفة مع نزف معتدل إلى شديد في المخاطيات. ونظراً لهذا الغياب في الحبيبات الكثيفة، فإن تحرر محتويات الحبيبات الذي يجذب ويفعل الصفائح يتعطل وهكذا فإن المرض يتميز بنقص أو غياب موجة التجمع الثانوية تجاه معظم المحرضات (جدول 52-4). متلازمة Hermansky pudlok هو عوز مشابه في الحبيبات الكثيفة يترافق مع مهق عيني جلدي ونقص خفيف في الصفائح. يحدث لدى هؤلاء المرضى نزف هام قد يحدث عفواً ولكن غالباً ما يحدث بشكل مرافق للتدخلات الجراحية. متلازمة chediak-Higashi هي اضطراب عام بالحبيبات، يتميز بنزف خفيف، مهق جزئي، مع أخماج قلبية معاودة، تتميز متلازمة الصفائح الرمادية بصفائح رمادية أو عديمة اللون والتي يعوزها الاصطبغ على اللطاخة الدموية المحيطية. ويؤكد المجهر الإلكتروني غياب الحبيبات  $\alpha$  و/أو محتوياتها. يأتي مرضى هذه المتلازمة بقصة نزف خفيف، ويؤدي اختبار التجمع الصفيفي وجود نقص استجابة للأدرينالين، ADP، الكولاجين (الفراء)، تعالج كل الاضطرابات التي تصيب الحبيبات الصفيفية بنجاح بتجنب الأسبرين والأدوية الأخرى المضادة للتجمع الصفيفي. وتنظيم الدورة الطمثية، باستخدام الهرمونات عند النساء، وينقل الصفائح عند حدوث النزف.

## داء فون ويلبراند VWD

تسبب اضطرابات البروتينات البلازمية التي تعمل كروابط تتواسط التصاق الصفائح إلى الأوعية إلى نزف يشبه سريراً النزف المشاهد في اضطرابات الأوعية أو الصفائح (رعاف، نزف هضمي). يتركب VWD في الخلايا البطانية والنواءات ويتواسط تدرج الصفائح على طول الأوعية المتأذية وبالتالي التصاق الصفائح في مكان الأذية (انظر 51-1). عامل VW هو جزيئة كبيرة تتكوّن لتشكيل بروتينات عديدة الوحدة بأحجام مختلفة، عديدات الوحدة الأكبر تحوي عدداً أكبر من مواقع الالتصاق وبذلك تعطي فعالية أكبر في الإرقاء من جزيئات عامل VW الأصغر. يحدث لدى المرضى الذين لديهم مستويات ناقصة أو عيب في VWD تأخر في التصاق الصفائح إلى

الجدول 52-6. تصنيف داء فون ويلبراند VWD

| النوع 1 | النوع 2A | النوع 2B | النوع 2M | النوع 2N | ويلبراند الكاذب | النوع 3 | BSS  |
|---------|----------|----------|----------|----------|-----------------|---------|------|
| AD      | AD/AR    | AD/AR    | AD       | AR       | AD              | AR/AD   | AR   |
| NL      | NL       | NL↓      | NL       | NL       | ↓,NL            | NL      | ↓,NL |
| NL,↑    | ↑        | ↑        | ↑        | NL,↑     | ↑               | ↑↑      | ↑    |
| NL,↑    | ↑,NL     | ↑,NL     | ↑        | ↑↑       | ↓,NL            | ↑↑      | NL   |
| NL,↓    | NL,↓     | ↓,NL     | NL,↓     | ↓↓       | ↓,NL            | ↓↓      | NL   |
| NL,↓    | NL,↓     | ↓,NL     | NL       | NL       | ↓,NL            | Absent  | NL   |
| NL,↓    | ↓↓       | ↓,NL     | ↓↓       | NL       | ↓,NL            | Absent  | NL   |
| NL,↓    | ↓H/↑     | ↓↓H      | NL       | NL       | ↓↓H             | Absent  | NL   |
| NL,↓    | ↓↓       | ↑*       | ↓        | NL       | ↑*              | ↓↓      | ↓↓   |

↑ = مزداد، ↓ = ناقص، \* = يزداد التجمع بمقدار قليل من الريستوستين. AD جسمي قاهر، AR = جسمي مفهور، BSS = برنارسولين، H = عديد الجزيئات عالي الوزن الجزيئي، 1 = عديد الجزيئات متوسط الوزن الجزيئي، NL = صناعي، PTT = زمن الترومبوبلاستين الجزئي، RIPA = تراض الصفائح المحرض بالريستوستين، g VWF.A = مستوى مستضد عامل ويلبراند VWF، Rcof = نشاط العامل المساعد الريستوستين للعامل فون ويلبراند.

## اضطرابات الفيبرينوجين

يعمل مولد الفيبرين كجسر يربط بين المستقبلات GPIIb/IIIa في اللصمة الصفيفية الصفيفية عند مواقع الأذية الوعائية. كما يخدم في المراحل الأخيرة من شلال التخثر لتشكيل خثرة الفيبرين. تترافق المستويات المنخفضة لفيبرينوجين الدم عادة مع الاضطرابات التي تزيد من استهلاكه مثل الـ DIC ولكن تم تسجيل حالات نادرة من عوز أو غياب الفيبرينوجين الخلقي. يعرف اعتلال فيبرينوجين الدم Dysfibrinogenemia على أنه وجود بروتين الفيبرينوجين شاذ. يحدث لدى مرضى اعتلال فيبرينوجين الدم نزف عادة بسبب نقص الوظيفة الالتصاقية. ولكن يصاب بعض المرضى بحالة من فرط التخثرية (ازدياد التأهب للتخثر). يكون اعتلال الفيبرينوجين وراثي في حالات قليلة، ولكن مكتسب غالباً نتيجة لمرض كبدى. كلا PT، PTT يتطاوولان بشذوذات الفيبرينوجين الكمية والوظيفية (الجدول 52-7) تطاول زمن الترومين أكثر نوعية لنقص مستوى الفيبرينوجين أو عند وجود جزئية فيبرينوجين شاذة. برغم أن المشبطات مثل الهيبارين ونواتج تدرك الفيبرين تؤدي إلى تطاول زمن الترومين أيضاً. زمن الريبتيلاز reptilase time لا يتأثر بوجود الهيبارين. يمكن استخدامه لنفي إمكانية تلوث العينة المأخوذة بالهيبارين. يعالج كل من نقص الفيبرينوجين واعتلال الفيبرينوجين بالرسابة القوية. وهو المنتج الدموي الأغنى بالفيبرينوجين.

## النزف الناجم عن

## اضطرابات عوامل التخثر

## الناعور والعوز الوراثي للعوامل الأخرى

مع وجود وظيفة صفيفية سليمة فإن التخثر البدئي يبدأ بإرقاء الأذية الوعائية ويحافظ على سلامة المخاطية. ولكن إذا وجدت اضطرابات

الجدول 52-7. نتائج المسح المخبري في حالات عوز عوامل التخثر

| العامل الناقص  | نسبة الحدود  | PT    | PTT   | TT    |
|----------------|--------------|-------|-------|-------|
| الفيبرينوجين I | نادر         | ↑     | ↑     | ↑     |
| البروترومين II | نادر جداً    | ↑     | ↑     | ↑     |
| V              | 1000000/1    | ↑     | ↑     | طبيعي |
| VII            | 500000/1     | ↑     | طبيعي | طبيعي |
| VIII           | ذكور 5000/1  | طبيعي | ↑     | طبيعي |
| IX             | ذكور 30000/1 | طبيعي | ↑     | طبيعي |
| X              | نادر*        | طبيعي | ↑     | طبيعي |
| XI أو PK+      | نادر         | طبيعي | ↑     | طبيعي |
| XIII           | نادر         | طبيعي | طبيعي | طبيعي |

\*معدا اليهود الأشكناز (4% تقريباً هم متخالفوا للواقع لعوز العامل XI).

↑ لا يترافق مع نزف سريري.

↑ = مزهذ، HMWK = مولد الكهين عالي الوزن الجزيئي.

NL = طبيعي، PK = طليمة الكالكرين.

PT = زمن البروترومين، PTT = زمن الترومين، TT = زمن

الترومين.

لدى الأغلبية العظمى من الحوامل المصابات بالنمط I من VWD اختلاطات نزفية أثناء الولادة ولا يحتاج لعلاج أثناء الحمل أو في فترة النفاس الباكورة.

ينتج النمط 2 من VWD عن طفرات متخالفة للواقع مع نقودية متنوعة تؤدي إلى عيوب وظيفية في جزيئة VWF. تتميز الاضطرابات الأكثر شيوعاً من النمط 2 بعوز نسبي في عديدات الوحدة الأكبر من VWF (جدول 52-6). عديدات الوحدة متوسطة وعالية الوزن الجزيئي تكون غائبة في الرحلان الكهربائي في النمط A2. مع نقص معتدل في وظيفة الصفيفات، ويبدى مرضى هذا النمط نقص في فعالية Rcof بشكل غير متناسب مع فعالية المستضد VWF. يستجيب مرضى VWD نمط A2 لمركز العامل VW وبشكل أقل لـ DDAVP. الجزيئة الشاذة في النمط B2 من VWD تملك ولماً زائداً للصفيفات، وهي حالة تؤدي إلى فقدان عديدات الوحدة عالية الوزن الجزيئي من الدوران وتؤدي غالباً إلى نقص صفيفات وتبدى مقايضة التجمع الصفيفي في النمط B2 من VWD (انظر الجدول 52-6) زيادة غير طبيعية في ارتصاص الصفيفات استجابة للجرعات المنخفضة من الريستوستين، وفي المخبر فإن إضافة VWD الخاص بالمرضى إلى صفيفات طبيعية يزيد الارتصاص الصفيفي المحرض بالريستوستين بشكل مشابه لما ذكر، مما يثبت شذوذ هذا العامل. الـ DDAVP سيزيد من تحرر VWF الشاذ لدى مرضى النمط B2 وبذلك فهو مضاد استطباب في هذا الاضطراب، وتستعمل بدلاً عنه مركبات VWF.

يبدى النمط M2 من VWD نقصاً في الوظيفة المعتمدة على الصفيفات مع موجودات مخبرية مشابهة للنمط A2. ولكن تكون عديدات الوحدة الكبيرة موجودة بالرحلان. يستجيب بعض مرضى هذا النمط لـ DDAVP. ولكن الأغلبية العظمى منهم يحتاجون لمركبات VWF. في النمط 2N من VWD، تنقص إلفه جزيئة VWF الشاذة تجاه العامل VIII، وبالتالي نقص بقيا العامل VIII وبالتالي ينتج نمط شكلي مشابه للناعور. لا تستجيب مستويات العامل VIII المنخفضة لحقن منتجات العامل VIII عالية التقنية، على عكس الناعور ولكنها تتحسن عند إعطاء مركبات VWF. مستويات الـ Rcof ومستضد VWF طبيعية في النوع 2N ولأن الطفرة في موقع ارتباط العامل الثامن لا تؤثر على وظيفة عامل ويلبراند أو مدة حياته.

المرضى النادرون والمصابون بالنمط 3 يحدث لديهم غياب كامل لـ VWF كنتيجة لورثة أليلين معيبين لـ VWF. تخالفية اللواقح المركبة هذه تؤدي إلى غياب أو انخفاض شديد جداً في كل من المستضد VWF و Rcof ومستويات تقدر بـ 3-10% من الطبيعي بالنسبة للعامل VIII. يصاب هؤلاء المرضى عادة بنزف شديد قد تقلد الناعور. لا يستجيب النمط 3 لـ DDAVP ويحتاج إلى نقل مركبات VWF.

يحدث VWD في حالات قليلة كمرض مكتسب، وغالباً كمرض شديد يشبه النمط A2 مع غياب عديدات الوحدة الكبيرة لـ VWF. ينجم VWF المكتسب عن تصفية غير طبيعية لعديدات الوحدة الأكبر من VWF ويترافق عادة مع اعتلالات الغاما غلوبولينات أحادية النسيلة، الأمراض اللمفاوية التكاثرية، أو النقيوم، بالإضافة إلى الخباثات والأمراض النقية التكاثرية الأخرى المترافقة مع فرط الصفيفات. يعاجل VWD المكتسب بنجاح باستخدام IVIG بالإضافة إلى علاج المرض المسبب.

الجدول 52-8. دليل مقدار عامل الإعاضة في الناعور A و B

| العامل التاسع (وحدة/كغ) |                | العامل الثامن (وحدة/كغ) |                | الأذنية              |
|-------------------------|----------------|-------------------------|----------------|----------------------|
| الصيانة                 | المقدار الأولي | الصيانة                 | المقدار الأولي | الوقاية النية        |
| 20 كل 12 ساعة           | 20-10          | 20-10 كل 12 ساعة        | 20             | النزف المفصلي        |
| 20 كل 24 ساعة           | 60-30          | 20-10 كل 12 ساعة        | 20-10          | ورم دموي ضمن العضلات |
| 30 كل 24 ساعة           | 50-30          | 20 كل 12 ساعة           | 30-20          | رض أو جراحة          |
| 40-80 كل 24 ساعة        | 100-60         | 30-20 كل 8 ساعات        | 50             |                      |

أو التهاب مفصلي. ضمور عضلي وتقفعات. تحتاج هذه المضاعفات إلى علاج فيزيائي مكثف وعناية عظمية مفصلية. ويتطور الأمر غالباً نحو استبدال المفصل، زد على ذلك أن مرضى الناعور الذين تلقوا تراكيز مكثفة من العامل الناقص لديهم. كانوا يتعرضون للأخماج المنقولة بالدم، وخاصة HIV وفيروسات التهاب الكبد C.B وذلك قبل أن يكون تعطيل الفيروسات معروفاً أو متاحاً. العلاج الحالي يعتمد على استخدام العامل المؤشب المكثف أو المثبط فيروسيّاً. مفتاح العلاج الفعال هو الاستبدال السريع للعامل. غالباً ما يتناول المرضى الذين لديهم ناعور شديد جرعات منخفضة من العامل الوقائي وبأسس منتظمة (25-40 وحدة لكل كيلو غرام 3 مرات في الأسبوع) ومن ثم يزيدون الجرعة أو يزيدون عدة مرات أخذ العامل عندما يشعرون بوجود نزف داخلي. رض طويل الأمد، أو عندما يخضعون لمداخلات سنية (جدول 25-8).

قد لا يحتاج مرضى الناعور A الخفيف الشدة لأخذ العامل لأجل العمليات الصغيرة. وفي الحقيقة يتم تدبير هؤلاء المرضى غالباً عن طريق إعطاؤهم حمض الأمينوكاربونيك E (EACA)، بمقدار 4/4-6 ساعات مع أو بدون تناول (DDAVP) بمقدار 0.3 مكغ/كغ. وعلى كل حال فإن معظم مرضى الناعور يحتاجون لأخذ العامل. إن لم يكن وقائياً. ففي الأوقات التي تسبق الجراحة أو في الرضوض تؤخذ منتجات العامل الثامن كل 8-12 ساعة وإن وحدة واحدة لكل كغ من العامل المكثف ترفع فعالية العامل الثامن البلاسمي بمقدار 2%. ولذلك فإن 50 وحدة/كغ من العامل الثامن ستؤدي إلى زيادة في فعالية العامل الثامن نظرياً بمقدار 100% في مريض لديه ناعور شديد. يملك العامل التاسع نصف عمر أطول ويؤخذ كل 18-24 ساعة ويحتاج لأخذ 20 وحدة/كغ حتى تزداد فعالية بمقدار 2% أي 100 وحدة/كغ لتحقيق زيادة 100% في الفعالية. تحتاج الجراحات الكبرى في مرضى الناعور إلى علاج مكثف بالعامل الناقص للوصول إلى مستويات طبيعية (أكثر من 80%) وفي كلا الفترتين. أثناء وبعد العملية لمنع تشكل ورم دموي تحت الجرح. ويعتمد تحديد مقدار جرعة العوامل (الجدول 52-8) على شدة المرض وعلى مدى الحاجة إلى الوصول إلى التراكيز البلاسمية الطبيعية وعلى مدى رد فعل المريض تجاه أخذ العامل في طرق سابقة وفيما إذا كانت قد تطورت مثبطات للعامل.

### حالات عوز وراثية أخرى لعوامل التخثر غير الناعور

تعتبر الاضطرابات النزفية الموروثة الناجمة عن عوز العوامل VII، V، X، IX (جدول 52-7) أكثر ندرة من الناعور. ولدى مرضى عوز العامل V عوز في العامل الخامس الصفحي والبلاسمي. ويحدث لديهم

ب عوامل التخثر فإن السدادة الصفيفية الأساسية لن تصبح صلبة عن طريق التخثر الثانوي الطبيعي والنتيجة هي تمزق الخثرة وحدوث النزف. هذا النزف يختلف عن ذلك النزف الصفحي النموذجي، حيث أن نقص التخثر يقود إلى نزف في الأنسجة العميقة والمفاصل. وفي حالات النقص الأخف يمكن أن يتظاهر كنزف بمظهر متأخر بعد الجراحة. يظهر معظم المرضى ذو النقص الكبير في عوامل التخثر نتائج غير طبيعية بالفحوصات المخبرية (انظر الجدول 52-7) برغم أن مرضى النقص الخفيف قد يأتوا بنزف مع أن الفحوصات التخثرية لديهم طبيعية.

إن النقص المرتبط بالجنس X-linked للعامل الثامن (الناعور A) والعامل التاسع (الناعور B) هو الأكثر شيوعاً بعد VWD. الناعور A أعلى بست مرات من الناعور B. تقريباً 50% أو أكثر من حالات الناعور A الشديد تحدث كنتيجة لانقلاب القسم الأكبر من المورثة الذي ينتج عنه غياب لكامل الفعالية. وتميل طفرات أخرى لتنتج مرضاً أخف شدة. ولدى معظم مرضى الناعور B طفرات أنتجت لديهم عاملاً XI فاقداً لوظيفته وغير طبيعي. يمكن أن تحل النتائج الموحدة للتحاليل الوظيفية والمستضدية مشكلة ما إذا كان العوز في البروتين أو في وظيفة البروتين. ويمكن تصنيف كلا النمطين B، A بحسب مستويات العامل الناقص يتصف النقص الشديد بغياب العامل VIII أو IX (>1%) بينما المرضى ذوي الناعور المتوسط والخفيف الشدة يكون لديهم نسبة للعوامل تتراوح بين 1-5% أو أكثر. بالنسبة للعامل VIII وأكثر من 5% بالنسبة للعامل IX. يشخص الناعور A و B الشديد في الطفولة ويتظاهر على شكل نزف داخل العضلات والمفاصل والنسج الرخوة ولأنهما مرتبطان بالصبغي X تحديداً فإنهما يشاهدان على وجه الخصوص في الذكور حيث تكون والدته المريضة حاملة للناعور ب 50% من الأحوال لديهم المرض. وعلى أي حال (25-30%) من حالات المصابين بالناعور تنتج عن طفرات حديثة دون أن يكون هناك أي قصة مرض عائلي. وفي حالات أكثر ندرة تكون الإناث الحاملات للمرض واللاتي لديهن تثبيط شديد متجانف للعامل X مصابات باضطراب نزفي خفيف. النزف غالباً عضوي في الناعور الشديد. بالإضافة إلى شيوعه بعد أي نمط من الجراحة أو حتى رض خفيف.

يحدث النزف في الناعور بشكل متكرر في المفاصل وخلف البريتوان، وتحصل أيضاً بيلة دموية ونزف داخل القحف. أو في المخاطيات يكون لدى مرضى الناعور متوسط الشدة نزف أقل تكرراً ولكنهم يبقون تحت تأثير خطر هام وكبير من المضاعفات النزفية بعد الجراحة أو الرضوض. وقد لا يكشف المرضى الذين لديهم ناعور خفيف الشدة في الطفولة وحتى الكهولة ويمكن أن يحصل لديهم نزف فقط بعد جراحة كبرى أجريت لهم. تنشأ مضاعفات الناعور عن النزف المزمن في المفاصل والعضلات مما يقود إلى تشوهات شديدة

اللفافية التكاثرية. يعالج المرضى الذين لديهم مثبطات مكتسبة بشكل مشابه بالعامل السابع المفعول أو FEIBA أو العامل الثامن الخنزيري ويشكل العلاج المكتشف بكاكتات المناعة (السيكلوفوسفاميد والبريدنيزون) الركيزة الأساسية في العلاج الناجح ويجب البدء به حالما يكون ذلك ممكناً لاجتثاث هذه المثبطات.

#### عوز الفيتامين K

قد يحصل نزف لدى مرضى المشايخ أو المصابين بأمراض شديدة خارج المشفى بسبب عوز مكتسب في عوامل التخثر. وفي مقدمة أسباب انخفاض مستويات عوامل التخثر هذه هو نقص أو عوز الفيتامين K. وينتج عوز الفيتامين K عن واحد مما يلي: (1) داء في الطرق الصفراوية يتداخل مع الدوران المعوي الكبدي ويقود إلى سوء امتصاص للفيتامين K. (2) الأدوية وخصوصاً الصادات. وهناك أدوية أخرى مثل (الكولسترامين) توقف امتصاص الفيتامين K مباشرة وبشكل كلي. وهذه الآلية تتضمن أيضاً السيفالوسبورينات التي تتداخل مع الاستقلاب داخل الكبد لهذا الفيتامين المنحل بالدم. (3) الحالة التغذوية السيئة والمحرضة بالأمراض المسببة لسوء الامتصاص (الذرب) أو مرض مزمن أو شح الوارد المعوي في الأشخاص المصابين بأمراض حادة. وكما هو ملاحظ فإن العوامل II, VII, IX, والعامل X هي عوامل معتمدة على الفيتامين K كما هو الحال بالنسبة للبروتين C وS. يحصر الوارفارين عملية إضافة جذر الكربوكسيل للموقع غاماً من تلك العوامل والتي تعتمد على الفيتامين K في إنجازها مما ينتج عنه نقصان حاد في المستويات الوظيفية للعامل السابع لأنه صاحب العمر النصفى الأقل (6 ساعات). ويفيد إعطاء الفيتامين K بالطريق الخلالي (10 ملغ/يوم لمدة 3 أيام) تصنيع عوامل التخثر في حال وجود كبد طبيعي.

#### النزف الحادث لدى المصابين بمرض كبدي

يحدث لدى المرضى الذين لديهم مرض كبدي خفيف إلى متوسط الشدة تطاول PT ويكون ال PTT عادة طبيعياً. أما المرض الكبدي الشديد فإنه يسبب تطاول كلا الزمنين PT و PTT. ويعكس مرضى عوز الفيتامين K وأولئك الذين يتعاطون الوارفارين فالمرضى المصابين بمرض كبدي يكون لديهم مستويات منخفضة من جميع العوامل تقريباً وليس فقط العوامل المعتمدة على الفيتامين K ولكن باستثناء العامل الثامن. فعلى الرغم من أن زرع الكبد يزيد من مستويات العامل الثامن في مرضى الناعور إلا أن مستوياته ترتفع في حال وجود مرض كبدي مما يوحي بوجود مصادر أخرى لإنتاج العامل الثامن خارج الكبد. وحدوث نقص في مستويات العمل الثامن لدى مريض كبدي يوحي بحدوث التخثر المنتشر داخل الأوعية. ولذلك عند تقييم تطاول زمن (PT) فإن معايرة العامل السابع والعوامل غير المعتمدة على الفيتامين K كالعامل الخامس تكون مفيدة أكثر. في عوز الفيتامين K يكون العامل السابع منخفضاً والخامس طبيعياً وبشكل معاكس فإن مستويات كلا العاملين السابع والخامس يجب أن تكون منخفضة في المرضى المصابين بداء كبدي معمم. زمن ال PT هو معيار حساس للوظيفة الكبدية ويكون مرتفعاً حتى في المصابين بمرض كبدي بسيط، ويسبق هذا الارتفاع حدوث انخفاض مهم في مستويات الألبومين أو طليعة الألبومين ويكون مترافقاً مع تغيرات خميرة الترانس أميناز. المرضى الذين لديهم مرض كبدي خفيف إلى متوسط الشدة يكون لديهم زمن ال PT متطاول ولكن يبقى زمن PTT ضمن المجال الطبيعي، إلا أن حدوث مرض كبدي شديد يجعل ال PT أكثر تطاولاً وكذلك يصبح زمن

نزوف عضلية ومفصلية مثل مرضى الناعور. يبقى بعض الأشخاص الذين لديهم نقص العامل V لا عرضيين حتى يتعرضوا لشدة أو جراحة أو رض. ويعتقد أن هؤلاء يملكون عاملاً صفيحياً خامساً طبيعياً المقدار. يمكن علاج مرضى نقص العامل V بنقل البلازما الطازجة المجمدة أو بنقل الصفيحات. فالصفيحات مفيدة بشكل خاص في المرضى الذي طوروا مضادات للعامل الخامس بعد أن تلقوا معالجة بلازمية طويلة الأمد. وبشكل نادر. يرث المرضى عوزاً مركباً في عوامل التخثر مثل العوز المشترك للعاملين V و VIII.

يكون لدى المرضى الذين لديهم عوز في العامل XI اضطراب نرزي أخف من مرضى الناعور. حتى لو وصل العامل XI إلى مستويات أقل من 5%، ويعالجون بنقل البلازما. بينما نقص العامل X يكون عادة أكثر شدة ويعالج أيضاً بنقل البلازما. إن عوز العامل XI المكتسب هو اضطراب في مورثة جسمية متحية. يشاهد بشكل أكثر تواتراً بين يهود الأشكيناز. يحدث عوز العامل X بالترافق مع الداء النشواني الذي يحدث فيه ادمصاص للسلاسل الخفيفة الشاذة الجائلة في الدوران والتي تؤدي إلى إمعاء العامل العاشر وتنتج مستويات منخفضة منه مع حدوث نزوف عفية وإن مرضى عوز العامل السابع النادرين والذين يكون لديهم مستوى العامل السابع أقل من 10% يمكن علاجهم بمعدقات البروترومين المكثف (البروبلكس T يحوي أعلى المستويات من العامل السابع) أو بواسطة العامل السابع المفعول المؤشب. وإن تطور تصفية أو إعادة تصنيع العوامل هي عملية مهمة لأن تعويض مستويات العوامل في البلازما الطازجة المجمدة عملية صعبة في أحسن حالاتها. إن تركيز العوامل في البلازما الطازجة المجمدة مشابهة لتلك في الكائن الحي ولذلك فإن المريض يمكن أن يحتاج إلى 4 وحدات من البلازما الطازجة المجمدة لزيادة مستويات العامل من 5-30%. يؤدي هذا التحميل العالي بالسوائل إلى مشاكل كثيرة في المرضى الذين لديهم داء قلبي. قصور كبدي، أو عدم كفاية كلوية.

#### الاضطرابات المكتسبة للعوامل التخثرية

##### مثبطات العوامل

يطور حوالي 25% من المرضى المصابين بالناعور أضداداً ذاتية ضد العامل الثامن المنقول لهم. تعمل هذه الأضداد من الناحية الوظيفية في الحي. ويمكن قياسها في الزجاج بوحدات Bethesda (BU). 1BU مصمم لكي يكون وحدة مثبطة تعادل 50% من فعالية العامل. المثبطات ذات العيار العالي ( $10 > BU$ ) تعادل فعالية العامل المكثف المنقول. عادمة فعاليته في حوادث النزف. وبذلك يحتاج النزف لمعالجة باستخدام عوامل مثل الفاعلية المتجاوزة لتثبيط العامل VIII (FEIBA) أو العامل السابع المفعول المؤشر VIIa. من أجل المعالجة طويلة الأمد. يتحقق تثبيط المثبطات بإشراك المعالجة بـ: IVIG, مثبطات المناعة، فصادة البلازما، وتحريض التحمل المناعي باستعمال تسريبات مركزة عالية الجرعة. مرضى الناعور B لديهم معدل وقوع منخفض للمثبطات (2-6%) وما عدا ذلك فهي تعالج بنفس النمط جرعات عالية من معدقات البروترومين المكثفة. (FEIBA). أو العامل السابع المفعول لتجاوز الفعالية المثبطة وينفس الخطة من أجل التثبيط طويل الأمد للأضداد.

يحصل اكتساب مثبطات للعامل الثامن (وبشكل أندر لعوامل التخثر الأخرى) أحياناً في أشخاص ليس لديهم ناعور. ليس لهؤلاء المرضى قصة نزف. إلى أن يتطور المثبط لديهم حيث يحضرون فجأة بنزف شبيه بالناعور في المفاصل والفضلات. ويحدث اكتساب المثبطات عادة في الأشخاص الكهول. وعندها يمكن أن تكون عيارات مثبطات العامل الثامن بكميات عالية جداً ويمتدح اكتساب هذه المثبطات بشكل واسع مع الأمراض الخبيثة ولاسيما الاضطرابات

III. VII. IX. XI) يمكن أن لا تسبب تطاولاً في زمن PT أو PTT ولكن تحري انخفاض العامل المعني يكون إيجابياً. النزف الخفيف والذي غالباً ما يحصل بوقت متأخر أو بعد رض أو جراحة يمكن أن يحصل في مرضى لديهم خثرة غير مستقرة ناجمة عن عوز العامل XIII أو عن اعتلال فيبرينوجين الدم. وقد تتظاهر عوز العامل XIII في الولدان بنزف متأخر من القطعة المتبقية من الحبل السري. يسبب عوز العامل XIII زيادة في حلولة الخثرة في البولة، فعندما تكون الخثرة منحلة في البولة (8 مول/ل) يجب إجراء الـ ELISA لتحري مستويات العامل XIII. يعالج عوز العامل XIII بالبلازما الطازجة المجمدة. تؤدي مستويات الفيبرينوجين المنخفضة والوظيفة غير الطبيعية للفيبرينوجين إلى تطاول زمن الترومبين والريبتلاز. يتطاول زمن الترومبين أيضاً بالهيبارين، ولكن زمن الريبتلاز غير حساس للهيبارين وبذلك يمكن استبعاد التلوث بالهيبارين لدى تحري مستويات ووظيفة الفيبرينوجين في حال وجود الهيبارين. أخيراً يجب تقييم المرضى الذين لديهم تعداد صفحي وأزمان تخثر طبيعية بفحص الوظيفة الصفحية النوعية حيث يمكن تشخيص أنماط العوز الوراثي للمستقبلات الصفحية أو الحبيبات وكذلك الشذوذات الصفحية المكتسبة الناجمة عن تناول الأدوية أو ازدياد البولة في الدم بإثبات النتائج الشاذة للتكدس الصفحي.

الـ PTT غير طبيعي. تتضمن أسباب النزف في الأمراض الكبدية (غير تلك التي تتضمن نقص تصنيع العوامل):  
(1) نقص طرح منتجات تحلل الفيبرين المترافق أو غير المترافق مع الـ DIC. (2) تثبيط الوظيفة الصفحية. (3) ازدياد مستويات مفعل البلاسمينوجين النسيجي. إن تعويض عوامل التخثر ببلازما طازجة مجمدة هي المعالجة المختارة. ولكن يظهر أن العلاج بالعامل السابع المفعل المؤشب واعد في الوقاية من النزف في الداء الكبدي.

## النزف في المرضى الذين لديهم فحوص مخبرية طبيعية

يعضد المريض أحياناً باضطراب نزفي (وبدون وجود شذوذات في نتائج الفحوص المخبرية (PTT. PT. التعداد الصفحي). وكما لوحظ سابقاً، فإن هذه الاضطرابات تتضمن فرقرات وعائية. ولكن المرضى الذين لديهم تغيرات نزفية أخرى قد يأتون بهذا النمط (الشكل 52-1) يمكن أن يكون لدى المرضى الذين لديهم نزف ناجم عن داء فون ويلبراند خفيف PTT طبيعي. ولكن دراسات إضافية تظهر عادة نقصاً خفيفاً بالعامل الثامن. أعداد العامل فون ويلبراند، أو VWF Rcof. إن مقايسة عديدات الوحدة يمكن أن تكون غير طبيعية في النمط الخفيف 2A VWD وبشكل مشابه. فإن حالات العوز الخفيفة للعوامل

## اقــاق مســــــــــــة تقبلية

استعمال عوامل التخثر VIII و IX المؤشبة له دور كبير في انقاص الخمج الفيروسي لدى مرضى الناعور إما العوامل المؤشبة الأخرى، متضمنة VIII و VWF فهي قيد الاستعمال أو قيد التجارب السريرية لمعالجة النزف في حالة الناعور VWD، وعلى التوالي وأيضاً لا تزال تدرس في حالات أخرى، متضمن الحالات بعد الجراحية والرض، تسمح هذه المرفقات القوية للأطباء أن يواجهوا علاجهم إلى الية النزف النوعية لانقاص استعمال منتجات الدم والدرف/المرضيات المرافق للنقل.

أحد أهم المحاولات في معالجة النزف هو استخدام المعالجة الموروثة مرضى الناعور. تقترح التجارب على الإنسان والحيوانات الكبيرة معطيات بأن التعديل الداعم لمستويات العامل ممكنة بالمعالجة الموروثة المباشرة. قد يعني هذا الإيجاد الواعد أن مرضى الناعور في المستقبل القريب قد يحصل بالمعل على فترات عوادة من حالتهم المرضية، وتمكنهم من تأجيل أو حتى إيقاف تسريب العامل المتكرر، وربما إنقاص وقوع و/أو شدة ظهور المضطد.

# اضطرابات الأرقاء، التخثر

## التقييم السريري للتخثر

النسيجي، ومركب أوكسيد الآزوت. (2) التأثير النوعي لتحت الأنماط في الخلايا البطانية، على سبيل المثال يصعد الكرب الحاد تركيب أوكسيد الآزوت في الشريان الأبهر ولكن ليس في الشريان الرئوي. (3) الفروق في تنظيم الاستسناخ المورثي في EC للبروتينات مثل عامل فون ويلبراند (VWF).

## داء الانصمام العصيدي

يبعث هذا المقطع بإيجاز تلك العوامل المؤهبة للتخثر في موقع اللويحة العصيدية (الانصمام العصيدي)، الفيزيولوجيا المرضية للتكون العصيدي مشروحة في الفصل 9. بالإضافة إلى التنظيم الداخلي في الخلايا البطانية (EC) للأرقاء، فإن التفاعل بين ECs والجهاز الحال لليفين هم في تطور داء الانصمام العصيدي. إن العوز في التحرر البطاني (EC) لمفعّل البلاسمينوجين النسيجي (T-PA) قد يؤهب لدى المرضى إلى التخثر الشرياني. وخصوصاً في الشرايين الإكليلية. على سبيل المثال، الطعوم المغايرة القلبية التي استزفت t-PA كان لها معدل وقوع أعلى في انسداد الشريان الإكليلي ومعدل بقيا للطعم أقل من الطعوم المغايرة مع مستويات PA - طبعية. إن Aprotinin، الذي يخفض من الضياغ الدموي أثناء وضع المجازات الرئوية القلبية عن طريق تأثيراته المضادة لحل الليفين. يتشارك مع ازدياد خطورة انسداد الطعم الوريدي واحتشاء العضلة القلبية بعد المجازة القلبية الوعائية. على الرغم من أن عوامل الخطورة القلبية الوعائية قد تؤثر على تركيب مثبط تفعيل البلاسمينوجين (PAI-1) فإن ارتفاع مستويات (PAI-1) ومسؤوليتها عن تحمل زيادة خطورة في داء التصلب العصيدي أو الأحداث الإكليلية مازال مثيراً للجدل. باستثناء معاودة التضيق المتأخر بعد الرأب الوعائي.

## فرط الهيموسيسيتين في الدم

إن أحد الاضطرابات المرتبطة بالتخثر العصيدي والتخثر الوريدي هو فرط الهيموسيسيتين في الدم. ميزت الدراسات مكبراً أن مستويات الهيموسيسيتين (HIC) المصلية المرتفعة، كما هو موجود في متلازمات خلقية نادرة تصنف ببيلة هيموسيسيتين ومتلازمات فرط الهيموسيسيتين في الدم. (مثل عوز cystathionine B- synthase). تتشارك مع الصمات الخثرية والتصلب العصيدي المبكر الشديد، قد يؤدي HCY الـ Ecs أو قد يخفض تنظيم الوظيفة المضادة للتخثر الطبيعية في Ecs. ولكن هناك دراسات تؤيد فكرة أنه حتى الارتفاع الطفيف بـ HCY (الموجود عند حوالي 5% من عموم السكان) يؤدي إلى زيادة الداء الشرياني الإكليلي والمحيطي والدماغي. يمكن قياس HCY في

تعدد مقارنة المريض الذي لديه صمة خثرية بالقصة السريرية الموجودات السريرية، والدراسات المخبرية، تتضمن الأحداث التي تثير الخثار الوريدي العميق (DVT): التثبيت، الجبائر، وإجراءات جراحية أخرى. واستخدام مانعات الحمل الفموية، والحمل، الخثار الوريدي الذي يكون ناكساً (الأهبة للتخثر، ويحدث في عمر مبكر في مواضع غير عادية (مثل الأوعية المخية) أو يترافق مع قصة عائلية للصمات الخثرية قد تشير إلى اضطراب وراثي وبالمقابل قد يترافق الخثار الوريدي المكتسب مع اضطرابات مهمازية مثل انحلال الدم (بيلة خضابية دموية اشتدادية ليلية، فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي) أو اضطراب الكولاجين الوعائي أو أمراض خبيثة مختلفة إن الداء الخثاري الشرياني الأشيع هو المترابك فوق لويحة تصلب عصيدي متمزقة (مثل الداء الشرياني الإكليلي)، واضطرابات الصمات العصيدية (مثل جلطة إفقارية). يجب أن تأخذ المقاربة السريرية للداء الخثاري بعين الاعتبار موقع المرض (شريانية أم وريدية والسرير الوعائي الدقيق) وفيما إذا كانت هناك شذوذات في البطانة الوعائية أو الصفائح أو العوامل الحالة للخثرة تؤهب لحدوث الصمات الخثرية.

## الأسباب الوعائية للتخثر

يحدد ثالوث فيرشو Virchow's الآليات الظاهرية الأساسية في التخثر ضعف الجريان الدموي، أذية الجدار الوعائي، عدم التوازن مع رجحان لقوى الطلائع المخثرة على المضادة للتخثر. المفهومين الأولين موضعين بوضوح في السريري الوعائي الدقيق، وعلى الرغم من أن الجزء الثالث من الثالث قد يكون جهازياً فإن المعطيات تظهر الآن تنظيمياً محدوداً على الأقل للسرير الوعائي الدقيق في التوازن المرقى للدم. كمثال، يؤهب العوز الخلقي لمضاد الترومبين III (ATIII)، أو البروتين C أو البروتين S لحدوث DVT في الأطراف السفلية ولكن ليس في العلوية. وبالمقابل فإن اضطرابات زيادة القابلية للتخثر المترافقة مع العامل V وطفرة طبيعة الترومبين G20210A لا يؤهب لـ DVT في الأطراف السفلية فحسب وإنما أيضاً لخثار وريدي في الدماغ. يظهر أن هذه الفروق في القابلية الزائدة للتخثر تنظم بالتفاعل المتبادل لهذه العوامل الجهازية مع التحول التعبيري لإشارة الديناميكية والبيئة المجهرية للنسج الوعائية الواضحة. يتواسط هذا التنظيم المرقى للدم في النسج الوعائية عدة عوامل تتضمن: (1) إشارات البيئة الصفيرية مثل الكرب الحاد الذي يؤثر على خلايا البطانة الوعائية (EC) في التعبير عن Thrombo modulin، العامل



## الجدول 53-1. المالحات المضادة للصفائح

مثبطات السيكلوأكسجيناز

الأسبرين

مضادات الالتهاب الغير ستيروئيدية غير الأسبرين

حاصرات مستقبل الADP

Clopidogrel

Ticlopidine

مثبطات الفوسفودي استراز

Dipyridamale

Prostacyclin

حاصرات  $\alpha_1$  GPII b/III a RGD

Abciximab

Integrilin (or generic Eptifibatide)

Lamifiban

Tirofiban

Xenicalofiban

RGD = هو التالي من الحموض الأمينية arginine- glycine- aspartate

ولمنع التخثر على المجازة بعد إعادة التوعية، على الرغم من أن التأثيرات الجانبية الدموية لـ Ticlopidine مهمة.

وجهت الوسيلة الثالثة لحصر تفعيل الصفائح إلى مستقبل الصفيحة الرئيسي من أجل فيبرينوجين الرابط وعامل فون ويلبراند. GPII b/III a. أحد أوائل مثبطات GPII b/III a كان الضد وحيد النسيلة المعدل Abciximab الذي يمنع GPII b/III a من الارتباط مع مولد الليفين ويمنع بالتالي التكدس الصفحي يمنع لـ abciximab وبشكل ناجح عودة التضيق بعد الرب الوعائي أو وضع المجازات أو الانحلال الخثري الدوائي. كما يستخدم لمنع امتداد الاحتشاء ويحل الخناق الصدري غير المستقر. حاصرات GPII b/III a الأخرى (مثل eptifibatide [Integrilin] و tirofiban [Aggrastat]) التي تتداخل مع مواقع الروابط أرجنتين غليسين- إسبارتات (RGD) في GPIIb/IIIa. هي فعالة أيضاً في معالجة الحوادث الإكليلية الحادة الاستخدام الناجح لمثل هذه الحاصرات عند مرضى لديهم خطورة حدوث إحداث قلبية وعائية هو تعزيز إضافي لأهمية التفاعلات بين المستقبل ورابطه في التشكيل الخثري. إن مثبطات GPIIb/IIIa مستتابة حالياً للاستخدام الوريدي عند مرضى مصابين بخناق صدر غير مستقر واحتشاء العضلة القلبية وللحفاظ على الانفتاح الإكليلي بعد إعادة التوعية. نقص الصفائح غير شائعة (>2%) لاستخدام جميع مثبطات GPII b/III a. أكثر اختلاط احتمالاً أنه مرتبط بالتعرض لـ mcoepitopes على المستقبل وتخرب الصفائح المتواسط بالمناعة. تصفية الدواء، مع أو بدون نقل الصفائح يحل بشكل نموذجي نقص الصفائح خلال 1 أسبوع. إلا أنه إذا كانت التراكيب الفموية من مضادات GPII b/III a تظهر فعالية في منع الخناق. والاحتشاء. فإن المعالجة طويلة الأمد قد تكون جزءاً من الاستراتيجيات لمنع المتلازمات الإكليلية الحادة مستقبلاً.

ليس الـ GPII b/III a مهماً على نحو واضح في الخثار العصيدي المعتمد على الصفائح فحسب، فالآن يظهر أيضاً أن نمطاً مثلياً صفيحياً خاصة من GPII b/III a (A2) P1 (مشرح في الفصل 52) هو عامل خطورة مهم في الخثار الإكليلي. أظهرت الدراسات أن النمط

المصل بعد صوم المرضى أو بعد أخذهم جرعة من الميثيونين. وتشير التجربة إلى أن كلا القياسين مهمان بحيث يتأثران بالشذوذات المختلفة لاستقلاب HCY إما في حلقة إعادة الأمثلة أو عبر سبيل نقل الكبريت transsulfuration على الترتيب. مستويات HCY المرتفعة باعتدال غالباً ما تتشارك مع الشكل الحساس للحرارة من الأنزيم المرجع لـ 5,10-methylene tetrahydrofolate (MTIIF) ينتج هذا البروتين عن موضع متعدد الأنماط الظاهرة (C677T) في المنطقة المشفرة من موقع رابط MTIIF. تحدث هذه الطفرة بما يقارب 30٪ إلى 40٪ من عموم الناس وترتبط بالارتفاع الطفيف في HCY. حتى أن المرضى متمثلين بالأشج بالنسبة للنمط الظاهري لديهم مستويات HCY أكثر احتمالاً لأن ترتفع عندما يحدث لدى مثل هؤلاء المرضى عوز نسبي في الفولات في الحقيقة إن العوز في أي من التماثل الفيتامينية للاستقلاب HCY (الفولات) فيتامين B6. فيتامين B12 قد تقود إلى الفرط المعتدل في الهيموسيسيتين الدموي. إن الانخفاض الحاصل في مستويات HCY الدموية بعد إعطاء فيتامين B6 وفيتامين B12 والفولات هو على الأرجح العلاج الأكثر فعالية لخفض كل من مستويات HCY وخطورة الانصمام العصيدي المرافقة، بغض النظر عن سبب فرط الهيموسيسيتين الدموي.

## دور الصفائح

على الرغم من أن الشذوذات المرتبطة بالEC تؤثر على الإرقاء الدموي بشكل واضح فإن لتفعيل الصفائح والتصاقها دور حاسم في تطور الانصمام العصيدي. خاصة عند مرضى لديهم احتشاء عضلة قلبية. خناق صدر غير مستقر وسكتة إقفارية. بالإضافة إلى ذلك. كلا المعالجة المضادة للصفائح الحادة والمزمنة هي الوسائل الأولية للحفاظ على الانفتاح بعد إعادة التوعية الإكليلية. يمكن أن توجه المعالجة المضادة للصفائح ضد وظائف صفيحة معينة ومنها: تشكل الترومبوكسان A2 المتواسط بالسيكلو أكسجيناز. التفاعل بين ADP ومستقبلاته الصفيحة، والرابطة المؤدية للتكدس الكائنة بين البروتين السكري GPII b/IIIa (GPII b/III a) ومولد الليفين (الجدول 53-1).

يعتبر الأسبرين ولفترة طويلة دعامة أساسية في معالجة احتشاء العضلة القلبية والخناق والسكتة وذلك بسبب تثبيطه اللا عكوس للسيكلوأكسجيناز الصفحي وهي عملية تؤدي إلى إيقاف تحرر الترومبوكسان A2. يحصر الأسبرين وبشكل فعال التجمع الصفحي بإضعافه الشادات الفيزيولوجية (انظر الجدول 52-4). ولكن الأسبرين هو مثبط جزئي فقط لتثبيته الصفائح بالترومبين والشادات القوية. لذلك فإن حصر سبل تفعيل الصفائح وليس عبر الترومبوكسان A2 أصبح طريقة مهمة لمعالجة المرضى الذين هم على خطورة لإحداث انصمام شرياني. تمنع بعض الأدوية المستعملة بشكل خاص لمعالجة السكتة والداء القلبي الإكليلي مستقبل الADP في الصفائح من التفاعل ADP في وسط الجلطة. وبذلك تحد من انضمام صفائح جديدة. من خلال منع ADP المتحرر موضعياً من تفعيل صفائح إضافية. مثبطات Thionepyrimidine هي Ticlopidine و clopidogrel يستخدمان لمقاومة التأثيرات المحرصة بالـ ADP في الصفائح عن طريق مستقبلاتهما التي تمنع ارتباط ADP مع مستقبلاته على الصفائح. كلا الدوائين مثبطان بقوة لوظيفة الصفائح ويحدثان نزفاً يستمر أكثر من النزف الناجم عن الأسبرين. كلا الدوائين فعالين بالتضافر مع الأسبرين لمنع السكتة الإقفارية

تحديد النمط الوراثي عندئذ إن كان أليل العامل Vleiden موجوداً وإذا كان متماثل أم متغاير اللواقح.

العامل V Leiden عامل خطورة ضعف لزيادة قابلية التخثر. في عمر 50 سنة، كان هناك 25٪ فقط من الأشخاص الذين لديهم V Leiden متغاير الأمشاج وحدث لديهم DVT أو PE. بالمقارنة مع نسب متوية أعلى كثيراً عند أشخاص لديهم مؤهبات للتخثر وراثية أخرى. بالإضافة إلى ذلك، DVT أو PE عند أشخاص لديهم العامل V Leiden يترافق عادة مع عوامل خطورة مكتسبة مرافقة مثل التثبيت، الحمل، استخدام مانعات الحمل. تبين التقارير من حين آخر وجود مرضى لديهم العامل V Leiden متماثل اللواقح والذين كانوا غير عرضيين وفي عمر متأخر، على الرغم من أن العامل V Leiden متماثل اللواقح يترافق عادة مع خطورة متزايدة 90 ضعفاً للـ DVT مقارنة مع أشخاص لديهم النمط الشاذ العامل V. بالإضافة إلى ذلك، قلة من المرضى أظهرت مقاومة للـ APC دون وجود طفرة العامل V Leiden. على الرغم من أن العامل Cambridge آندر بكثير من العامل الخامس، فإن لديه طفرة مماثلة في موضع انشطار APC (Arg306) ويترافق مع مقاومة للـ APC وخثار. قد تحدث المقاومة المكتسبة للـ APC بوجود مضاد تخثر دأبي يؤدي لنتائج APC منخفضة على نحو زائف.

### البروترومبين G20210A

هناك طفرة أخرى تترافق مع التأهب الخثري الموروث، هي طفرة طليعة البروترومبين G20210A، والتي تحدث في المنطقة 3 غير المترجمة لمورثة طليعة البروترومبين، تؤدي هذه الطفرة إلى مستويات أعلى من الطبيعي من طليعة البروترومبين، وما يقارب الضعفين من الخطورة الزائدة لحدوث الـ DVT أو PE. توجد الطفرة متغايرة اللواقح عند حوالي 3٪ من السكان أوروبيي المصل. يبدو أن الطفرة لا تحمل أي اختلاف وظيفي في جزيء طليعة البروترومبين، ولا تختلف مستويات البروترومبين المرتفعة على نحو مميز عن المستويات عند أشخاص أسوياء كي تبرر إجراء القياس لها. لذلك، كيفية تأثير هذه الطفرة في طليعة البروترومبين على تطور الخثار ما تزال مجهولة. يتم تشخيص النمط الوراثي للـ G2210A من خلال فحص الـ DNA من أجل الطفرة النوعية.

### العوز الوراثي للبروتينات المضادة للتخثر الطبيعية

إن الأعواز في مضادات التخثر الحادثة بشكل طبيعي (ATIII، البروتين C، البروتين S). أقل شيوعاً من العامل V Leiden أو طليعة البروترومبين G20210A، لكنها أكثر احتمالاً لأن تحدث خثار وريدي عرضي في عمر مبكر، ما يقارب نصف الخثرات التي تحدث في هذه الأعواز فقط، تترافق مع عوامل خطورة مكتسبة مثل الحمل والجراحة والتثبيت. يتم تحري كل من ATIII أو البروتين C أو البروتين S بمعايير وظيفية و/أو مستضدية لأن بعض الطفرات تحدث انخفاضاً في العوامل المستضدية وبعضها تحدث بروتينات مختلفة الوظيفة. لقد ترافقت طفرات عدة مع هذه الأعواز. وكلها غير سائدة يقلل الأعواز ATIII وبروتين C وبروتين S إجمالاً أقل من 5٪ إلى 10٪ من كل المرضى الذين أصبح لديهم DVT و/أو PE. ATIII هو مضاد تخثر وموجود بشكل طبيعي

الأليلي (A2) P<sub>1</sub> الجزئي GPIIIa يترافق مع زيادة في وقوعات الحوادث الإكليلية وكلاً من الخناق غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية. على الرغم من أن هذه الموجودات هي في موضع خلاف، إلا أن أغلبية الدراسات وجدت أن النمط الأليلي (A2) P<sub>1</sub> هو عامل خطورة إكليلي تقترح الأدلة أيضاً أن (A2) P<sub>1</sub> والأنماط الأليلية لمستقبلات الصفائح الأخرى التي تترافق مع الخثار يمكن أن تعزز الزيادة في الاستجابة الصفيفية للشادات.

## عوامل الخطورة الوراثية للتخثر الوريدي

تمت دراسة التوازن بين تشكيل الترومبين والسبل المضادة للتخثر على نحو زائد عند مرضى لديهم عوز وراثي في مضادات التخثر الحادثة طبيعياً (الجدول 53-2). هؤلاء المرضى مؤهبون للإصابة بالخثار الوريدي والصمة الرئوية (PE).

### العامل VLeiden

الاضطراب الموروث الأكثر شيوعاً المؤدي لحدوث (DVT) هو الطفرة في العامل Vleiden 50٪ تقريباً من عامة الناس متغايري اللواقح بالنسبة للعامل (Vleiden). تحدث طفرة العامل V في الموضع الذي ينشط فيه بروتين C المفعل ويثبط العامل الطبيعي Va (Arg506). ينجم عن إلغاء موضع الانشطار هذا مقاومة لـ (APC). يسمح قصور التثبيط للعامل Va الطافر لمركب البروترومينايز للميل للخثار. تحمل الوراثة متغايرة اللواقح للعامل Vleiden خطورة زائدة بما يقارب خمسة أضعاف للإصابة بـ DVT أو PE. يكون لدى ربع المرضى الذين تحدث لديهم إصابة بدئية بـ (DVT أو PE) العامل Vleiden متغاير الأمشاج، تزداد هذه النسبة إلى ما يقارب 60٪ عند أولئك الذين لديهم DVT ناكس أو لديهم قصة عائلية إيجابية بشدة لـ DVT. مقاومة APC يمكن إثباتها باختبارات خثرية خاصة مفادها أن إضافة الـ APC لن تحليل على نحو كاف زمن الترومبوبلاستين الجزئي. يمكن تحديد

### الجدول 53-2. الأسباب الوراثية للتأهب للتخثر

|   |
|---|
| مقاومة البروتين C المفعل/العامل Vleiden (20-60٪)      |
| فرط الهيبوسيسمتين الدموي (10-15٪)                     |
| طليعة البروترومبين G20210A (5-15٪)                    |
| عوز مضاد البروترومبين I (1-4٪)                        |
| عوز البروتين C (2-6٪)                                 |
| عوز البروتين S (2-5٪)                                 |
| عوز مفعل البلاسمينوجين النسيج (نادر)                  |
| الزيادة في مثبط فميل الترومبين (نادرة)                |
| خلل مولد الألفين الدموي (نادر)                        |
| انخفاض البلاسمينوجين (نادر جداً)                      |
| الاحتثار عند مرضى لديهم خثار وريدي عسير أو نسبة زائدة |

مستويات البروتين S الحر. تتضمن المعالجة قصيرة الأمد لعوز البروتين C أو S متوافق أو متخالف اللواقح المضاعف خاصة في الحالة التي تصيب حديثي الولادة (الفرغرية الخاطفة) البلازما أو البروتين C المركز مع جرعة كاملة من الهيبازين المضاد للتخثر. وكما في معالجة عوز ATIII، المعالجة طويلة الأمد بالوارفارين كانت ناجحة عند مرضى لديهم عوز في البروتين C أو البروتين S.

### عوامل الخطورة المكتسبة للخطر الوريدي

تحمل عدة أمراض جراحية وداخلية خطورة زيادة التخثر. إن عوامل الخطورة المكتسبة هذه معترف عليها. رغم أن الملامح الفيزيولوجية الأمراض المميز للخطر غير واضحة في معظم الحالات (الجدول 3-53). تتوافق العديد من عوامل الخطورة هذه بما فيها الجراحة (خاصة جراحة العظام) والرضوض مع التثبيت وركودة الجريان الدموي في النهايات السفلية. عندما يطلب الدليل على التخثر بشكل فعلي، فإن كلاً من الجراحة والرض يظهر أنهما يترافقان مع وقوعات مرتفعة كثيراً (>50٪) للـ DVT. بالإضافة إلى التثبيت فإن عوامل فيزيولوجية مرضية يمكن أن تساهم في خطورة DVT أثناء الجراحة أو الرض بما في ذلك الصمة الشحمية والأذية النسيجية. إن الأخيرة خاصة تالية لأذيات الرأس المغلفة والتي ينجم عنها تحرر العامل النسيجي كلياً، في بعض الحالات توضع مرشحات وقائية للوريد الأجوف السفلي عند المرضى الخاضعين لتأثير الرض، أظهرت وقاية من حدوث الـ PF. خاصة عند المرضى ذوي الخطورة العالية والذين لديهم مضاد استتباب لمضادات التخثر بسبب الخطورة الزائدة

وبشكل معقد مع سلفات الهيبازين ذات المنشأ الداخلي ليثبط كلا من الترومبين المتشكل والعامل Xa.

يؤدي عوز ATIII متخالف اللواقح إلى مستويات ATIII أقل من 50٪ وتترافق مع الخثار الذي يحدث حصراً في الدوران الوريدي. ومع ذلك فقد سجلت التقارير طفرة متماثلة اللواقح في الموضع الرابط للهيبازين في ATIII الذين ينجم عن خثار شرياني. يحدث الخثار في سن الـ (25 سنة) عند 50٪ من المرضى متخالف اللواقح. ATIII له وزن جزئي منخفض وقد يطرح عبر الكلية في البيلة البروتينية في المتلازمة الكلوية وهي عملية تقود إلى عوز ATIII المكتسب العرضي. يمكن أن يترافق مع عوز ATIII المكتسب (وأيضاً عوز البروتين C). أيضاً مع الداء الوريدي الساد الكبدي الشديد بعد زرع الخلية الجذعية. افترض باحثون أن ATIII والبروتين C تستهلك في الأوعية الصفيرية الكبدية المتأذية. يبدو أن إعاضة ATIII مع أو دون الهيبازين مفيدة في حل مشكلة استهلاك الصفائح واضطرابات السوائل في الداء الوريدي الساد بعد زرع الخلايا الجذعية. تتضمن المعالجة الناجحة للمرضى العرضيين مع عوز ATIII متخالف اللواقح إعاضة قصيرة المدى بـ ATIII مع المصورة أو مركزة مقترنة عادة مع الهيبازين أما المعالجة طويلة الأمد فتتضمن في الدرجة الأولى الوارفارين.

يفعل المعقد المكون من الترومبين والترمبويدولين على سطح E C البروتين C، و APC المقترن مع تيممة. البروتين S، يشطر ويعطل نشاط العامل Va و VIIIa تخفف هذه الأفعال من تكون طليعة الترومبيناز والتيناز على الترتيب. لتبط معدل توليد الترومبين. مثلما يحدث في عوز ATIII فإن عوز البروتين s والبروتين c المتخالف اللواقح يترافقان مع خثار وريدي. وأحياناً شرياني. في عمر مبكر (وسطى الحدوث بين 20-40 سنة) يحدث عوز البروتين C متماثل اللواقح ويتواجد عند الولدان وعلى شكل فرقرات خاطفة مع خثار وريدي منتشر وتخر جلد. تم تسجيل حالة مشابهة عند البالغين بعد إعطاء المعالجة بالوارفارين دون إعطاء هيبازين في نفس الوقت، ولذلك تسمى تخر الجلد المحرض بالوارفارين. وجد لدى حوالي ثلث هؤلاء المرضى عوز البروتين C على أساس وراثي. بينما ظهر أن عند البقية عوز مكتسب في البروتين C يثبط الوارفارين إنتاج البروتين C المعتمد في تركيبه على الفيتامين K. وبسبب نصف العمر القصير لهذا العامل، فإن مستويات البروتين C تنخفض بسرعة قبل الانخفاض في مستويات طلائع عوامل التخثر II، IX، X. خلل التوازن الحاصل القصير بعد إعطاء الوارفارين يمكن أن ينعاز إلى جانب طلائع التخثر وينجم عنه أحياناً خثار واسع الانتشار في الأوعية الصفيرية. على الرغم من أن عوز البروتين C سواء كان مكتسب أو وراثي قليل التواجد نسبياً. فإن معظم السريريين يفضلون أن يعاكس التخثر كلياً عند مريض الخثار الوريدي بالهيبازين [سواء كان غير المجرى (UFH) أو ذو الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH)] قبل أن يتم البدء بالمعالجة المتزامنة بالوارفارين. العوز الوراثي في البروتين S متورط بشكل مشابه في تخر الجلد المحرض بالوارفارين. يمكن أن يكتسب عوز البروتين S أيضاً في الأمراض الحادة. يتحول البروتين S بشكله الحر ويرتبط إلى البروتين الرابط C4b. الشكل الحر من البروتين S هو الفعال فقط كعامل تميم للبروتين C. البروتين الرابط C4b هو من متفاعلات الطور الحاد ومستويات البروتين الرابط C4b الزائدة في المرض الحاد تنخفض

#### الجدول 3-53. الأسباب المكتسبة للتخثر

|  |
|--|
| أمراض داخلية وجراحية   |
| الأمراض المزمنة / المضادة للتجلط / معاد التحلل الذاتي / صمامات قلبية |
| حسية   |
| وحمل أدبي  |
| فقر دم حلال (الخبث المجلية، مرضية نفس الصفائح الخثرية)               |
| عزل لمبيدات الدم   |
| التثبيت  |
| الحساسات   |
| الاضطرابات التنكسية القوية / كثرة الصفائح الدموية                    |
| المتلازمة الكلوية  |
| إجراءات الجراحة العظمية  |
| الحمل  |
| المرض / الصمة الشحمية  |
| الدوائية   |
| نقص الصفائح المحرر بالهيبازين  |
| مبادئ الحمل النموية  |
| الحالات المركبة من مركب طليعة الترومبين.                             |

الكارديوليبين عادة ب-ELISA. بينما يتم تحري مضادات التخثر الذائبة بالتطاوّل في الأمّد في اختبار التخثر المعتمد على الفوسفوليبيدات. (زمن البروترومين، PTT. أو زمن التخثر بمصل الأفعى الراشل (Russel). والذي يتم تصحيحه بإضافة زيادة من الفوسفوليبيدات. لذلك فإن مضادات التخثر الذائبة اسم مضلل فعلاً. لأن وجودها يؤهب إلى التخثر أكثر من النزف. مفهوم مضلل آخر حول هذه التسمية وهو أن أضعاد الفوسفوليبيدات الارتكاسية توجه بشكل حقيقي ضد البروتينات الرابطة للفوسفوليبيدات في المصل،  $\beta_2$ . غليكو بروتين 1 ( $\beta_2$ -GPI) والبروترومين. والأكثر من ذلك أن خطورة الخثار يظهر أنها الأكثر قوة عندما توجه الأضعاد (خاصة IgG، وأيضاً IgM أو IgA) بشكل نوعي ضد  $\beta_2$ -GPI.

### فرط القابلية للتخثر واضطرابات الصفيفات

فرط الصفيفات الأساسي وبيضاض الدم نقوي المنشأ المزمن وكثرة الحمر هي اضطرابات تكاثرية نقوية نسيلية تكون شاملة (نقص الصفيفات الأساسي) أو جزئية (ابيضاض دم نقوي المنشأ مزمن، كثرة الحمر) وتتميز بزيادة عدد الصفيفات ولذلك تدعى كثرة الصفيفات البدئية. يظهر قياس تكس الصفيفات في هذه الاضطرابات غالباً استجابات شاذة خاصة لصفاف الشاذات مثل الأدينالين وADP. إلا أن التكس الشاذ لا يتماثل جيداً مع خطورة النزف أو خطورة التخثر. المرضى الذين لديهم اضطرابات تكاثرية نقوية لديهم خطورة التخثر. المرضى الذين لديهم كثرة حمر احمرارية يتعرضون بصورة خاصة لمعدل حدوث عال من التخثر في الدوران الوريدي المساريقي والبابي والكبدية. تحدث مضاعفات التخثر الشريانية والوريدية في نقص الصفيفات الأساسي، حتى عند مرضى شبان، إلا أنه لا توجد عوامل خطورة واضحة تنبئ أياً من المرضى المصابين باضطرابات نقوية تكاثرية سيتطور لديهم الخثار. يعتقد أن المحتوى الصفيفي المرتفع خاصة أكثر من 1000000/ميكروليتر أنه يزيد خطورة الخثار، وتشير التجربة إلى أن معدل الاستبدال الصفيفي المرتفع في كثرة الصفيفات يترافق مع مضاعفات صمية خثرية. ويثبت هذا الأخير بدراسات معدل البقاء بالفعالية الشعاعية للصفيفات وبزيادة في النسبة المئوية للصفيفات الشبكية المترافقة مع الخثار. قد تحدث العوامل المضادة للصفيفات نزفاً عند مرضى لديهم اضطرابات تكاثرية نقوية. لذلك يستطب الأسبرين عند المرضى ذوي الخثار الرضي فقط، مثل أولئك المصابين باحمرار الأطراف المؤلم. تزيد المعالجة الناجحة بالأسبرين عند المرضى العرضيين البقاء في عمر الصفيفات عن طريق إنقاص التصفية الصفيفية. تتضمن العلاجات الأخرى لمنع المضاعفات الخثرية لكثرة الصفيفات تخفيض معدل الصفيفات بالهدروكسي يوريا أو Anegrelide. المرضى الذين لديهم كثرة صفيفات ارتكاسية (ثانوية) ناجمة عن فقر الدم بعوز الحديد أو الأخماج المزمنة أو التهاب المفاصل الرثياني أو بعد استئصال الطحال ليس لديهم عموماً زيادة مميزة في خطورة الخثار.

لنزف. ركودة الجريان الدموي في الزائدة الأذينية اليسرى مع الرجفان الأذيني هو مصدر آخر للصفات الخثرية الجهازية (عادة سكتة) عند مرضى غير معالجين.

### الحمل واستخدام مانعات الحمل الفموية

إن كلاً من الحمل واستخدام مانع الحمل الفموية يحملان خطورة زائدة للإصابة ب DVT و PE. تباير اللواحق للعامل V Leiden المرافق يزيد أيضاً خطورة DVT. PE عند النساء اللواتي يتناولن مانعات الحمل الفموية. يزيد التدخين لدى النساء اللواتي يتناولن مانعات الحمل الفموية من خطورة الخثار، ويعتقد أن هذا ناجم عن زيادة فعالية الصفيفات، المتواسط في جزء منها زيادة تركيب الترومبوكسان. تشير المعطيات الوبائية بوضوح إلى أن التدخين هو عامل الخطورة القلبي الوعائي الرئيسي، وبشكل مشابه تتورط عوامل خطورة مساهمة أخرى مثل مركبات الأستروجين والبروجسترون في مانعات الحمل، الجيل الثالث لمانعات الحمل لا يزيد من خطورة حدوث الخثار. بينما عوامل الخطورة الإضافية للخثار. مثل فرط الهيموسيسستن، لها دور في التداخل مع استعمال مانعات الحمل بشكل غير معروف.

### حالات الطلائع الخثرية Prothrombotic states

كما لوحظ سابقاً، يبدو أن التخثر في المتلازمة الكلائية يترافق مع ضياع ATIII عبر الكليتين، ويبدو أنه يتم توسط حالات الطلائع الخثرية الأخرى عن طريق تدهم الخلايا الدموية، ربما عن طريق زيادة التعرض إلى الفوسفوليبيدات الغشائية كبادئات للتخثر. تتضمن هذه الحالات: صمامات القلب الصناعية، داء الخلية المنجلية والأنماط الأخرى من فقر الدم الانحلالي، يظهر أن التفعيل والتصفية الصفيفية هي التظاهرات البادئة للتخثر الأولية في نقص الصفيفات المحرض بالهيبارين وفرغرية نقص الصفيفات الخثرية (انظر الفصل 52). من المحتمل وجود فيزيولوجيا صفيفية شاذة في أمراض النقي الارتشاحية المترافقة مع الخثار. على الرغم من أن التخثر داخل الوعائي المزمن موجود في بعض الأدوية الخبيثة (متلازمة Trousseau's). ويبدو أن الأدوية الخبيثة عموماً تترافق مع زيادة خطورة PE، DVT غير المتعلقة بالتخثر المنتشر داخل الأوعية.

### متلازمة أضعاد الفوسفوليبيد

هي اضطراب مكتسب آخر مؤهب للتخثر. يمكن لمتلازمة APA أن تتواجد كاضطراب بدئي أو قد تكون ثانوية مترافقة مع أمراض مناعية ذاتية أخرى مثل الذأب الحمامي الجهازية. جميع تظاهرات متلازمة الAPA متعلقة بفرط القابلية للتخثر بما في ذلك الخثار الشرياني أو الوريدي الناكس ونقص الصفيفات الدموية الناجمة عن تصفية الصفيفات والفقدان الجيني الناكس الناجمة عن القصور الوعائي المشيمي. تتضمن العلامات المصلية لمتلازمة APA أضعاد الكارديوليبين و/أو مضادات التخثر الذائبة. يتم تحري أضعاد

## التقييم المخبري للخنثار

إن الانصمام الخثاري الوريدي الناكس هو استئطاب قوي لإجراء الاختبارات المخبرية بحثاً عن الأسباب المؤهبة للتخثر. خاصة لدى مرضى بعمر أقل من 50 سنة وعند مرضى مصابين بـ DVT غير ممل، وعند أولئك الذين لديهم قصة عائلية للتخثر الوريدي. عند مثل أولئك المرضى، يجب أن يحدد المرء أية عوامل خطورة مؤهبة للنكس وأن يحدد أية اضطرابات وراثية قد تكون ذات ضرورة في الاستشارة العائلية أو تجنب عوامل خطورة بيئية إضافية. تتضمن المعايير المتداولة في دراسات التأهب للتخثر الوريدي التالي: (1) مقاومة (APC) باستخدام طريقة العامل V الممدد. (2) التمييط الوراثي لطليعة الترومبين G20210A. (3) معايرة أضداد التخثر الذاتية والأضداد المضادة للكارديوليبيين. (4) مستوى ATIII. (5) مستويات البروتين C والبروتين S (الجدول 53-4). التمييط الوراثي لطفيرة العامل V Leiden يجب أن يجرى عندما تتواجد المقاومة للـ APC لتحديد إذا كان المريض متغاير أم متماثل اللواقح. يمكن التحري عن الأضداد النوعية لـ GPIIb/3a من تأكيد متلازمة APA بعد المسح الإيجابي لأضداد التخثر الذاتية أو الأضداد المضادة للكارديوليبيين، وليس من الواضح فيما إذا كان اختبار أضداد GPIIb/3a يجب تطبيقه عندما تكون اختبارات المسح لـ APA سلبية.

فائدة الاختبار المخبري في حالة الانصمام العصيدى والانصمام العصيدى الشرياني غير واضحة يستطد تحديد مستويات HCY المرتفعة والمهمة غالباً بسبب المعالجة النوعية (التزويد بالفولات، فيتامين B<sub>12</sub>، وفيتامين B<sub>9</sub>). لم تحدد عوامل الخطورة النوعية بالنسبة للخنثار الوريدي والشرياني كليهما على نحو كافٍ من أجل اختبارات مخبرية نوعية متقدمة كافية لتعطي معطيات مجدبة أو إنذارية، إلا أن دراسات تكندس الصفائح وفحص الأنماط المخفيرة لمستقبلات الصفائح غير مستطبة. إن تعداد الصفائح المخفيرة في حالة الاضطراب التكاثري النقوي هو الاختبار الوحيد المفيد والمتوفر عند مرضى لديهم خثار ناكس أو قصة عائلية إيجابية. إن معايير الموجودات الأكثر ندرة يمكن أن تبرر بما في ذلك الاختبار لمستويات t-PA المنخفضة، مستويات PAI-1 العالية، خلل مولد الليفين في الدم (تطاوّل زمن الترومبين أو reptilase) ومستويات البلاسمينوجين المنخفضة، يجب أن يتم كل منها بالتشاور مع متخصص في الإرقاء.

## معالجة الانصمام الخثري الوريدي

يجب تزويد المعالجة الوقائية للـ DVT للمرضى الخاضعين لإجراءات جراحية تحمل زيادة في خطورة الخثار الوريدي. خاصة إجراءات الجراحة العظمية أو العمليات الجراحية الكبرى التي تتطلب تثبيتاً مهماً بعد الجراحة. تتضمن المعالجات الوقائية الانضغاط المتقطع للأطراف السفلية ومعالجة دوائية بجرعات منخفضة من UFH أو LMWHs. حالما يشخص الانصمام الخثاري فإن معالجة فورية مطلوبة. في معظم مرضى الانصمام الخثري ترافق المعالجة قصيرة الأمد بمركبات الهيبارين والمعالجة طويلة الأمد بالوارفارين. تستطد المعالجة الحالية للخنثار عند مرضى لديهم خثرات وريدية قريبة وعلى نطاق واسع أو لديهم PE. تستخدم مرشحات الوريد الأجوف السفلي عند مرضى لديهم مضادات استئطاب لتطبيق مضادات الخثر. عادة بسبب نزف فعال أو إمكانية النزف أو فشل مضادات التخثر (نكس PE). تنقص مرشحات IVC بشكل واضح معدل وقوع PE باكراً. ولكن يترافق استعمالها أيضاً مع خثار عند موضع الإدخال مع مضاعفات متأخرة لتخثر الـ IVC ووقوع 10-20٪ متلازمة ما بعد الوريدية Postphlebotic syndroms. من غير المعروف فيما إذا كانت مضادات التخثر منخفضة الجرعة سوف تمنع في نفس الوقت هذه المضاعفات. تستخدم مرشحات IVC غالباً لدى مرضى الرضوض ويظهر أنها أكثر فعالية عندما توضع لفترة أقل من 7-10 أيام.

ما يزال UFH المعالجة المنتقاة عند مرضى يتطلبون مضادات تخثر بشكل حاد بسبب كلفته، سهولة متابعته، ونصف عمره القصير يبدأ بالهيبارين بتسريب جرعة كبيرة وريدياً مقدارها 80 وحدة/كغ. يتلوها حقن مستمر بمقدار 18 وحدة/كغ/ساعة. وقد ظهر أن جرعات الهيبارين في حدها الأعلى 30000 وحدة/اليوم الأكثر فعالية في منع الخثار الناكس. يتابع العلاج بالهيبارين بالـ PTT. مقدار الـ PTT العلاجي من أجل الهيبارين هو بين 1.8-2.5 مرة عند المرضى من قيمته البدنية لديهم. هذا الحد من PTT يجب أن يتطابق مع المستويات العلاجية المضادة لـ Xa ومقدارها 0.4-0.7 وحدة/مل. معدل تسريب الهيبارين يجب أن يركز على وزن المريض وPTT (الجدول 53-5). عدم المتابعة في تسريب الهيبارين حتى ولو لفترة قد يسمح للـ PTT أن يبقى طبيعياً بسبب نصف العمر القصير للهيبارين (حوالي 4 ساعات).

الجدول 53-5. تعديل جرعة الهيبارين غير العجز بالاختاز على زمن

الترومبوبلاستين الجزئي PTT والوزن\*

| تقييم PTT | تعديل الهيبارين           |
|-----------|---------------------------|
| 1.5-2.0   | 40 وحدة/كغ/ساعة * التسريب |
|           | محددة/كغ/ساعة             |
| 2.0-2.5   | لا يغير                   |
| 2.5-3.0   | 20 وحدة/كغ/ساعة           |
| 3.0-3.5   | تأخير التسريب مدة 1 ساعة  |
| 3.5-4.0   | 20 وحدة/كغ/ساعة           |

\* عند المعالجة البدنية بالـ 40 وحدة/كغ/ساعة وتسريب 15 وحدة/كغ/ساعة \* زيادة

انصمام

الجدول 53-4. التقييم المخبري للتخثر الوريدي

|   |
|---|
| مقاومة البروتين C الفاعلة/العامل Leiden             |
| مضاد التخثر الذاتي                                  |
| مستويات الهوموسيمثين صلباء أو عند التحمل بالليبيدين |
| طليعة البروتومبين 20210A                            |
| مستوى مضاد الترومبين III                            |
| مستوى البروتين C                                    |
| مستوى البروتين S (الإجمالي والحر).                  |

الجدول 53-6. المعدل العلاجي الدولي الطبيعي (INR) المحدد للوارفارين بما يتفق مع تحت المجموعات من المرضى

| معدل INR | تحت المجموعة                           |
|----------|--|
| 3-2      | الخثار الوريدي                         |
| 2.5-1.5  | العلاج الوقائي                         |
| 2.5-2    | الانصمامات القلبية الصغرى              |
| 4-3      | مضيق آبي                               |
| 2.5-1.5  | المرحاض الأنيبي الوقائي                |
| 4-3      | مضادات التخثر الشابة المعالجة/الوقائية |

المضاد للتخثر العلاجي للوارفارين 4 إلى 5 أيام على الأقل من جرعات وارفارين كافية تبدأ بمقدار (75 إلى 10 مغ يومياً مدة 2 إلى 3 أيام)، يمكن إيقاف إعطاء الـ UFH أو LMWH بعد 4 أيام على الأقل من المعالجة فقط حين يكون INR بين 3-2 ولمدة يومين متتاليين على الأقل. تعتمد كثافة جرعة الوارفارين، المقدرة من خلال INR، على الوضع المؤهب للانصمام الخثري. معالجة DVT غير المختلط عند المرضى دون عوامل خطورة معروفة لا تتطلب INR يتجاوز (3)، وبالمقابل الوقاية من الخثار الناكس عند مرضى لديهم متلازمة APA تتطلب قيم INR تتراوح بين (3 و4) (انظر الجدول 53-6) تتنوع مدة المعالجة بالوارفارين أيضاً بالاعتماد على ظروف الانصمام الخثري الوريدي، والخطورة السريرية المخمنة للنزف واحتمالية النكس.

وبشكل عام، كلما كان الفعل المضاد للتخثر بالوارفارين أطول كلما قلت فرصة النكس. الوارفارين على المدى القصير (6 أسابيع) غير فعال في منع النكس، كما هو فعال على المدى الطويل (6 أشهر). المرضى الذين لديهم عوامل خطورة أكيدة وعابرة مثل الجراحة العظمية لديهم معدلات نكس أخفض، حتى بالمعالجة قصيرة الأمد. المرضى الذين لديهم انصمام خثري مجهول السبب لديهم معدلات نكس هامة حتى بعد 3 إلى 6 أشهر من الوارفارين. تشير التجربة إلى أن اضطرابات فرط التخثر الوراثية مثل العامل V Leiden تؤدي إلى خطورة زائدة مدى الحياة لـ DVT و PE إلا أنه لا توجد دراسات متوفرة تفيد أن مخاطر النزف باستخدام الوارفارين طويل الأمد متوازنة بشكل أفضل بالتهديد بالخثار الناكس وجود التآهب للتخثر الوريدي مثل العامل V Leiden قد يبرر استخدام الوارفارين لفترة طويلة بالاعتماد على الأمراض الطبية الأخرى عند المريض وإذا كانت هناك ظروف أخرى تؤهب لحدوث الخثار الوريدي عند المريض يجب أن يتلقى المرضى الذين يطورون الخثار الوريدي الناكس بعد إيقاف الوارفارين مضادات التخثر لفترة طويلة. بغض النظر عما إذا حدد لديهم سبب التآهب للتخثر.

يجب الاستمرار بـ UFH  $\leq 4$  أيام، وأكثر عند مرضى لديهم خثرات على نطاق واسع. يجب عدم الاستمرار بالـ UFH عندما يتم التجميل الكافي بالوارفارين ( $INR \leq 20$  خلال يومين متتاليين). قد يتلقى بعض المرضى جرعات كبيرة من الهيبارين (عادة  $< 40000$  وحدة/اليوم). ومع ذلك لا يصبح PTT علاجياً. تحدث هذه المقاومة للهيبارين بسبب عدم التشارك بين PTT ومستويات الهيبارين الحقيقية (تعاكس بفاعلية أضداد Xa). المتابعة لمستويات أضداد Xa مستطبة في مقاومة الهيبارين. تحدث المقاومة للهيبارين بشكل نادر فقط عند عوز ATIII. وتحدث المقاومة للهيبارين غالباً في الأمراض الالتهابية بسبب ازدياد مستويات العامل VIII والبروتينات الرابطة للهيبارين الأخرى في البلازما.

لقد ازداد استخدام LMWHs بسرعة في الولايات المتحدة. مزايا LMWH التي تفوق UFH تتضمن التالي: (1) الارتباط المنخفض في البالعات و EC. وتزيد هذه العملية نصف العمر المصوري لـ LMWH. (2) الارتباط غير النوعي والقليل مع بروتينات المصورة الذي يقود إلى استجابة متعلقة بالجرعة أكثر توقعاً ويسمح بمعايرة ثابتة متقطعة. (3) الارتباط المنخفض مع الصفائح والعامل 4 الصفحي. والنتيجة انخفاض نسبة وقوع نقص الصفائح المحرض بالهيبارين. (4) انخفاض الضياع العظمي. على الرغم من أن نسبة حدوث نقص الصفائح المحرض بالهيبارين هي أقل مع الاستخدام البدئي لـ LMWH مقارنة مع UFH فإنه حالما يبدأ نقص الصفائح المحرض بالهيبارين فإن الأضداد ذات الفعالية المتصالبة مع كل مستحضرات LMWH أكثر من 75% (انظر الفصل 52). جميع مستحضرات LMWH (Dalteparin, enoxaparin, Nadroparin, tinzaparin). أظهرت أنها آمنة وفعالة كما هو UFH في الوقاية من DVT ومعالجة DVT غير المختلط ومعالجة PE العرضية. عندما تعطى هذه الأدوية تحت الجلد بجرعة معدلة حسب الوزن. تؤمن المعالجة خارج المشفى بـ LMWH من أجل DVT غير المختلط بشكل خاص توفيراً بالتكلفة (عند مقارنتها مع الاستشفاء بـ UFH الوريدي) دون إنقاص النتيجة للمريض. وبسبب منحنى التنبؤ بالاستجابة المتعلقة بالجرعة الخاص به فإن المعالجة بـ LMWH في معظم الدراسات لا تتطلب متابعة. لا تطيل المعالجة بـ LMWH الـ PTT ويمكن مراقبتها عند الضرورة بمستويات أضداد Xa. تحدث مستويات أضداد Xa الذروية عموماً بين 3 و5 ساعات بعد حقن LMWH تحت الجلد وتنوع وفقاً لمقدار الجرعة المعطاة. على سبيل المثال، إعطاء 4000 وحدة من Enoxaparin تحت الجلد ينجم عنها متوسط تركيز ذروي مقداره (0.4) وحدة/مل من فعالية أضداد Xa بعد 4 ساعات من الحقن، وتستمر فعالية أضداد Xa الكافية في البلازما مدة 12 ساعة بعد الحقن تحت الجلد. وكما يحدث مع UFH فإن التغيير من LMWH إلى الوارفارين من أجل التدبير طويل الأمد يمكن أن ينجز بعد قيم INR علاجية تستمر لمدة 2-3 أيام.

الوارفارين هو العلاج الأساسي كمضاد للتخثر طويل الأمد. وكما منع للنكس الكبير للخثار. يجب البدء بالوارفارين في الـ 24 ساعة الأولى بعد الإصابة بالانصمام الخثري الوريدي ومتزامنة مع المعالجة بالهيبارين. يتناول زمن البروترومبين في غضون ساعات بالوارفارين يسبب الانخفاض السريع في مستويات العامل VII. إلا أن الفعل المضاد للتخثر العلاجي للوارفارين لا يحدث إلا بعد أن تنخفض العوامل الأخرى بالاعتماد على الفيتامين K أيضاً (II, IX, X). يتطلب الفعل

## الجدول 53-7. إرشادات حول مدة مضادات التخثر في الانصمام

| الحالة                                      | مدة المعالجة | الخثار الوريدي                              |
|---|--------------|---|
| الخثار الوريدي السطحي أو القاصي             | 3 أشهر       | الخثار الوريدي السطحي أو القاصي             |
| PE/DVT لأول مرة                             | على مدى طويل | دون وجود عوامل خطيرة                        |
| عامل خطورة قابل للشفاء (مثل الجراحة، المرض) | 3-6 أشهر     | عامل خطورة قابل للشفاء (مثل الجراحة، المرض) |
| خيانة                                       | على مدى طويل | خيانة                                       |
| الأبصار المضادة للقسوولبيبات                | على مدى طويل | الأبصار المضادة للقسوولبيبات                |
| عامل خطورة وراثية                           | 6 أشهر       | عامل خطورة وراثية                           |
| PE/DVT ناكس                                 | طول الحياة   | PE/DVT ناكس                                 |

\* المعالجة على المدى الطويل يجب أن تُعدل كلاً على حده بما يتناسب مع الأمراض الأخرى، عوامل خطورة للتلف، وجود عوامل خطورة عابرة، وسهولة الطمارة.

+ تتضمن عوامل الخطورة الوراثية: العامل V Leiden، طليمة الترومبين 20210A، إعاقة مضاد الترومبين IIIa، أو بروتين C، أو بروتين S، وفرط هيموسيتين الدم. PE/DVT = خثار وريدي عميق، صمة رئوية.

## الجدول 53-8. الأدوية التي تؤثر على مستويات الوارفارين

الأدوية التي تزيد مستويات الوارفارين: تطاول INR

↓ إطرارح الوارفارين

Disulfiram

Metronidazole

Trimethoprin- sulfamethoxazole

↓ البروتينات الرابطة للوارفارين

Phenylbutazone

↑ تحول الفيتامين K

Clofibrate

الأدوية التي تنقص مستويات الوارفارين: INR أقل من المستوى

العلاجي المطلوب.

↑ الاستقلاب الكبدي للوارفارين

Barbiturates

Rifampin

↓ امتصاص الوارفارين

clolestyramine

↑ = زيادة، ↓ = نقصان، INR = المعدل الطبيعي الدولي

الحمل. فهي لا تعبر المشيمة خلافاً للوارفارين الذي يحدث اعتلال مضعفي مورثي مميز. يحدث الوارفارين أيضاً نزوفاً جنينية وانفكاك مشيمة باكراً ويجب تجنب إعطائه أثناء الحمل. يجب علاج DVT، PF، أثناء الحمل ب UFH وريدياً لمدة 5 إلى 10 أيام، تتبع بجرعة معدلة مضبوطة من UFH تحت الجلد. يكون البدء بـ 2000 وحدة كل 12 ساعة وتضبط لتحقيق PTT أعلى بـ 1.5 مرة من الأساس خلال 6 ساعات بعد الحقن. بديل آخر قيم لل UFH أثناء الحمل هو LMWH ويمكن إعطاؤه تحت الجلد مرة أو مرتين يومياً ولا يتطلب مراقبة.

استخدمت التصفية بوضع مرشح للوريد الأجوف السفلي فوق المستوى الكلوي بنجاح أيضاً أثناء الحمل دون إضرارية مميزة. يجب وقف الهيبارين أثناء المخاض والولادة. على الرغم من أن خطورة النزف غير مرتفعة أثناء الخلاص وخاصة إذا كانت مستويات أضداد Xa أقل من 0.7 وحدة/مل. يوجد شيء مقلق واحد حول عقابيل مضادات التخثر عند الولادة هو خطورة حدوث ورم دموي شوكي باستخدام التخدير فوق الجافية. وقد سجل هذا الأمر مع كل من UFH و LMWH. إن مستوى أضداد Xa الأمانة لإجراء فوق الجافية ما يزال مجهولاً يمكن استخدام سلفات البروتامين لتعديل UFH إذا تطاول PTT أثناء المخاض والولادة، ولسوء الحظ يعاكس LMWH جزئياً (10%) بالبروتامين.

مضادات التخثر في الفترة بعد الولادة يمكن أن تتم بالهيبارين أو الوارفارين. وكلاهما ليسا مضاد استطباب أثناء الإرضاع الطبيعي. يجب أن تتلقى المرأة التي تصبح حاملاً ولديها خطورة تطور انصمام خثري معالجة كثيفة بالهيبارين. تتبع بالوارفارين في الفترة ما بعد الولادة. تتضمن هذه الفئة نساء لديهم قصة DVT، PE سابقين أو نساء لديهن متلازمة APA دون خثار سابق النساء اللواتي يتلقين معالجة بالوارفارين طويلة الأمد (مثلاً في أدواء الصمامات القلبية) ويرغبن أن يحملن هن بحاجة لأن يحولن إلى جرعة مضادة للتخثر

يقترح الجدول (53-7) إرشادات عن مدة المعالجة بالوارفارين عند المرضى النوعيين المصنفين تحت مجموعات. الوارفارين ماسخ، ولذلك منع الحمل الفعلي يجب أن يتم بالتزامن عند نساء في سن الحمل.

تحدث المستويات INR فوق العلاجية بشكل شائع في المعالجة بالوارفارين مع أو دون النزف. في المرضى الذين لديهم ارتفاع معتدل بقيم INR (>15) مع نزف قليل أو دون نزف، الإيقاف المؤقت للوارفارين وإعادة إعطائه بجرعة صيانة دوائية منخفضة قد يكون كافياً. أما المرضى الذين لديهم قيم INR أعلى (5 إلى 9) بدون نزف خطير يجب أن يحجب عنهم الوارفارين ويجب أن يتلقوا جرعات منخفضة (1 إلى 25 مغ/اليوم) من الفيتامين K الفموي للوصول لمستويات INR علاجية. يمكن إعطاء فيتامين K وريدياً إذا كان هناك مشكلة في الوظيفة المعدية المعوية. عندما يحدث نزف فعال خطير مع قيم مرتفعة من INR خصوصاً إذا كانت الجراحة مطلوبة لإصباح النزف، سيصح مزيج من الفيتامين K والمصورة بسرعة INR. يمكن أن يصبح INR مرتفعاً نتيجة لاستخدام المتزامن للأدوية ترفع مستويات الوارفارين الحرة (الجدول 53-8). حينما يحدث النزف كاختلاط لمضادات التخثر يجب أن يعطى اعتبار جدي لمخاطر النزف مستقبلاً وإذا كان المريض يحتاج وضع تصفية (فلتر) بدلاً عن مضادات التخثر.

## الانصمام الخثري

## الوريدي أثناء الحمل

إن خطورة DVT، PE أثناء الحمل والفترة بعد الولادة هي أعلى حوالي خمسة أضعاف منها عند المرأة غير الحامل. الحمل هو حالة يحدث فيها فرط قابلية للتخثر مترافقة مع ركودة وريدية ملحوظة. بالإضافة إلى تبدلات في البروتينات طلائع التخثر (فيبرينوجين، VWF)، يمكن ل DVT أن يحدث في أي وقت أثناء الحمل أو النفاس إن الهيبارينات كل من UFH و LMWH هي المعالجة الأكثر أماناً للخثار الوريدي أثناء



(تصفية) الوريد الأجوف السفلي. عند معظم المرضى المتلقين لمضادات التخثر طويلة الأمد لمعالجة الانصمام الخثاري الوريدي، لا يستخدم الهيبارين عموماً قبل الجراحة، يجب وقف الوارفارين على الأقل مدة 4 أيام قبل إجراء الجراحة. يسمح لـ INR لينقص تدريجياً إلى أقل من 1.5 وهو المستوى الآمن لإجراء الجراحة. يمكن استخدام الهيبارين الوريدي بعد الإجراء الجراحي بأمان كمضاد للتخثر حتى يتم الوصول إلى المستويات العلاجية لـ INR بعد البدء بالوارفارين. من البديهي أن يتم تكيف هذه الإرشادات حسب حاجة كل مريض على حده. قد يحتاج المرضى الذين لديهم داء انصمامي خثري شرياني إلى المعالجة بالهيبارين حتى وقت بدء إجراء الجراحة ولفترة قصيرة بعدها. ومن جانب آخر، قد تصبح المعالجة بالهيبارين مباشرة بعد إجراء جراحي رئيس مضاد استطباب بسبب الخطورة العالية للنزف، قد يكون من المطلوب التأخير في إعطاء مضادات التخثر في مثل هذه الحالة لمدة 12-24 ساعة بعد إجراء الجراحة.

تامة من UFH أو LMWH. يمكن أن يُعاد البدء بالمعالجة بالوارفارين بعد الولادة.

## مضادات التخثر أثناء العمل الجراحي

توجد مشكلة سريرية شائعة ألا وهي التدبير المضاد للتخثر عند مرضى يتطلبون عملاً جراحياً. تعكس أساسيات الرعاية في مثل هذه الحالة الحاجة لإرقاء مناسب أثناء مباشرة بعد الإجراءات الجراحية والأهمية المعيارية لبدء مضادات التخثر حالما يمكن ذلك بعد العمل الجراحي المحتمل. خاصة وأن الجراحة ذاتها هي حالة فرط تخثر نسبياً. يجب أن تؤجل الإجراءات الجراحية المتحيزة عند مرضى لديهم انصمام خثري ويمالجون بمضادات التخثر خلال فترة قصيرة (>1 شهر). إن كان مثل هؤلاء المرضى يجب أن يخضعوا للجراحة فإنه قد يكون الخيار الأفضل أن توقف مضادات التخثر ويعاوض عنها بفترة

## آفاق مستقبلية

- معالجات مضادة للتخثر أكثر حداثة أصبحت متوفرة مثبتات الترومبين المباشرة، الهيرودين والأغاثروبان موجودة مسبقاً في الاستعمال السريري من أجل نقص الصفائح المحرض بالهيبارين (انظر الفصل 52) مثلها مثل LMWH. مثبتات الترومبين المباشرة تفتقر إلى حدود الهيبارين، وأكثر من ذلك هذه المركبات تثبط الارتباط بالليفين بالإضافة إلى التيلازما والترومبين وتنتج استجابة مضادة للتخثر متوقعة.
- خصوصاً في متلازمات الأدوية الشريانية الإكليلية الحادة، تركز الدراسات الآن على تظافر المجموعات الأكثر ملائمة من المعالجات المضادة للصفائح والمضادة للترومبين من أجل: (1) منع الخثار الساكن. (2) الحفاظ على انفتاح الطعم أو المجازة، تتضمن مثل هذه الدراسات استخدام عوامل متعددة مضادة للصفائح أسبرين، abciximab، clopidogrel، والعوامل المضادة للترومبين (UFH، LMWH، bivalirudin). مستقبل المعالجة للانصمام الخثري/تكون تطوير وتحسين «المعالجة الكيميائية المتضاهرة» من أجل متلازمات الخثار الوريدي الشرياني المتميزة.

القواعد الأساسية لالتصاق الصفائح وتوليد الترومبين، خاصة في تكوين الخثرات الشريانية. تؤمن مطلقاً منطقياً للاستراتيجيات المضادة للتخثر مستقبلاً.

- يتم تقصي LMWH على نحو فاعل من أجل فعاليتها في خناق الصدر غير المستقر ومتلازمات الداء الشرياني الإكليلي الحادة الأخرى.

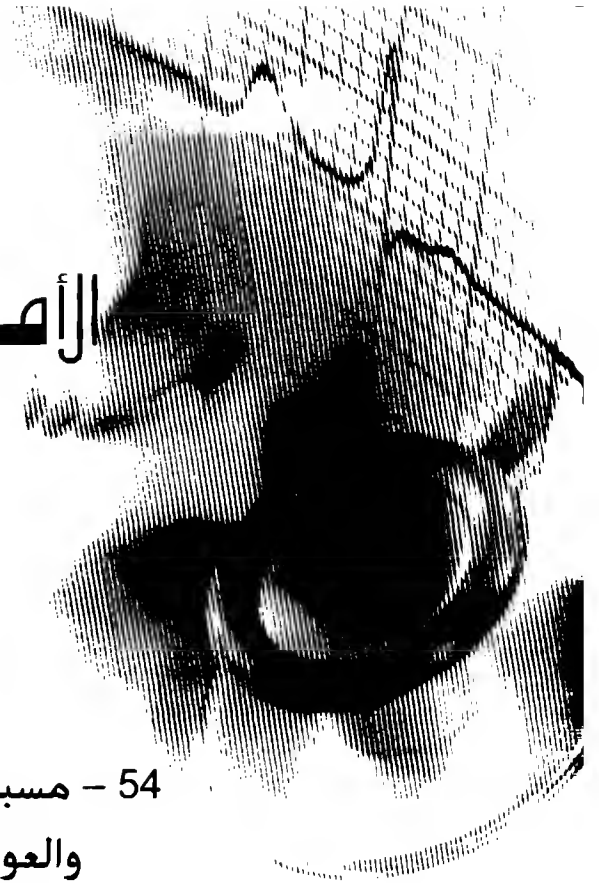
من المحتمل أن تزود الأبحاث المستمرة معلومات حاسمة في المستقبل القريب عن امدة النمذجية لمضادات التخثر والأخطار النسبية من النزف والتخثر بالاستراتيجيات المضادة للتخثر المختلفة.

- قد تؤمن معارف عميقة أكثر حداثة في نظم التخثر وتحلل الليفين أهدافاً جديدة للاستراتيجية المضادة للتخثر بما في ذلك ضبط الترومبين والتثبيط المتواسط بالترومبوموديولين لانحلال الليفين. قد يقود الفهم لنظم الإرقاء المختلفة للأسرة النسيجية المختلفة إلى استراتيجيات مضادة للتخثر أكثر نوعية.

- لا تهدف الدراسات المستقبلية لتعديد الجهد التخثري النسيبي للمستقبلات النصفية المختلفة الألية فقط وإنما إلى وظائفها المرتبطة بالمشبطات الممكنة الغرض من أجل هذه الـ epitopes.



# الأمراض الورموية



- 54 - مسببات السرطان: المورثات الورمية والعوامل البيئية / السمية
- 55 - الوبائيات والوقاية من السرطان
- 56 - الأورام الصلبة
- 57 - مضاعفات السرطان
- 58 - مبادئ معالجة السرطان

# مسيبات السرطان: المورثات الورمية و العوامل البيئية/ السببية

بطفرة ما. فإنها قد تتحول إلى مورثات ورمية تعطي منتجات بروتينية أو تفعل المورثات المجاورات مما يؤدي إلى تبدلات عميقة في النمو الخلوي. وعلى سبيل المثال: يحدث الابيضاض النقوي المزمن عندما يحصل إزفاء لطليعة المورثة الورمية *abl* من الصبغي 9 إلى المورثة *Bcr* على الصبغي 22. ويؤدي البروتين الناتج عن التحام هاتين المورثتين والذي يدعى بـ *bcr-abl* إلى اقتران المستقبلات السطحية للخلايا باتجاه مسرب نقل الإشارة مما يؤدي إلى إشارات نمو محرضة غير مكبوحة إلى النواة. والسبب الحقيقي لتبادل المواضع (الازفاء) الذي يؤدي إلى الخبائة في الابيضاض النقوي المزمن غير معروف.

## المورثات الكابحة للورم

المورثات الكابحة للورم عبارة عن مورثات متحنية تضبط النمو الخلوي. وعندما تصاب بطفرة أو خبن. فإن معدل الاستجابة التشؤية يصبح أكثر. وتمثل الـ *TP53* أحد أكثر المورثات الكابحة للورم الأفضل معروفة. وقد يكون خبن هذه المورثة موروثا. وتملك الذرية معدلات أعلى من تنوع السرطانات بما في ذلك أورام الدماغ والثدي والابيضاضات والسااركومات. وهو نموذج يدعى متلازمة لي فروميني. وإذا خبنت الـ *TP53* في عضو أو خلية معينة أثناء أذية مكتسبة فإن الأورام تحدث في ذلك العضو. كما يحصل في الثدي والثانة والكولون. وقد أظهرت التجارب في الزواج انه عند إضافة الـ *TP53* إلى نسيلة خلايا السرطان. يتوقف النمو الخبيث وترتد الخلايا إلى النموذج الطبيعي. و إن كبت المورثة الطافرة هو السبب الأشيع للسرطان الموروث. وعلى سبيل المثال. فإن المورثة الطافرة المورثة في مورثة أرومة الشبكية (*RB1* المورثة الكابحة للورم) يمكن ألا تسبب. بنفسها. الداء في الطفولة الباكرة. وعلى أية حال. إذا ما عانت هذه المورثة من صدمة ثانية بعد الولادة (*RB1* الطفرة الجسدية). فيمكن أن تحدث أورام متعددة بما فيها ورم الأرومة الشبكية. وإن طفرة وحيدة في *RB1* تجعله ميالا للسااركومات العظمية و سااركومات النسيج الطري والميلانوما وأورام الدماغ في الحياة المتقدمة من شيوع أورام الأرومة الشبكية.

## المقاومة للموت الخلوي المبرمج

يسبب الموت الخلوي المبرمج تضاعف معقد بين المورثة الورمية *bcl-2*

السرطان مصطلح عام يطلق على عدة أمراض مختلفة. وتملك كل السرطانات نموذج نمو غير مكبوح مع ميل للانفصال والانتقال. ومنذ أواسط السبعينات قاد الكم الهائل من المعرفة الأساسية حول الدورة الخلوية والمورثات الجزيئية والتكون الوعائي والالتصاق الخلوي إلى فهم أكبر للفيزيولوجية الإراضية للسرطان. وقد أطلق هذا الفهم للسرطان موجة من الأبحاث هدفت إلى تصحيح الأحداث الخلوية والمورثة التي تقود إلى السرطان. ويلقي هذا الفصل الضوء على الأحداث الخلوية والمورثة الهامة التي تسبب السرطان ويربطها مع المعطيات السريرية

## النمط الظاهري للسرطان

يختلف الورم الخبيث بشكل ملحوظ عن الخلايا الطبيعية في البدن. ويظهر الجدول 1-53 بعض الأمور التي يختلف فيها السرطان عن الخلايا والأعضاء الطبيعية. وتستطيع الخلايا السرطانية العيش بشكل مستقل في المزارع وأنابيب الاختبار (في الزواج). وعلى عكس الأنسجة الطبيعية فإن معظم السرطانات لا تحتاج عوامل نمو وهرمونات كي تنمو خارج الجسم. وأكثر من ذلك فإن الخلايا السرطانية المزروعة تميل للنمو بشكل عشوائي وغير منظم. حيث تنمو غالبا فوق بعضها على عكس الخلايا الطبيعية التي تبدي تثبيط بالتماس. ولا تعاني بعض الخلايا السرطانية من الموت الخلوي المبرمج وبالتالي تصبح خلايا غير فانية ومقاومة للعلاج الكيماوي والإشعاع المؤين. وتملك الأورام الخبيثة القدرة على تأمين ترويتها الدموية الخاصة. وهي عملية تدعى بالتكون الوعائي

## الوراثيات السرطانية.

تخضع معظم الأحداث التي تقود إلى النمط الظاهري السرطاني لسيطرة مورثة. وتؤدي طفرات محددة أو اخبان مورثة هامة إلى تكاثر خلوي غير مضبوط. وقد تم اكتشاف العديد من عائلات هذه الطفرات والاخبان. ويظهر الجدول 2-54 النتائج السريرية للعديد من الطفرات النوعية.

## المورثات الورمية

إن طلائع المورثات الورمية *Proto Oncogenes* مورثات مصانة تطوريا تلعب دورا هاما في التكاثر الخلوي الطبيعي. ولكنها عندما تصاب

## الجدول 54-1: النمط الظاهري للسرطان

الحوادث تجري على عدت سنوات وقد تم تحديث الأحداث الجزيئية الممتدة من تطور البوليب الغدومي وحتى استحالته اللاحقة إلى سرطان غدي في الكولون ويحدث في المرحلة المبكرة من التشو الكولوني حذف للمورثات المثبطة للورم، مثل ال TP53 و FAP وفي مرحلة متأخرة تحدث طفرات أخرى في مورثات ورمية أخرى مثل ال DCC، تتطور هذه الأحداث ضمن البوليب النامي وبذلك فإن إزالة البوليبات قبل حدوث الاستحالة الورمية ينقص أو يلغي التطور اللاحق لسرطان الكولون.

|                                 |
|---------------------------------|
| فقدان التمايز                   |
| نمو غير مضبوط                   |
| فقدان التثبيط بالتماس في الزجاج |
| القدرة على الغزو                |
| نقص الموت الخلوي المبرمج        |
| تحريض التكون الوعائي            |

## السبببات

على الرغم من الفهم المتزايد لوراثيات السرطان فإن الآليات التي تحدث بها الطفرات، وضياع الكابتات وتبدلات المورثات غير معروفة. وإن بعض الأشخاص لديهم ميل خاص لكسور DNA وعدم القدرة على إصلاح الأخطاء، وأكثر من ذلك فقد كشفت دراسات وبائية عن علاقات بين عناصر نوعية في الغذاء والبيئية، واخلماج محددة تشارك في التطور اللاحق للسرطان إلا أن المواقع المورثية النوعية التي تؤثر فيها العوامل المختلفة كالتبغ أو البنزين أو الإشعاع المشرد مسببة أذية كافية لتطور السرطان لا تزال غير معروفة -الفقرات اللاحقة تلخص السرطانات الهامة ودورها في تطور السرطان (جدول 54-3).

## التبغ

يؤدي الاستخدام المديد للتبغ سواء بالتدخين، أو المضغ أو الشم إلى تطور سرطانات في الأماكن المعرضة للسرطانات الموجودة فيه، وبالنتيجة يكون لدى المدخنين معدلات أعلى للإصابة بسرطانات الرأس والعنق، والرئة والمثانة وعنق الرحم والمري والمعتكلة، والمعدلات الأعلى تحدث في سرطان الرئة العضو الذي يتلقى التركيز الأكبر.

والمورثة الورمية bax، وإن التداخل بعملية الموت الخلوي عن طريق طفرات متنوعة قد يؤدي إلى استحالة خبيثة للخلايا. وعندما تتعرض الخلايا للأذية الشديدة بعد تناول العلاج الكيماوي أو الشعاعي يزداد تعبير مورثة bax، مما يؤدي إلى سلسلة من الأحداث تنتهي بموت الخلية وعلى أي حال، فإن Bcl-2 تثبط ال Bax أو تأثير ال Bax على النواة، ويبدو أن زيادة التعبيرية المتعلقة بالمورثة bcl2 وكذلك المقاومة للموت الخلوي المبرمج في الالبضااض اللمفاوي المزمن تكون مسؤولة عن العلامات والأعراض الطبيعية المعندة نسبيا لمرض الخلية B هذا.

## تعطيل الدورة الخلوية

تقضي الخلايا الناضجة معظم وقتها في طور الراحة (G0) من الدارة الخلوية وتكون بعض عوامل الانتساخ، مثل منتجات طليعة المورثة الورمية C - myc كافية لدفع الخلية من طور الراحة نحو طور التكاثر (S1)، وبالتالي عندما يصبح تعبير المورثة الورمية myc شاذاً أو عندما تصاب بطفرة يحدث نمو غير مضبوط، وتتصف لمفوما بوركيت وهي ورم عالي الدرجة عند الأطفال والكهول بتراكم أشكال myc غير طبيعية ونمو ورم سريع، ومن النادر أن ينتج السرطان عن طفرة مفردة أو فقدان أليل كابت، وتنتج بعض الأورام الصلبة مثل سرطان الكولون عن شلال من

## الجدول 54-2: السرطانات المترافقة مع طفرات مورثية نوعية

| نوع السرطان  | الطفرة النوعية  | الأحداث الخلوية والنتائج  |
|--|---|---|
| الالبضااض النقوي المزمن  | إزفاء المورثة Ab1 إلى المورثة bcr وتشكيل صبغي فيلادلفيا (مورثة ورمية)               | أنتاج البروتين P210، اتساع سريع في نقي العظم، ولاسيما للخلايا النضوية.                      |
| الالبضااض اللمفاوي المزمن  | طفرة في المورثة hc12 (مورثة ورمية)  | نقص الموت الخلوي المبرمج، ازدياد بقيا الخلية، زيادة المقاومة تجاه العلاج الكيماوي والشعاعي. |
| الثدي، المبيض، العديد بما في ذلك الساركومات وسرطانات الثدي، الدماغ، الكظر لمفوما بوركت، الورم الأرومي العصبي | طفرة في المورثة BRCA1 (مورثة ورمية) حذف أو طفرة في المورثة TP53 (مورثة كابحة للورم) | حدث غير معروف - زيادة نمو الخلية فقدان تثبيط النمو نمو غير مضبوط                            |
|  | طفرة في ال c-myc (عامل اتساخ)   | تحرك الخلايا من الطول G0 إلى « في الدورة الخلوية، نمو سريع                                  |

الجدول 54-3: العوامل السببية المحرزة على التنشيط

| العامل                            | السرطانات النوعية  | التأثير  | قوة التشارك |
|-----------------------------------|--|--|-------------|
| التبغ                             | الرئة، المريء، الرأس والعنق، خلية الكلى، المثانة، سرطان والمثانة | تأثير محتمل بالقرب من موقع TP53 0                                      | عالية       |
| الاسبست                           | الميزوتليوما، سرطان الرئة  | غير معروف  | عالية       |
| الإشعاع المؤين                    | الابيضاض، سرطان الدرق، الفم                                      | زيادة معدل الطفرات   | عالية       |
| الإشعاع الشمسي                    | ميلانوما، السرطانة شائكة الخلايا في الجلد                        | كسور ال DNA  | معتدلة      |
| الفيروس الحليمومي الإنساني 16 و18 | عنق الرحم  | غير معروف  | معتدلة      |
| الغذاء                            | الثدي، البروستات، سرطان الكولون                                  | غير معروف  | منخفضة      |
| الاستروجين                        | الثدي، باطن الرحم، الفرج لدى الإناث الصغار                       | تأثيرات عديدة على عوامل النمو داخل الخلية والمفرزة من الجوار Paracrine | منخفضة      |

للأمهات أثناء الحمل. قد تؤدي إلى حدوث سرطان في الفرج لدى بناتهن ويبدو أن الاستروجينات المقترنة المأخوذة لفترة اقل من 5-10 سنوات تزيد من خطر الإصابة بسرطان الثدي. ويزداد معدل حدوث سرطان باطن الرحم بمعدل 15 ضعاف لدى السيدات بعد سن اليأس اللواتي يتناولن الاستروجين بالمقارنة مع أولئك اللواتي لا يستعملنه. ومن جهة ثانية يبدو أن البروجستينات تحمي الرحم من الاستحالة الخبيثة الناجمة عن الاستروجين. وتزيد العوامل الكابتة للمناعة من خطر حدوث السرطان أيضا. فعلى سبيل المثال. فإن الأشخاص الذين يتناولون أدوية كابطة للمناعة لمنع رفض الطعوم يتعرضون لخطر حدوث سرطانات عنق الرحم، وسرطانات ليفية وسرطانات الجاد. غرنكابوزي الذي هو من الأمراض النادرة لدى المسنين المتحدرين من اصل متوسطي. يصبح أكثر شيوعا لدى الأشخاص الذين زرعت الأعضاء لهم وكذلك لدى المصابين بفيروس عوز المناعة المكتسب.

### العوامل الخمجية

تؤهب العديد من العوامل الخمجية لحدوث السرطان على الرغم من أن آلية الحؤول الخبيث غير محددة. الملويات البوابية وسرطان المعدة، وفيروس ابشتاين بار. ولفوما بوركت. التهاب الكبد الفيروسي B وسرطانة الخلية الكبدية، الفيروس الحليمومي الإنساني 16 و18 وسرطان عنق الرحم كلها أمثلة عن السرطانات المتعلقة بأخماج نوعية. الغذاء وقد توجد علاقة هامة بين الغذاء والسرطان. ولكن لم يتم تحديد وجود عوامل نوعية وآليات جزيئية مسؤولة عن هذه العلاقة. وتبين الدراسات ارتفاع تواجده سرطان المعدة في اليابانيين من الأمريكيين. وتتنقص نسبة سرطان المعدة في الجيل الثاني أو الثالث من اليابانيين الذين يستخدمون الحمية الغربية في بعض الدراسات وليست كلها. وتشير هذه المعلومات أن كلا الغذاء والعوامل البيئية الأخرى يمكن أن تلعب دورا في تطور السرطان. تشير الدلائل العرضية إلى أن الدسم الغذائية تلعب دورا في تطور سرطانات الكولون والبروستات والثدي. وعلى كل حال. هناك أسئلة مستمرة تخص تحديد المكون

من العوامل المؤثرة. ويسبب مستقلب التبغ. البنزوبيرين ديوليبوكسيد تبدلات في موقع مورثة نوعي بالقرب من المورثة الورمية TP53 ويربط بين المشاهدات الوبائية التي تربط التدخين بالسرطان ويحدث جزئي نوعي.

وكذلك تساهم العوامل الوراثية في الإدمان على التدخين وأظهر المسح الوراثي للسكان باستخدام التوائم أحادية البيضة وثنائية البيضة. مع أو بدون وجود قصة تدخين. إن العديد من الأشخاص يدخلون لأن لديهم ميل موروث للإدمان على النيكوتين دون معرفة المورثة أو مجموعة المورثات الخاصة التي تنقل سلوك الإدمان هذا.

### التعرض البيئي وعادات أخرى

العديد من العادات الأخرى والتعرضات البيئية تزيد من خطر الإصابة بالسرطان حيث يزيد شرب الكحول من تأثير التدخين على الطرق التنفسية العلوية والسبيل الهضمي. وعلى أية حال. لا يعرف فيما إذا كان الكحول يزيد من خطر حدوث السرطان كنتيجة لأحد مكونات الشراب أو من خلال التأثير على استقلاب المركب المسرطن. أو عن طريق العوز الناجم عن التغذية غير الطبيعية. وهناك تعرضات مهنية محددة تزيد من خطر السرطان. فالتعرض للبنزن يؤهب للابيضاض. والتعرض لألياف الاسبست يؤهب للميزوتليوما وسرطان الرئة خاصة عند مدمني السجائر. وكما تزيد المستويات المرتفعة من الرادون في المنزل. من خطورة حدوث سرطان الرئة. ويزيد التعرض للإشعاع المؤين. سواء بسبب حادث أو بفرض العلاج. من خطر الإصابة بالسرطان. فعلى سبيل المثال 5% من مرضى داء هود جكن المعالجين شعاعيا وخاصة بالتشارك مع العوامل المؤلفة يتعرضون للإصابة بالابيضاض الحاد خلال 10 سنوات من العلاج البديهي.

### الأدوية

هناك العديد من الأدوية تزيد من خطر الإصابة بالسرطان. فمثلا الاستروجينات التركيبية مثل الدي إيتيل ستلبيسترول، التي تعطى

النوعي في الدسم المسؤولة، أو على العكس هل أن المدخول الحروري الكلي أكثر أهمية من مكون غذائي محدد. وكما أن الدسم قد تلعب دورا في إحداث السرطان. فإن العديد من الفتيات الأخرى تحت الدراسة كموامل واقية من السرطان ( انظر الفصل 55).

وفي النهاية، فإن فهم دور الأسباب المورثية والبيئية للسرطان سيسهل المداخلات المطلوبة والتي تعتمد على منابذة الـ DNA. ومن الممكن حاليا الوقاية من السرطان عن طريق تجنب التعرض للمسرطنات وتحديدها من خلال الدراسات المورثية. وقد يستطيع الباحثون إصلاح الأخطاء المورثية قبل أو بعد تطور السرطان.

# الوبائيات والوقاية من السرطان

## أهداف السرطان

الخطورة. وتكشف الوقاية الثانوية المرض قبل أن يصبح أعراضيا وعند التدخل يمكن الوقاية من المرض. وأما الوقاية الثالثة فتتقصر اختلاطات المرض وذلك عندما يكون المرض واضح سريريا.

### الوقاية الأولية

تتجزأ الوقاية الأولية من السرطان أما بتجنب العامل المسبب أو باستعمال عامل يمنع تطور الخباثة. وتتضمن الوقاية الأولية تدابير إنقاص الخطر المتعلق بالحياة اليومية (تجنب التعرض للتدخين، تناول غذاء قليل الدسم غني بالألياف، استعمال واقيات الشمس) والوقايات الكيماوية وهي الأدوية أو الفلزات الدقيقة (المعادن والفيتامينات) التي تستعمل لمنع تطور السرطان الكثير من العوامل أخذت بعين الاعتبار من خلال الدراسات الوبائية وتجارب المراقبة المعشاة للوقاية من سرطانات الثدي والمبيض والرئة والبروستات والكلون (جدول 55-2). وتملك الوقاية الكيماوية تأثيرات جانبية وتوصف عادة للمرضى الذين لديهم خطر مرتفع لتطور المرض.

### الوقاية الثانوية

تتجزأ الوقاية الثانوية خلال فحوص التقصي لكشف المرض عند الأشخاص غير الاعراضيين في المراحل الباكرة منه. ومن أمثلة ذلك الماموغرافي لكشف سرطان الثدي. ولطاحات بابانيكو (Pap) لكشف سرطان عنق الرحم، وتنظير السين لكشف سرطان الكولون. غير أن فحوص التقصي لا تقي من حدوث المرض وهي ليست مشخصة بعد ذاتها وإنما تحدد أولئك المرضى الذين يحتاجون للمزيد من الفحوص التشخيصية والذين يحتاجون علاجاً لمرضهم. ولكن معظم أنواع السرطانات لا توجد لها فحوص تقصي فعالة. والأمراض التي تتوافر لها فحوص تقصي ينصح بها عادة ملخصة في الجدول 55-3.

ولإتباع التقصي، يجب أن تتوافر فيه المعايير التالية: (1) يجب أن يترافق المرض مع معدلات هامة من المراضة والوفيات في الجماعة المدروسة. ففحوص التقصي للأمراض النادرة لن تقدم فوائد صحية للجماعة. (2) يجب أن يملك المرض طورا لا أعراضيا (قبل سريري) طويل الأمد يمكن خلاله القيام بتدخلات تحقق الفائدة المرجوة منها. (3) يجب أن يكون التدخل الفعال متوافرا. ويجب أن يكون العلاج الباكر أكثر فاعلية من العلاج المتأخر. (4) يجب أن يكون الفحص ذو حساسية ونوعية عاليتين، وغير مكلف، وآمن.

سبب معدلات وقوع السرطان (عدد الحالات الجديدة كل سنة) من خلال عدد الحالات الجديدة لكل 100000 شخص. ولأن معدل وقوع معظم السرطانات يزداد بتقدم العمر، فقد تم تعديل المعدلات بحسب العمر حيث تم أخذ التوزع العمري للمجموعة المدروسة بعين الاعتبار وتوصف خطورة تطوير سرطان معين بخطورة الحدوث على مدى الحياة Lifetime Risk أو بالخطورة النوعية لمجموعة عمرية، فمثلا خطورة حدوث سرطان الثدي بين عمر الأربعين والتاسعة والخمسين هي 1/4 أو 12-5% أو 1/8 (جدول 55-1). وتحسب معدلات الوفاة المتعلقة بأمراض نوعية كنسب لكل 10000 أو كنسبة مئوية للخطورة.

ويحسب عن معدلات البقيا كمعدلات نسبية على سبيل المثال. كنسبة مئوية للأشخاص المصابين بالمرض الذين يعيشون لـ 5 سنوات (على سبيل المثال) بعد تشخيص السرطان تضطرب معدلات البقيا عادة بمرحلة المرض فالأشخاص الذين لديهم إصابة محدودة المرحلة (مقتصرة على العضو الذي نشأت منه) يملكون معدل بقيا لـ 5 سنوات أفضل من أولئك الذين لديهم إصابة منطوية (تشمل العقد اللمفية المنطوية) والأشخاص الذين لديهم إصابة منطوية يملكون معدلات بقيا أفضل من أولئك الذين لديهم مرض انتقالي.

وما عدا سرطان الرئة لدى الأمريكيات من اصل إفريقي فإن معدلات الوفاة لكل السرطانات أعلى بشكل ملحوظ لدى الأفارقة الأمريكان بالمقارنة مع أي مجموعة عرقية أخرى في الولايات المتحدة كما ويميل الرجال الأفارقة الأمريكان أكثر بـ 50% لتطوير سرطان البروستات من الرجال المتحدرين من أي مجموعة عرقية أخرى، وكذلك سرطان الكولون أشيع لدى نساء ورجال هذا العرق وهذه الاختلافات في معدلات الوفيات غير ناجمة عن الاختلاف في المرحلة التي يراجع بها المريض وحتى ضمن نفس المرحلة يوجد اختلاف في معدلات الوفيات ومن المعتقد بأن العوامل الاجتماعية الاقتصادية هي المحدد الأساسي للاختلاف في النتائج.

وإن انتشار Prevalence المرض هو عدد الأشخاص الأحياء (لكل 100000 مثلا) من المصابين بمرض ما. فالسرطانات التي تترافق مع معدلات حياة أطول تملك انتشار أكبر من تلك السرطانات التي تملك معدلات حياة أقصر.

## الوقاية من السرطان

هناك ثلاثة مستويات للوقاية من السرطانات، بدئي، ثانوي، وثالثي تمنع الوقاية البدئية المرض من الحدوث بإنقاص التعرض لعوامل

الجدول 55-1: إمكانية حدوث السرطان بحسب المجموعات العمرية والجنس 1993-1995

| الجنس                   | على مدى الحياة  | 59-40 سنة        | 79-60 سنة      |
|-------------------------|-----------------|------------------|----------------|
| كل الأماكن              | 45% (1 من 2)    | 8% (1 من 2)      | 35% (1 من 3)   |
| ذكر                     | 38% (1 من 3)    | 9% (1 من 11)     | 22% (1 من 5)   |
| أنثى                    | 8% (1 من 12)    | 1.3% (1 من 75)   | 6.6% (1 من 15) |
| سرطان الرئة             | 5% (1 من 18)    | 0.97% (1 من 103) | 3.9% (1 من 25) |
| سرطان الكولون والمستقيم | 5.7% (1 من 18)  | 0.9% (1 من 115)  | 4% (1 من 25)   |
| سرطان الثدي             | 5.6% (1 من 18)  | 0.7% (1 من 150)  | 3% (1 من 32)   |
| سرطان البروستات         | 12.5% (1 من 18) | 4% (1 من 25)     | 6.9% (1 من 15) |
| سرطان البنكرياس         | 17% (1 من 6)    | 1.8% (1 من 55)   | 15% (1 من 7)   |

الجدول 55-2: الوقايات الكيميائية من السرطان

| الوقاي الكيميائية                              | المرض الخبيث    |
|--|-----------------|
| التاموكسيفين*                                  | سرطان الثدي     |
| مانعات الحمل الفموية*                          | سرطان المبيض    |
| حمض الفوليك، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية* | سرطان الكولون   |
| الوقايات الشمسية الموضعية                      | الميلانوما      |
| لايكوبين                                       | سرطان البروستات |

\* عند المرضي عالي الخطورة

يكون الشخص الذي كان الفحص لديه ايجابيا مصابا بالمرض. وإن القيمة التنبؤية السلبية للاختبار هي احتمال أن يكون الشخص الذي كان الفحص لديه سلبيا غير مصاب بالمرض. كلا القيمتين تعتمدان على حساسية ونوعية ومعدل انتشار المرض في الجماعة المستقاة:

$$\frac{\text{القيمة التنبؤية الإيجابية} = \frac{\text{الانتشار} \times \text{الحساسية}}{(\text{الانتشار} \times \text{الحساسية}) + (1 - \text{النوعية}) \times (1 - \text{الانتشار})}$$

ولأن التقصي يستعمل في إعداد كبيرة من الأشخاص الاعراضيين. سيكون انتشار المرض منخفضا عادة. والقيمة التنبؤية الإيجابية لفحوص التقصي منخفضة غالبا. ويجب أن يخضع العديد من الأشخاص الذين لديهم فحوص ايجابية ولكن دون مرض لمزيد من الفحوص لمعرفة وجود المرض فعلا. ويجب إدخال كلفة وخطورة الفحوص الإضافية في تقييم فعالية التكلفة لفحوص التقصي.

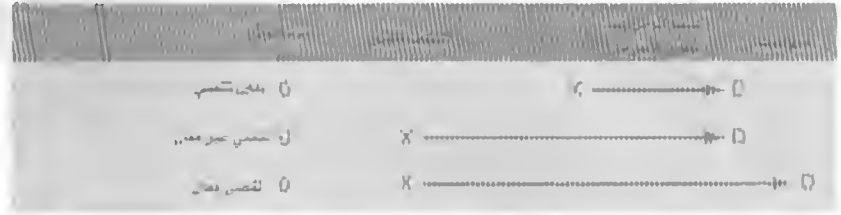
التجارب المعشاة، من الناحية النظرية هي الطريقة المثلى لإثبات فعالية تقصي السرطان ولكن هذه التجارب تحتاج لإعداد كبيرة من الناس وتتطلب لإتمامها كما أنها عرضة للأخطاء. مثل التقصي غير المخطط بين الأشخاص الموزعين عشوائيا على الفريق غير المستقصى من الدراسة أو عدم المطاوعة في التقصي ضمن دراسة الأشخاص الموزعين عشوائيا على فريق التقصي للتجربة. وكبدل هناك دراسة مراقبة حالة ودراسة الجماعة. لكن مجموعة مراقبة مناسبة ضرورية. هناك ثلاثة أنواع للانحراف Bias قد تؤثر على فعالية فحص التقصي. انحراف زمن الاتجاه وانحراف زمن الفترة وزمن المطاوعة: زمن الاتجاه هو الزمن الفاصل بين تحديد مرض بالتقصي والظهور الفعلي لأعراض المرض. وبالنسبة للأمراض المتقدمة بسرعة مع فترة لا أعراضية قصيرة. مثل سرطان المعثكلة. فإن علاج المرض المكتشف بالتقصي لن يغير من النتائج أكثر من العلاج المستخدم بعد ظهور الأعراض تشخيص المرض مبكرا بالتقصي سيجعل المريض يبدو وكأنه عاش أطول لكن بقيا المريض من بدء المرض لا يتبدل (انظر الشكل 55-1). ولتجنب هذا الانحراف فلا بد أن يثبت تحليل نتائج فحص التقصي وجود تحسن في الوفيات النوعية بالعمر ضمن الجماعة المستقاة.

وإن حساسية Sensitivity اختبار التقصي هي احتمال أن يكون إيجابيا لدى الأشخاص المصابين بالمرض. وإن الاختبار الحساس 100% لا يكون سلبيا أبدا عند الشخص المصاب بالمرض. أي أن معدل السلبية الكاذبة (0%). ونوعية Specificity الاختبار هي احتمال سلبية النتائج في الأشخاص غير المصابين بالمرض. والفحص النوعي 100% لا يكون إيجابيا أبدا عند شخص غير مصاب بالمرض أي أن معدل الإيجابية الكاذبة (0%). والقيمة التنبؤية الإيجابية (PPV) للاختبار هي احتمال أن

الجدول 55-3: السرطانات التي لها فحوص تقصي مثبتة الفائدة

| السرطان         | التوصيات الخاصة للأشخاص ذوي الخطر المتوسط  |
|-----------------|--|
| سرطان الثدي     | صورة ماموغرام سنويا للنساء بعمر 50 سنة أو أكثر ومن الممكن أن تقيد في الأعمار 40-49 سنة.<br>رعاية صحية سنوية مع فحص الثدي.<br>فحص الثدي الذاتي شهريا. |
| سرطان عنق الرحم | لطاخة Pap سنوية للنساء بعمر 18 سنة أكثر  |
| سرطان الكولون   | تحري الدم الخفي في البراز سنويا ( ثلاث عينات). تنظير ستن المرز مع صورة بالحقنة البارييتية كل سنوات أو تنظير الكولون كل عشر سنوات                     |

الشكل 55-1: تأثير انحراف زمن الاتجاه وإن كلا اختبارات التقصي الفعال وغير الفعال يمكن أن تزيد زمن البقاء من التشخيص إلى الموت دون زيادة توقع الحياة وإن اختبار التقصي الفعال يحسن توقع الحياة

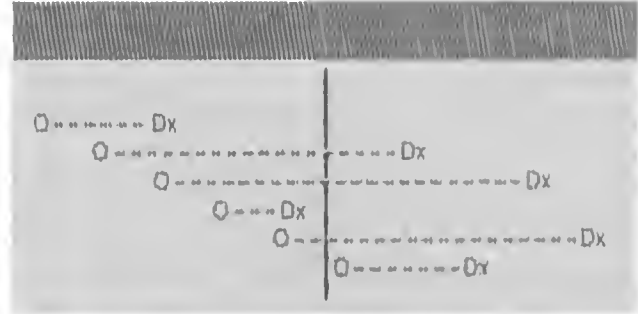


الإيجابية الحقيقية بالنسبة للمرض. التي لا يمكن علاجها بشكل مرض تسبب القلق للمريض دون فائدة مذكورة.

### التقصي الوراثي

يتوافر حالياً فحص الـ DNA للعديد من أنماط السرطان وبشكل عام. فإن هذه الفحوصات تقتصر على الأشخاص الذين لديهم قصة عائلية قوية للمرض (جدول 55-4). وإذا وجدت الطفرة في أحد أفراد العائلة المصابين، فلا يمكن فحص بقية أفراد العائلة لتقييم خطورة تطويعهم للمرض. وتكون معظم المورثات المترافقة مع تأهب لحدوث السرطان كبيرة. وقد تحدث الطفرات في أي مكان ضمن المورثة. ولذلك فإن التقى غير عملي إلا إذا توفر أحد الأفراد المصابين لدراسته.

يجب أن يتلقى المرضى الذين سيخضعون للفحص الوراثي استشارة قبل وبعد الفحص بحيث يعلمون نواقص هذا الفحص وخيارات الوقاية المتوفرة في حال كان الفحص إيجابياً. كما يجب مناقشة المعاملة من قبل الموظفين والأصدقاء والعائلة والمسائل النفسية الاجتماعية والتأثيرات الجانبية لوسائل الوقاية المستخدمة كلها وبشكل تام مع المريض قبل فحص DNA. ويجب أن يفهم المرضى الذين كان الفحص الوراثي لديهم سلبياً بأن خطورة إصابتهم بالمرض ليست معدومة وإنما تقارب معدلات الحدوث لدى الناس عامة.



الشكل 55-2: انحراف زمن الفترة: يميل التقصي لكشف الأورام ذات الزمن الأطول من بدء المرض (O) إلى التشخيص (DX) أكثر من كشف الأورام سريعة النمو مما يشير إلى أن فحص التقصي الذي قاد لبقيا أحسن سيكون خاطئ لأنها نتيجة بيولوجيا الورم.

يحدث انحراف زمن الفترة عندما يوجد اختلاف في معدلات نمو أنماط السرطان قيد الدراسة حيث يميل التقصي لكشف الأورام التي تنمو ببطء، بسبب الانتشار الأكبر للأشخاص اللاأعراضيين المصابين بأورام بطيئة النمو بالمقارنة مع المصابين بأورام سريعة النمو ويراجع هؤلاء المرضى ذوي الأورام سريعة النمو من أجل العلاج قبل إنجاز فحص التقصي ويملكون عادة توقع حياة أقصر بسبب طبيعة ورمهم. ومن هذا المنطلق. فإن المرضى بالسرطان تم كشفه أثناء فحص التقصي قد يبدون من الناحية النظرية أنهم حصلوا على مدة بقيا أكبر كنتيجة لفحص التقصي في الوقت الذي يكون فيه السير طويل الأمد لمرضهم ناتجا عن سلوك الورم بعد ذاته (شكل 55-2). ويمكن تجنب هذا الانحراف بتجارب مراقبة معشاة لأنها تتضمن مزيجاً من الأشخاص المصابين بأورام سريعة التطور وأخرى بطيئة التطور.

تشاهد انحرافات المطاوعة في الدراسات غير المعشاة لفحوص التقصي المجرأة على أشخاص متطوعين. وقد تقترح مثل هذه الدراسات بأن فحوص التقصي تقود إلى مستوى صحي أفضل. وعلى كل حال وباعتبار أن الأشخاص الذين يحتاجون دراسات التقصي هم عادة أكثر صحة ويملكون توقعات حياة أطول. فإن هذا الاستنتاج خاطئ. وهناك حاجة لدراسات مراقبة معشاة لتداخلات تقصي للتغلب على انحراف المطاوعة.

ولفحوص التقصي مخاطر بالإضافة إلى المنافع. فالنتائج السلبية الكاذبة تؤدي إلى ضياع التشخيص. وبالتالي لا يكون المريض قد استفاد من فحص التقصي. والنتائج الإيجابية الكاذبة مكلفة وغير ملائمة. وقد تملك مخاطر صحية حيث تؤدي هذه النتائج إلى اعتبار المريض مصاباً بمرض غير موجود أصلاً. وأكثر من ذلك فإن الفحوص

الجدول 55-4: التلازمات السرطانية الوراثية التي تتوافر لها فحوص مورثية

| السرطان والمورثات المتورطة          | وسائل الوقاية   |
|-------------------------------------|---|
| الثدي - BRCA1 - BRCA2               | استئصال الثدي الوقائي<br>التاموكسيفين<br>عوامل الخطورة المتعددة<br>نمط الحياة |
| المبيض BRCA1                        | استئصال المبيض الوقائي<br>ممانعات الحمل الفموية                               |
| مثلازمات سرطان الكولون              | استئصال الكولون الوقائي   |
| مثلازمات البوليبيات الغدية          | معدلات الانتهاء غير   |
| الكولوية المعالية موروثة            | الستيروئيدية  |
| APC                                 | إستئصال عوامل الخطورة   |
| سرطان الكولون اللائبي               | اشتقاق نمط الحياة   |
| الوراثي - PMS1 - MSH1 - SDH2 - PMS2 |   |



## آفاق مستقبلية

يستخدم الحقل الناشئ للوبائيات الجزيئية الأدوات الجزيئية لتوضيح علامات خطورة المرض والخطوات المتورطة بالتطور والتقدم واستجابة المرض. والمثال على تطبيق الوبائيات الجزيئية هو تمييز المظاهر المتعددة للمورثة، والتي تشير إلى المدخنين عند الخطر العالي لسرطان الرئة خصوصاً. وإن المرضى الذين يبدوون خطورة عالية سيرشحون للمسح أو الوقاية الكيميائية المعتمدة على التجارب السريرية. وتطبيق آخر للوبائيات الجزيئية تصنيف الأورام مع احتمالية وجود النقائل. وإن المرضى ذوو الأورام والذين عندهم مورثة كهذه والتي تقدم خطورة أكبر سيكونون أكثر احتمالية للاستفادة من المعالجة المساعدة الجهازية من أولئك ذوو الأورام والتي يكون احتمالية النقائل فيها أقل. وإن تقنية تعبير المورثة تقف مع اختبارات التنظيم الدقيق للنسيج وتشكل إحدى الأدوات القوية في الوبائيات الجزيئية ومع هذه التقنية، يمكن لآلاف من العينات النسيجية أن تحلل بسرعة عند مستوى RNA،DNA أو بروتين يسمح بمطابقة الهدف الجزيئي المترافق مع الخباثة.

التظاهرات السريرية لهذه الأصناف المتنوعة، فإن سير المرض والاستجابة للعلاج متشابهة.

يرتبط سرطان الرئة صغير الخلايا بقوة مع التدخين، المنشأ الخلوي لهذا السرطان من عائلة الخلايا العصبية الصماوية. وهذا ما يفسر ميل هذا النمط لإحداث المتلازمات نظيرة الورمية مثل متلازمة الإفراز غير الملائم لهرمون المضاد للإدرار ومتلازمة كوشنغ، يتظاهر سرطان الرئة صغير الخلايا غالبا على شكل ورم مركزي كبير الحجم مع إصابة منصفية.

### الوراثيات

تترافق العديد من الشذوذات الموروثة مع سرطان الرئة. وتكون طفرات المورثة ras شائعة في السرطانة الغدية ووجودها يدل على إنذار أسوأ. ويتضخم إنتاج المورثة الورمية myc بشكل شائع في سرطان الرئة صغير الخلايا ويترافق ذلك أيضا مع مقاومة المعالجة وإن الشذوذات المشاهدة في المورثات الكابتة للورم على الصبغي الثالث وكذلك TP53 شائعة أيضا.

### التظاهرات السريرية

تتظاهر كل أنماط سرطانات الرئة بشكل شائع بسعال ونفث دموي وألم صدري مع نقص وزن لدى مدخن مزمن. ويراجع حوالي 60% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا بنقائل. وتتضمن المناطق الانتقالية الشائعة الدماغ والكبد والهيكل العظمي ونقي العظم. وقد يتظاهر سرطان الرئة صغير الخلايا على شكل متلازمة الوريد الأجوف العلوي بالإضافة إلى المتلازمات نظيرة التشوية، وتتظاهر الـ NSCLC بنقائل في أقل من ثلث الحالات. وغالبا ما تكون في العظام والكظرين. وتترافق الـ NSCLC مع متلازمات نظيرة تشوية مثل اعتلال العظم والمفاصل الضخامي الرثوي. والتخثر المنتشر داخل الأوعية وفرط كلس الدم.

### التصنيف المرحلي

يجتاز التصنيف المرحلي الرئة إلى طبقي محوري لتحديد امتداد الورم ضمن النصف ولكشف أي علامات خفية الانتقالات. ويجب أن يشمل الطبقي المحوري الكبد والكظرين الذين يشكلان المواقع الانتقالية الشائعة للسرطان. ويستعمل تنظير القصبات أو الرشاقة بالإبرة بشكل شائع لوضع التشخيص النسيجي. ويجب إجراء تنظير منصف لمرضى الـ NSCLC الذين لديهم ضخامة عقد منصفية، وذلك لتحديد إمكانية الاستئصال (ونادرا تكون العقد المنصفية قابلة للاستئصال) وعند

### سرطان الرئة

سرطان الرئة هو مرض خبيث قاتل في الكهول، وعلى الرغم من أن معدل الزيادة في عدد الحالات الجديدة من سرطان الرئة قد أصبح ثابتا، فإن معدل الوفيات الناتجة عن سرطان الرئة هو الأعلى من بين كل السرطانات.

### الوبائيات

سرطان الرئة هو الخباثة في الولايات المتحدة. أكثر من 170000 حالة جديدة تشخص وحوالي 160000 حالة وفاة تحدث كل عام. وعلى الرغم من أن عدد حالات الإصابة تناقصت لدى الرجال منذ عام 1980، فقد أصبح سرطان الرئة في عام 1988 السبب الأول للوفيات بالسرطان عند النساء.

وإن تدخين التبغ مسؤول عن أكثر من 90% من كل سرطانات الرئة. وأحد مستقبلات دخان السجائر وهو البنزوبيرين دي أولبوكسيد يرتبط مع مناطق بالقرب من المورثة الكابتة للورم TP53. ويقدم هذا الاكتشاف ارتباطا بين وراثيات سرطان الرئة من جهة والتشارك الوبائي بين التدخين والسرطان من جهة أخرى ويترافق التدخين السلبي مع خطورة أعلى للإصابة بسرطان الرئة. وبالتالي يكون لدى الأقارب غير المدخنين خطورة نسبية للإصابة بسرطان الرئة أكبر بـ 2-1.5 مقارنة مع أشخاص المراقبة غير المعرضين للدخان.

بالإضافة إلى تدخين السجائر، فإن التعرض للرادون المنزلي الذي يتسرب عبر الأرضية ضمن الاحياز المغلفة وكذلك التعرض للاسبست يزيد من خطر السرطان وتدخين السجائر يعزز من خطورة السرطان الناتج عن التعرض لكل من العاملين المذكورين.

### التشريح المرضي

هناك نمطان رئيسيان لسرطان الرئة هما سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC) (الجدول 56-1). ويتضمن الـ NSCLC العديد من الأصناف النسيجية وهي السرطانة شائكة الخلايا والسرطانة الغدية، والنمط كبير الخلايا.

تتظاهر السرطانة شائكة الخلايا عادة على شكل آفة داخل القصبات ذات توضع مركزي وهي أكثر نمط يرافقه فرط الكلس نظير الورمي. والسرطانة الغدية هي أشيع سرطانات الرئة وهي النوع الذي يشاهد غالبا لدى غير المدخنين. وتتظاهر غالبا على شكل عقيدة رئوية محيطية. وإن سرطان الرئة القصبي السنخي هو نمط نسيجي للسرطانة الغدية يتميز بعقيدات متعددة مع ارتشاح خلالي. ويكون إنتاج القشع غزيرا في هذا النمط من السرطان. وإن الأورام كبيرة الخلايا هي الأقل شيوعا، والبعض يملك الملامح النسيجية للأورام العصبية الصماوية وعلى الرغم من الاختلافات الملاحظة في

الجدول 56-1: السرطان الرئة

| الورم                        | فحوص التقييم المرحلي   | العلاج التمدجي  | النتائج  |
|------------------------------|--|---|--|
| سرطان الرئة غير صغير الخلايا | طبقي محوري للصدر مع مسح الكظرين، تنظير قصبات، تنظير منتصف إذا كانت هناك عقد لمفية متضخمة | المراحل الباكرة: جراحة فقط  | المرحلة الباكرة: بملك مرضى المرحلة 2 معدل البقاء حوالي فقط 40-50% مع الجراحة   |
| سرطان الرئة صغير الخلايا     | طبقي محوري للصدر، والبطن والرأس خزعة نقي العظم إذا لم تكن هناك دلالة أخرى على مرض واسع   | المرحل المتأخرة: (غير قابلة للاستئصال) كيماوي/ شعاعي مشترك أو كيماوي فقط محدود: علاج كيماوي معتمد على Cisplatin يتبع بتشعيع للصدر (يؤخذ بعين الاعتبار) تشعيع وقائي للقحف واسع: علاج كيماوي ملطف | المرحلة المتأخرة: معدل البقاء لسنة واحدة في مرض المرحلة 4 حوالي 20% بالعلاج الكيماوي محدود: معدل بقاء 5 سنوات يقارب 20-30% واسع: معدل بقاء 10 أشهر بالعلاج |

## الجدول 56-2: التصنيف المرحلي لسرطان الرئة

| المرحلة      | النوع  |
|--------------|--|
| I            | سرطان الرئة غير صغير الخلايا   |
| II           | لا توجد إصابة عقدية، أي حجم للورم ولكنه ليس أقرب من 2سم من مهماز الرغامى   |
| IIIA         | أي حجم للورم، ليس أقرب من 2سم من مهماز الرغامى، إصابة العقد السرية و/أو العقد حول القصبات  |
| IIIB         | أي حجم للورم وقد يعزو جدار الصدر، ولكن ليس القلب والأوعية الكبيرة والرغامى، قد يكون قريباً من المهماز دون أن يغزو العقد المنصفية لنفس الجهة و/أو العقد تحت المهماز |
| IV           | أي حجم للورم وقد يغزو أي بنية مجاورة، تمتد إصابة العقد إلى الجهة المقابلة من المنصف أو العقد فوق الترقوة أو العقد الأخمعية ووجود نقائل                             |
| صغير الخلايا |  |
| محدد         | الورم مقتصر على رئة واحدة قد تصاب العقد الرئوية في الجهة المقابلة ولكن يجب احتواء المرض كاملاً في شعاع واحد  |
| واسع         | نقائل أو مرض لا يمكن احتوائه بحقل شعاعي واحد   |

وعند ضخامة الكظر يجب إجراء فحص بالخزعة لتحديد فيما إذا كانت الضخامة ناتجة عن النقائل. وفي المرضى الذين لديهم مرض قابل للاستئصال، فإن الجراحة قد تقدم فرصة للشفاء. ويمكن أن يكون التصوير المثبت للبوزترون أكثر حساسية من ال CT من أجل تحديد امراضية العقد اللمفية المنصفية أو المرض المنصفي الغامض. وإن تصنيف سرطان الرئة مبين في الجدول 26-2. وبالنسبة لل NSCLC فإن حجم الورم، وقربه من البنى المركزية، وتوضع العقد المصابة تشكل أهم الملامح. أما تصنيف السرطان صغير الخلايا فهو مختلف قليلاً. وبسبب ندرة اللجوء إلى الخيار الجراحي في هذا المرض فإن التركيز في التقييم المرحلي يكون على كشف العلامات التي تدل على حدوث النقائل التي تحول من استخدام العلاج الموضعي الهجومي والتشعيع الوقائي للدماغ. ولذلك فإن المرضى المصابين بسرطان رئة صغير الخلايا يجب أن تجري لهم فحوص إضافية مثل ومضان العظام وخزعة نقي العظم، وطبقي محوري للرأس قبل البدء بالعلاج.

## العلاج

### سرطان الرئة غير صغير الخلايا

نظراً لأن الاستئصال الكامل للورم يشكل الفرصة الأكبر للشفاء طويل الأمد، فإن التركيز على العلاج البدئي لل NSCLC يبدأ بتحديد قابلية الاستئصال. وتعتمد قابلية الاستئصال على التوضع التشريحي للورم والحالة الطبية للمريض والمدخر الرئوي. وبشكل عام، فإن خطر استئصال الرئة سيكون صغيراً إذا كان لدى المريض حجم زفيري قسري في الثانية الأولى أكبر من 2ل. أو سعة انتشار ثاني أكسيد الكربون أكثر من 60% أو التهوية الإرادية العظمى أكبر من 50% من القيمة المتوقعة. أو القدرة على صعود ثلاث سلالم من الأدراج. وقد تحتاج الاستئصالات الأصغر (مثل استئصال الفص الرئوي) لمعايير أقل

صرامة. وفي بعض الحالات لا يمكن القيام بإجراء شافي للمرضى الذين لديهم داء رئوي ساد شديد لعدم امتلاكهم لمدخر رئوي. ويجب معالجة المرضى المصابين بالمراحل الأولى والثانية من الورم (أفاتموضعة أو إصابة العقد السرية فقط) جراحياً. وتستأصل الأورام المحيطة باستئصال الفص. الأورام الرئوية المركزية. تحتاج لاستئصال رئة إذا كانت قابلة للاستئصال أصلاً ولا يفيد العلاج الكيماوي أو التشعيع بعد العمل الجراحي هؤلاء المرضى. ويمكن إجراء عمل جراحي لمرضى الحالة الثالثة في بعض الحالات. وعند وجود إصابة

## سرطانات الرأس والعنق

## الوبائيات والقصة الطبيعية

إن أغلبية سرطانات الرأس والعنق، بما فيها سرطانات الحنجرة، والتجويف الفموي والبلعوم الفموي والجيوب هي سرطانات شائعة الخلايا. وإن استخدام التدخين واستهلاك الكحول والعناية الصحية الفقيرة للفم كلها مرتبطة مع تطوير السرطانات للرأس والعنق. ويترافق سرطان البلعوم الأنفي مع الخمج بفيروس أبشتاين بار.

وإن المحدد الرئيسي للإنذار هو حجم الورم أو ثخائته ووجود أو غياب العقد اللمفية الناحية. وإن معدل شفاء الأورام الصغيرة 75-95 % بالمعالجة الشعاعية أو الجراحية. وإن الاستعمال المتكرر للتدخين بعد تشخيص سرطان الرأس والعنق يترافق مع إنذار متواضع.

## الأعراض

تأتي سرطانات الرأس والعنق بمظاهر تتعلق بمكان الورم. فعلى سبيل المثال، تأتي سرطانات الحنجرة فوق المزمار بألم عند البلع وتغير في خاصية الصوت. وربما تأتي سرطانات التجويف الفموي بكتلة تحت اللسان أو ببقع حمراء أو بيضاء في الفم. وإن النزف من الفم أو طقم الأسنان الصناعي الغير مناسب يمكن أيضاً أن يكون عرضاً لسرطان التجويف الفموي. وتأتي سرطانات الجيوب بأعراض التهاب الجيوب والتي لا تحل بالمعالجة الملائمة. ويمكن أن يشاهد الألم الأذني في سرطانات البلعوم الفموي أو فوق الحنجرة.

## التشخيص

يتطلب تشخيص سرطانات الرأس والعنق إثبات نسيجي للسرطان بالخزعة. وإن CT وMRI للرأس والعنق تنجز لتحديد وجهة النظر الدقيقة لامتداد الورم. وإن الفحص الشامل لكامل الطريق الهوائي الهضمي بالمنظار سيظهر التزامن الأولي الثانوي، فعلى سبيل المثال، في المري في أكثر من 15% من المرضى.

## المعالجة

تعالج الأورام الصغيرة التي لا تنتشر إلى العقد اللمفية الناحية بالتشعيع أو الجراحة. يمكن أن تسمح المعالجة الشعاعية الأولية بالوقاية لوظيفة العضو. فعلى سبيل المثال، في الحنجرة، تستخدم الجراحة في حال النكس ويعالج المرض المتوضع بمشاركة الجراحة مع التشعيع. وتستعمل المعالجة الكيماوية الحاوية على السيسبلاتين. وتحدث معظم النكس خلال 2-3 سنوات بعد المعالجة. ولذلك يسمح بالإشراف القريب.

## سرطانات السبيل الهضمي

تشكل سرطانات الجهاز الهضمي أحد أشيع الأورام. وقد ساهم التقدم في علاج سرطان الكولون والمستقيم في تحسين البقاء ونوعية الحياة

منصفيه مهمة كشفت أثناء استئصال الورم أو أثناء تنظير المنصف يكون معدل البقاء أقل من 20% حتى بالاستئصال الجراحي.

حوالي 80% من سرطانات الرئة غير قابلة للاستئصال الجراحي. وفي حال كان الورم غير قابل للاستئصال ولم ينتشر إلى أعضاء بعيدة (مرحلة A الثالثة، B الثالثة)، يعطى العلاج الكيماوي متبوعاً بالتشعيع ويقود هذا العلاج إلى معدل بقيا وسطي أفضل ومعدل بقيا خالي من المرض لـ 5 سنوات أفضل من التشعيع لوحده. ولكن للأورام غير القابلة للاستئصال تحتفظ بهذه المعالجة المشاركة للمرضى ذوي الحالة الوظيفية الجيدة. وتكون المعالجة الهجومية أقل فعالية في المرضى الذين فقدوا أكثر من 5% من وزنهم أو كانت فترة نشاطهم تقل عن 50% من اليوم. ومعدل البقاء الواسطي للمرضى الذين لديهم سرطان رئة متقدم موضعياً وغير قابل للاستئصال يبلغ حوالي 10 أشهر.

قد يستفيد المرضى الذين لديهم انتقالات من العلاج الكيماوي وأكثر العوامل فعالية هي الـ Cisplatin- Vinorelbine- Gemcitabine- Paclitaxel والسيكلوفوسفاميد. وإن حوالي 50% من المرضى الخاضعين لانقاص حجم الورم يتبعون بمعالجة كيماوية. وبالنسبة للمرضى ذوي المراحل المتقدمة (المرحلة B3، 4) فإن المعالجة الكيماوية تحسن البقاء 8.5 - 11 شهر. وتبين الدراسات على نوعية الحياة أن المعالجة الكيماوية تؤخر الأعراض وتقلص شدتها مقارنة مع عدم المعالجة.

## سرطان الرئة صغير الخلايا

حجر الزاوية في علاج سرطان الرئة صغير الخلايا هو المعالجة الكيماوية المشاركة العوامل الفعالة في هذا السرطان تتضمن السيكلوفوسفاميد والوكسوروبيسين والفينكريستين والـ Cisplatin والإيتوبوسيد. ويخضع المرضى المصابين بسرطان رئة صغير الخلايا محدود المرحلة (مقتصر على الصدر ويمكن احتواؤه بحقل شعاعي واحد) لأربعة إلى ستة دورات من العلاج الكيماوي طالما أنهم يستجيبون للعلاج. وتحدث استجابة كاملة في حوالي 50% من المرضى. بينما تكون جزئية في حوالي 20-30% منهم. وتعطى المعالجة الشعاعية المرافقة أو التالية للعلاج الكيماوي معدل بقيا أطول أكثر من استخدام أي من النموذجين العلاجين لوحده في المرضى الذين لديهم مرض محدود المرحلة. وبسبب أن 40% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا تكون لديهم إصابة دماغية، فإنه يجب أخذ تشعيع القحف بعين الاعتبار لأولئك المرضى الذين لديهم استجابة كاملة في الرئة للمعالجة الكيماوية البدئية. قد يلطف الإيتوبوسيد الفموي المرضى الكبار في السن أو غير المستقرين المصابين بسرطان الرئة صغير الخلايا. وإن حوالي 20-30% من مرضى سرطان الرئة صغير الخلايا يعيشون خالين من مرضهم لمدة 3 سنوات بعد التشخيص. وعلى كل حال يبقى هؤلاء المرضى في خطورة للنكس وحدوث سرطانات أخرى متعلقة بالتدخين.

وإن كل من NSCLC وسرطان الرئة صغير الخلايا يملكان معدلات نكس عالية. واستعمال الخط الثاني من العلاج الكيماوي لهؤلاء المرضى هو مثار للجدل. وعلى الرغم من أن هذه السرطانات تميل لأن تستجيب للمزيد من عناصر العلاج الكيماوي فإن استعمال هذه الأدوية خارج التجربة السريرية يجب أن يقتصر على التلطيف.

الجدول 3-56: سرطان السبيل الهضمي

| موقع الورم        | الموجوبات الشائعة                                      | العلاج النموذجي   | النتائج المتوقعة   |
|-------------------|--|---|--|
| المرى             | عسرة البلع، ألم صدر، نقص وزن                           | جراحة فقط في المراحل الباكرة، علاج شعاعي، كيميائي مشترك في المراحل المتأخرة +/- جراحة   | المراحل الباكرة < 30% بقيا لخمس سنوات<br>المراحل المتأخرة > 13% بقيا لمدة 5 سنوات  |
| المعدة            | ألم اعتلال العقد فوق الترقوة، إقياء براز زفتي          | المراحل الباكرة جراحة فقط، المراحل المتأخرة، علاج كيميائي +/- علاج شعاعي  | المراحل الباكرة < 90% لمدة 5 سنوات 20-50% بقيا لـ 5 سنوات في حال ورم < 2سم مع عقد إيجابية دائما قاتل في المراحل المتأخرة |
| الخلية الكبدية    | ارتفاع فيثو بروتين ألم أو تبدل في فحص وظيفة الكبد      | استئصال الآفة الباكرة   |  |
| المثكلة           | نقص الوزن، ألم شاقب على الخط المتوسط يمتد للظهر، يرقان | المراحل الباكرة: عملية وبيل +/- علاج شعاعي<br>المراحل المتأخرة: علاج كيميائي + تشميع أو كيميائي فقط                                   | إذا كان قابلا للاستئصال : معدل بقيا وسطي 6-12 شهر<br>غير قابل للاستئصال: معدل بقيا وسطي 4-6 شهر                          |
| الكولون/ المستقيم | ألم بطني، نزف دموي صريح أو خفي تبدل في عادات التغوط    | المراحل الباكرة: استئصال فقط علاج كيميائي عند وجود إصابة عقدية مرضى سرطان المستقيم يجب أن يتلقوا علاج كيميائي وشعاعي قبل /بعد الجراحة | المراحل الباكرة: 70% لـ 5 سنوات عند وجود إصابة عقدية 40-60% لـ 5 سنوات في حال وجود نقائل < 1 سنة وسطيا                   |
| الشرج             | إمساك، نزف، ألم مستقيم/ زحير                           | المراحل الباكرة: علاج كيميائي + شعاعي<br>مرحلة متأخرة بتر بطني عجاني  | الموضع: 70% لـ 5 سنوات   |

### الأعراض:

أشيع أعراض سرطان المري هي عسرة البلع، وبما أن لمة المري تضيق فإن المريض يفقد القدرة على البلع الطبيعي ويكون لديه شعور بأن الطعام الصلب قد أصبح ملتصقا أو عالقا وفي النهاية يصبح المريض غير قادر على بلع السوائل أثناء تناول الطعام. ويخشى المريض من الأكل بسبب القلس المتكرر وبذلك يكون نقص الوزن شائعا.

### التشخيص

تثبت الفحوص الشعاعية للسبيل الهضمي العلوي أو التنظير الباطن وجود آفة مريئية، والتي تؤخذ منها خزعة بعد ذلك، وسيلة التصنيف الأكثر فعالية هي التصوير بالصدى عبر التنظير وهي وسيلة دقيقة لتقييم وجود نقائل عقدية موضعية. ونحتاج الطبقي المحوري لتأكيد عدم وجود نقائل إلى الصدر أو الكبد وهما أشيع مكانين للنقائل.

### العلاج

أشيع علاج مستخدم هو الجراحة، ويتضمن الاستئصال أخذ حواف واسعة على كل من جانبي الورم ومن ثم تشد المعدة إلى الأعلى لوصلها مع المري المتبقي. ويمكن نقل منطقة من المعي إلى الصدر بدلا من ذلك لإحداث سبيل هضمي آخر. وحوالي 10-30% من مرضى المرحلة الثانية المعالجين. الجراحة لوحدها يعيشون خالين من السرطان لـ 5 سنوات. وإذا لم تكن الجراحة ممكنة، إما لكون السرطان غير قابل

للمرضى المصابين بهذا المرض أما سرطانات المري، والمثكلة، والكبد، والمعدة فهي أقل شيوعا والجدول 3-56 يلخص الأعراض والعلامات الشائعة وعلاج وإنذار أورام السبيل الهضمي.

## سرطان المري

### الوبائيات وتطور المرض

هناك نمطان من سرطان المري، السرطانة شائكة الخلايا والسرطانة الغدية. وإن السرطانة شائكة الخلايا هي الأشيع في المري الرقبي والصدرى. وتحدث السرطانة الغدية في الجزء السفلي من المري وحتى الوصل المعدي المريئي. السرطانة شائكة الخلايا أشيع في الأمريكان. الأفارقة ويطراف مع عوامل مؤهبة تتضمن التدخين، الأذية بالمواد الكاوية، الأكلازيا (اللا إرتخائية)، وتناول الكحول. وتترافق السرطانة شائكة الخلايا مع سرطانات أخرى مرتبة بالتدخين في الطريق التنفسي العلوي والسبيل الهضمي. أما السرطانة الغدية، فعلى العكس فهي أكثر شيوعا في المري السفلي. ومعدل حدوثها في تزايد. وتعلق هذه الزيادة بمري باريت وهو الحؤول الغدي للجزء القاصي من المري والناجم عن القلس المعدي المريئي. وحوالي 25% من المرضى المصابين بعالة شديدة من مري باريت يطورون سرطانة غدية في المري أكثر التداخلات فائدة في مقاربة باريت هو المراقبة بالتنظير والخزعة، ولا يمنع العلاج الدوائي للقلس الحامضي حدوث الاستعالة التنشوية.

الأعراض. ويعطى العلاج الكيماوي معدل استجابة يقدر بـ 20-40% ولكنه لا يؤثر على بقايا 5-7 أشهر المتوقعة.

## سرطان الكولون والمستقيم

### الوبائيات وتطور المرض

حوالي 20/1 من الناس يشخص لديهم سرطان الكولون. وإن العوامل الأكثر أهمية والتي تميل إلى حدوث السرطان هي القصة السابقة لالتهاب الكولون القرحي والقصة العائلية القوية. وإن العديد من المورثات، الموروثة أو العنوية، تلعب دوراً هاماً في تطور سرطان الكولون. فعلى سبيل المثال، داء البوليبيات العائلي الذي ينقل بصفة جسمية قاهرة يكون لدى الأشخاص طفرة في مورثة APC والتي ربما ترافق مع سرطانات قبل حبيبية ودرقية أو النمو غير المصنع مثل العظموم والكيسات الزهمية وبوليبيات المعدة. وتكون سرطانات الكولون والمستقيم غير المصنعة الموروثة HNPCC أكثر شيوعاً بصفي عادي مترافقة مع بتوابع دقيقة عديمة الاستقرار وطفرة في عادة بسرطان كولون تحت عمر 50 سنة ويملكون ثلاثة درجات أولى متعلقة بسرطان الكولون أو السرطانات المتعلقة بـ HNPCC الأخرى والمشتقة من بطانة الرحم أو الأمعاء الدقيقة أو المبيض أو الحالب أو الحويضة الكلوية.

ولا يوجد هناك دليل على أن خطورة سرطان الكولون تميل لأن تكون وراثية أو مكتسبة بشكل متقطع. وهناك علاقة واضحة بين البوليبيات الغدية والتطور اللاحق لسرطان الكولون. ولأن إزالة البوليبيات أكثر الوسائل فعالية لمنع تطور سرطان كولون غازي، فإن أفضل طريقة لإنقاص معدلات الوفيات الناتجة عن سرطان الكولون والمستقيم هي لإجراء تنظير كولون دوري. وإن الدراسات التي تستخدم تنظير السين والتحرري المنتظم عن الدم الخفي في البراز تبدي انخفاضاً أيضاً في حدوث وموتة سرطان الكولون والمستقيم. بالنسبة للمرضى الذين لديهم طفرات مثبتة (داء البوليبيات الغدية العائلي متلازمة غاردرنر، سرطان الكولون الوراثي غير البوليبيي) أو قصة عائلية قوية أو بالنسبة لأولئك المصابين بأمراض أخرى من المعروف ترافقها مع سرطان الكولون والمستقيم مثل التهاب الكولون القرحي، يجب إجراء تصوير كامل للكولون قبل سن الـ 40. وتركز الأبحاث على الوقاية البدئية من سرطان الكولون والمستقيم باستعمال مداخلات مثل الحماية، والتناول اليومي للأسبرين وسيكلو أوكسجيناز 2 والواقيات الكيماوية الأخرى لإنقاص معدلات حدوث هذا السرطان. وقد تضائل الحماس إلى استخدام الحماية الغنية بالألياف لإقاص خطر حدوث سرطان الكولون.

### الأعراض

تتظاهر سرطانات الكولون والمستقيم عادة على شكل نزف مستقيمي. ويشكو المرضى المصابين بأفة في الكولون الأيمن من تبدل في لون البراز أو ألم ونفخة مؤقتة. بينما تكون آفات الكولون الأيسر هشة وتؤدي إلى خروج دم أحمر على طول فترة التفوط (تفوط دموي مستمر). وفي حالات قليلة، تبقى سرطانات الكولون والمستقيم لا أعراضية حتى حدوث انسداد كامل أو انثقاب على جوف البريتوان. أشيع موقع لنكس سرطان المستقيم هو الامتداد الحوضي الناحي، ويميل سرطان الكولون إلى إعطاء نقائل نحو الكبد والرئة.

للاستئصال تقنياً أو أن الحالة الصحية للمريض لا تسمح بذلك. تكون المعالجة المثلى عبارة عن علاج كيماوي مع تشعيع. وتؤدي هذه المعالجة إلى بقايا وسطية 12.5 شهر مقارنة مع تسع أشهر باستخدام العلاج الشعاعي لوحده ومن غير الواضح فيما إذا كانت المعالجة الكيماوية والشعاعية تحقق نتائج جيدة مشابهة للجراحة لوحدها.

في المرضى الذين سرطان مري غير قابل للاستئصال، تستخدم الأشعة لوحدها أو بالمشاركة مع العلاج الكيماوي كعلاج ملطف وبالنسبة للمرضى الذين لديهم عسرة بلع شديدة لا يمكن علاجها بشكل كافٍ بالأشعة أو الجراحة. تلجأ إلى وضع وصلة معدنية أو بلاستيكية بالتنظير وهي تلطف بشكل معقول حالة المريض.

## سرطان المعدة

### الوبائيات وتطور المرض

يحدث سرطان المعدة بمعدلات أعلى في البلدان الفقيرة التي تستعمل اللحم المدخن واللحم الفني بالنترات ومن العوامل المؤهبة الأخرى فقر الدم الوبييل. وفقد حمض كلور الماء، والقرحات المعدية، وجراحة معدية سابقة. وماعدا سرطانات الوصل المعدي المريئي فقد تناقصت معدلات حدوث سرطان المعدة في الولايات المتحدة الأمريكية. ومن عوامل الخطورة المعروفة لسرطان المعدة، الخمج بالملوية البوابية. ولا يزال من غير الواضح بأن علاج الخمج بالملوية البوابية يبدل من معدلات حدوث سرطان المعدة في الجمهرة المخموجة.

### التشخيص

يراجع مرضى سرطان المعدة عادة بألم بطني، وشبع باكراً، وفقر دم، وإقياء دموي، وضعف، ونقص الوزن، وغالباً ما يكون سرطان المعدة قد امتد إلى العقد اللمفاوية الناحية عند التشخيص. وقد يبدي الفحص الفيزيائي كتلة معدية، أو عقدة سرية (عقدة الأخت ماري جوزيف)، أو إصابة العقد فوق الترقوة اليسرى (عقدة فيرشوف Virchow). ويبيدي التشريح المرضي سرطاناً غدية تكون موضوعة أو منشرة عبر بطانة المعدة (تصلب المعدة) ومن الأمور التي تحتاجها في التصنيف المرحلي للمرض، طبقي محوري، تنظير هضمي علوي وتصوير بالصدى عبر التنظير.

### العلاج

غالباً ما يعالج سرطان المعدة جراحياً. عندما يستأصل الورم وكامل العقد المصابة يملك المريض فرصة بقيا لـ 5 سنوات بـ 40% أو أقل. وإذا نكس السرطان، فإن ذلك يحدث غالباً بالامتداد المباشر أو الانتشار عبر الدم إلى الكبد من خلال وريد الباب. ويستفيد المرضى الخاضعين لاستئصال كلي للمعدة من إضافة 5- فلور يوراسيل - ليوكوفيرين كيماوياً والمعالجة الشعاعية التالية للجراحة. وتحسن هذه المشاركة من نسبة النجاة بـ 15 شهر مقارنة مع عدة المعالج. وإن المرضى الذين لديهم نقائل قد يستفيدون من العلاج الكيماوي لتلطيف

## التشخيص

السرطانات المعنكية البشروية هي سرطانات غدية مع معدلات وفيات عالية جدا لأنها تتظاهر عندما يكون الورم غير قابل للاستئصال عند مراجعة المريض عادة. وينشأ النمط الآخر الأقل شيوعا من سرطان المعنكة من الخلايا الصماوية. وتتصف هذه الأورام بأعراض ناتجة عن الببتيدات المفرزة مثل الفاسترين وعديد الببتيد المعوي الفعال وعائيا (VIP). والأنسولين.

## العلاج

يختلف علاج سرطان الكولون عن سرطان المستقيم. وحتى عند وجود نقاتل سرطانية. تكون المعالجة المفضلة جراحية. ويفيد الاستئصال الجراحي في علاج أو منع حدوث الانسداد والألم. وعند حدوث انتشار إلى العقد اللمفية يستخدم ال5 فلور ويوراسيل (FU-5) والليفاميزول أو اللوكوفورين كعلاج كيميائي مساعد وهي تنقص معدل النكس بمقدار 40% تقريبا وبالنسبة للمصابين بسرطان المستقيم فإن أي أفة تغزو العضلية أو العقد اللمفية يجب علاجها كيميائيا وشعاعيا قبل أو بعد الجراحة لإنقاذ فرصة النكس الموضعي أو البعيد للمرض. استخدم ال FU-5 أكثر من أي علاج آخر في علاج سرطان الكولون. وقد أبدي الأيرينوتيكان وهو كامبتوتيسين فعالية مؤثرة في حال وجود نقاتل لم تستجب للFU-5.

## سرطان الشرج

يحدث سرطان الشرج بمعدلات متزايدة. وإن المرضى المصابين بالفيرسوس الحليموي الإنساني أو فيروس عوز المناعة المكتسب هم أكثر عرضة من غيرهم لحدوث سرطان الشرج. ويراجع المرضى عادة بنزف مستقيمي أو حس امتلاء بالمستقيم.

وتشكل المعالجة الكيميائية المشاركة باستخدام FU-5 والميتوميسين مع الأشعة المقاربية النموذجية لعلاج سرطان الشرج الموضع نتائج هذه المعالجة أفضل من الاستئصال الجراحي الموضعي مع ميزة إضافية من خلال الحفاظ على العصرة الشرجية. ويستخدم البتر البطني العجاني عند عدم فاعلية العلاج الموضعي.

## سرطان المعنكة

## الوبائيات وتطور المرض

يترافق سرطان المعنكة مع تدخين السجائر بقوة. وإن نسبة قليلة من سرطانات المعنكة تورث من طفرات على المورثة BRCA2. p16 وإن

## الأعراض

أشيع أعراض سرطان المعنكة هو الألم البطني المرافق مع نقص سريع في الوزن. ويتوضع الألم بشكل مميز في المنطقة حول السرية مع انتشار حول الظهر نافذ أو طاعن. ويُفسر غالبا بأنه ناتج عن غزو الظفيرة الزلاقية عميقا خلف البريتوان وهذا ما يحدث بشكل شائع في هذا السرطان. ومن الأعراض الأخرى. ظهور حديث لداء السكري. وُغار معوي يعكس ارتشاح وتضيق الشريان المساريقي العلوي. والمرارة المجسوسة (علامة Courvoisier). واليرقان الناتج عن انسداد الجزء القاصي من القناة الصفراوية المشتركة. والتهاب الوريد الخثري الهاجر (علامة Trousseau) هو من الاختلالات نظيرة التشوئية الشائعة في السرطان الغدية المعنكية ترتفع الواسمة CA 19-9 في > 75% من كل الحالات.

## العلاج

العلاج الشافي الوحيد لسرطان المعنكة هو الاستئصال المعنكي العفجي (عملية ويبيل). وهي عملية واسعة تحتاج الكثير من المفاغرات واستئصال الطحال. وتترافق مع معدل وفيات عالية في المراكز قليلة الخبرة بهذا الإجراء. ومعدل البقاء لـ 5 سنوات في السرطانات المعنكية الموضعية يقارب 25-50%. يستفيد المرضى الذين لديهم ورم غير قابل للاستئصال من التشعيع الموضعي المشترك مع FU-5 أكثر من 30% من المرضى بيدون تحسنا في الأعراض استجابة لهذا العلاج. وبالنسبة للمصابين بمرض متروقي يستخدم العلاج الكيميائي بالـ Gemcitabine أسبوعيا وقد ساعد ذلك في تحسين نوعية الحياة ومعدل البقاء بدرجة قليلة (5.7 أشهر باستخدام الـ Gemcitabine 4.4 أشهر بدونها).

## سرطانة الخلية الكبدية

على الرغم من عدم شيوعها في الولايات المتحدة فإنها أحد أشيع السرطانات في العالم. وتشخص أكثر من مليون حالة سنويا. والأسباب

الجدول 56-4 التصنيف المرحلي لسرطان البطانة والكولون  
حجم الورم

| الورم | حجم الورم                        | حالة العقد            | النقائي |
|-------|----------------------------------|-----------------------|---------|
| 0     | في الكتلن                        | لا                    | لا      |
| 1     | وُغزو المخاطية فيه               | لا                    | لا      |
| 2     | قد يغزو العضلية أو يخترق المصلية | لا                    | لا      |
| 3     | أي حجم للورم أو أي مستوى للغزو   | نعم                   | لا      |
| 4     | أي حجم للورم أو أي عمق للغزو     | عقدة إيجابية أو سلبية | نعم     |

العصبي المركزي. مع أن هذا السرطان قد ينكس في أي عضو من الجسم. والنساء اللاتي لديهن قصة سرطان ثدي هنّ على خطورة أكبر لحدوث سرطان في الثدي المقابل ويتظاهر سرطان الثدي الالتهابي بجسوء Induration في الثدي مع حمى، وغالبا بدون كتلة مجسوسة.

### التصنيف المرحلي

يحتاج التصنيف المرحلي لسرطان الثدي إلى استئصال الورم البديهي والعقد الإبطية الموافقة. ويجب أن تجري النساء اللاتي لديهن ورم أكبر من 5 سم وكذلك اللاتي لديهن عقد إبطية إيجابية. فحوص إضافية للتصنيف المرحلي. وتتضمن صورة صدر بسيطة. ومضان عظام. وطبقي محوري للبطن إذا كانت وظائف الكبد غير طبيعية. بينما لا تحتاج المصابات بأورام صغيرة مع عقد إبطية سلبية لمثل هذه الفحوص إلا عند وجود أعراض تقترح وجود النقائل كالآلم العظمي.

### العلاج

تكون المعالجة المثلى في حال النساء ذوات الأورام الصغيرة جراحة محافظة على الثدي باستئصال الكتلة المتبوع بالأشعة. وبينما يجري استئصال ثدي للمصابات بأورام أكبر أو بورمين أو أكثر في أرباع مختلفة من الثدي وتفضل بعض النسوة استئصال الثدي مع أو بدون تصنيع الثدي. وقد يسمح العلاج الكيماوي المعطى قبل العلاج الجراحي (العلاج الكيماوي البديهي) بالحفاظ على الثدي لدى النساء المصابات بأورام كبيرة واللاتي بغير ذلك لا يمكن استئصال الكتلة لديهن. ويمكن استخدام العلاج الهرموني قبل العمل الجراحي في الجزء الضئيل من النساء المصابات بأورام إيجابية مستقبلات الأستروجين. ولكن يجب ألا تحل هذه المعالجة مكان العلاج الجراحي عند غالبية المرضى. ويستخدم علاج مساعد مكون من العامل الهرموني مع علاج كيماوي لتحسين معدلات البقاء الخالية من النكس وزيادة معدل البقاء الكلي في النساء ما قبل وبعد سن اليأس واللاتي يملكن خطورة عالية لحدوث سرطان ثدي جهازي ناكس.

ويمالج المرض الانتقالي إما هرمونيا أو كيماويا (الجدول 56-5). ويكون توقع الحياة أطول في النساء المصابات بنقائل عقدية أو عظمية مقارنة مع المصابات بنقائل كبدية أو رئوية أو عصبية مركزية وتقتصر

الشائعة لها التهاب الكبد الفيروسي (C-B) وتشمع الكبد الناتج عن الكحولية. وعلى الرغم من عدم الإثبات. فهناك اهتمام متزايد حول استخدام معايير الـ فيتوبروتين (AFP) لتقصي المرضى ذوي الخطورة العالية. وترتفع مستويات الـ AFP عادة. حتى في المراحل الباكرة من المرض.

و إن علاج المرحلة الباكرة جراحي وتصل معدلات من 75% بالنسبة للأورام الأصغر من 2سم. وقد يستفيد المرضى المصابين بتشمع شديد مع سرطانات كبدية صغيرة من زرع الكبد. ونادرا ما يستفيد المرضى المصابين بسرطانات أكثر شدة من العلاج الكيماوي أو الشعاعي.

### الخبائث الغدية

لقد نوقشت سرطانات الغدد في الفصل 64-66

### سرطان الثدي

#### الوبائيات

سرطان الثدي هو أشيع سرطان لدى السيدات وثاني سبب للوفيات (بعد سرطان الرئة) لديهم. في الولايات المتحدة. وتشخص حوالي 175000 حالة جديدة من سرطان الثدي الغازي كل سنة. ويموت أكثر من 43000 سنويا بسببه. وإن سرطان الثدي تادر في الرجال. وتتضمن عوامل الخطورة لسرطان الثدي العمر المتقدم. وقصة عائلية إيجابية. والبلوغ المبكر. وتأخر سن اليأس. أول حمل بعد سن 25 والخروس. وربما استعمال الأستروجين الخارجي. للإشعاع المؤين كالذي يستعمل في علاج داء هودجكن مثلا من خطر حدوث سرطان الثدي يزيد التعرض. وعلى الرغم من الدراسات الوبائية اقترحت أن الغذاء الغني بالدسم يزيد من خطر سرطان الثدي فإنه لم يتم إيجاد علاقة سببية بينهما. وتشاؤك 5-10% من حالات سرطان الثدي فقط مع مورتات الاستعداد لسرطان الثدي BRCA1 BRCA2.

#### التشريح المرضي

معظم سرطانات الثدي هي غدية قنوية مرتشحة. وجزء أصغر يكون عبارة عن سرطانة غدية فصيصية مرتشحة. وهذا النوع يعيل لأن يكون شائي الجانب. وتترافق السرطانة الأنبوبية والمخاطية مع إنذار أفضل. ونشاهد السرطانة القنوية في المكان (DCIS) Insitu. أو السرطانة داخل القنوية) بمعدلات متزايدة والسبب المقنع لذلك هو ازدياد التقصي باستخدام الماموغرافي.

#### التظاهرات السريرية

يشخص سرطان الثدي عندما تلاحظ المريضة أو طبيبها وجود كتلة مجسوسة أو عندما يثبت تصوير الثدي الروتيني وجود آفة. ويراجع أقل من 10% من النساء مع نقائل. والغالبية العظمى من سرطانات الثدي الناكسة تترافق مع نقائل إلى العظم. الكبد. الرئة والجهاز

الجدول 56-5: التوصيات العلاجية لسرطان الثدي الالتهابي

| العلاج الهرموني               | العلاج الكيماوي                    |
|-------------------------------|------------------------------------|
| إيجابية مستقبلات              | سلبية مستقبلات الأستروجين          |
| نقائل إلى العظم الحثد العقد   | أصليّة الكبد الرئة                 |
| اللحمية                       | اللمعة                             |
| 2 سنة من إنهاء العلاج         | 2 سنة من إنهاء العلاج المساعد شوقي |
| المريض بعد استعمال الخط الأول | المساعد                            |
| والثاني من العلاج الكيماوي    |                                    |



## سرطان المثانة:

## الوبائيات وتطور المرض

تشخص حوالي 50000 حالة جديدة من سرطان المثانة كل سنة في الولايات المتحدة. وهذا الورم أقل شيوعاً في النساء منه لدى الرجال. ويموت حوالي 5/1 من المصابين من مرضهم. وأهم عامل خطورة هو التدخين والمسؤول عن ثلثي الحالات على الأقل. ومن عوامل الخطورة الأخرى التعرض للفحوم الهيدروجينية متعددة الحلقات في الأصبغة والمطاط والدهان. بالإضافة إلى الاستخدام المديد للسيكلوفوسفاميد والفيناسيتين والخمخ المزمن بالمنشقات الدموية.

كارسينوما الخلية الانتقالية هي أشيع نمط من سرطان المثانة وقد تحدث هذه الأورام خارج المثانة أيضاً. وفي أي نقطة ممتدة من حويضة الكلية حتى المثانة حيث تغطي هذه المسافة ببطانة إكليلية. وتشكل السرطانات شائكة الخلايا والسرطانات الغدية للمثانة والحويضة الكلوية أقل من 10% من كل أورام هذه المنطقة.

## الأعراض

أشيع عرض هو البيلة الدموية العيانية أو المجهرية. وتظهر حوالي 3% من سرطانات المثانة بأعراض تهيج أو تشنج المثانة وعندما يتجاوز الورم حدود المثانة تظهر الأعراض المتعلقة بانضغاط الأعضاء الناحية

البيسفوسفونات. مثل الباميدرونات. الألم العظمي المترافق مع النقائل العظمية وخطر حدوث الكسور في النساء المصابات بنقائل هيكلية.

يعالج الـ CIS إما بالاستئصال للكتلة الذي يتبع بمعالجة شعاعية أو استئصال الشدي. ويجب أن يجري للمصابات بـ DCIS مجسوس أو متعدد البؤر تجريف عقد إبطية لأن نسبة ضئيلة ولكن مهمة منهن سيكون لديهن عقد لمفية إيجابية مما يدل على وجود بؤر من سرطان غازي. تعالج النساء المصابات بـ DCIS مع سرطان غازي في العقد اللمفية بمعالجة جهازية كما لم أن لديهن ورم بدئي مرتشح.

يستطلب استئصال الثديين الوقائي عند من لديهن مورثي الاستعداد لسرطان الثدي BRCA1 أو BRCA2 ومقارنة بديلة الترصد السريري القريب من خلال إجراء فحص ذاتي للثديين كل شهر وإجراء كل شهر فحوص متكررة من قبل الطبيب. وتصوير شدي منتظم. وقد ينقص التاموكسيفين من خطر حدوث سرطان الثدي في هؤلاء النسوة وعند عاليات الخطورة لحدوث سرطان الثدي.

## السرطانات البولية التناسلية الجدول 656

## سرطان البروستات وسرطان الخصية

(هذه السرطانات وردت في الفصل D 71)

الجدول 56-6: التصنيف المرحلي لسرطان السقيم والكولون

| مواقع الورم    | الموجودات الشائعة  | العلاج التموذجي  | النتائج المتوقعة   |
|----------------|--|--|--|
| الخصية         | تورم خصيوي، ألم، ألم ظهر أو سعال بسبب النقائل                                  | استئصال خصية إربي (وليس صفني)<br>الورم المنوي إيجابي العقد: علاج شعاعي<br>عقد إيجابية في NSGCT: RPLND أو المرحلة III NSGCT<br>علاج كيميائي                                   | المراحل الباكرة للورم سعال بسبب النقائل<br>الورم المنوي إيجابي العقد: علاج شعاعي المنوي >90% بقيا لمدة 5 سنوات<br>75% بقيا لـ 5 سنوات<br><50% أورام سينة الخطر |
| البروستات      | ارتفاع المستضد البروستاتي النوعي، نقص في اندفاع البول، ألم عظمي عند وجود نقائل | المراحل الباكرة: استئصال البروستات، علاج شعاعي أو مراقبة حذرة اعتماداً على العمر إمكانية الانتشار، ودرجة الورم<br>المراحل المتأخرة: يمكن إعطاء هرمونات علاج شعاعي، أو كلاهما | المرحلة الباكرة: 80-90% بقيا لـ 5 سنوات بالجراحة والتشعيع  |
| المثانة        | بيلة دموية، التهاب مثانة   | السرطانات السطحية: استئصال عبر التنظير خزعة بالإضافة إلى علاج كيميائي داخل المثانة   | المرحلة C و D2 تملك إنذار أسوأ ولكن زمن النكس مختلف  |
| الخلية الكلوية | الثلاثي العرضي: بيلة دموية ألم بطني مع كتلة في الخصرة يحدث في أقل من 10%       | الغزو العضلي: استئصال مثانة جذري أو علاج كيميائي /شعاعي محافظ على المثانة  | 30-10% من الأورام السطحية تتطور إلى سرطانات غازية  |
|                |  | المرحلة الباكرة: استئصال كلية جذري المتقدم أو المعطى للنقائل: جرعات معتدلة إلى عند إعطاء نقائل معتدلة إلى عالية من IL2 والانتريفيرون   | عند الغزو العضلي 20-50% بقيا لـ 5 سنوات و>20% عند عقد إيجابية  |
|                |  |  | المقتصر على الكلية: 80% بقيا لـ 5 سنوات  |
|                |  |  | البقا الوسطية = سنة بقيا لـ 5 سنوات 0-10%  |

المرضى الذين حدث لديهم نقائل عادة للعلاج الكيماوي المشارك الحاوي على الـ cisplatin ولكن النكس أمر لا مفر منه.

## سرطانة الخلية الكلوية

### البوابات وتطور المرض

سرطانة الخلية الكلوية الغدية هي أحد أقل أنواع أورام السبيل البولي التناسلي شيوعاً. وهي مسؤولة عن حوالي 35 من كل السرطانات. وتوجد علاقة بين سرطان الكلية والتعرض للكاديوم. وربما هناك علاقة مع تدخين السجائر. تحدث سرطانة الخلية الكلوية بشكل شائع في متلازمة فون هيبيل. ليندو. والتي قد يكون فيها السرطان ثنائي الجانب متزامناً في حالات قليلة. ونشاهد شذوذات في الذراع الطويل للصبغي الثالث في أكثر من 90% من الحالات.

والتطور المرضي لسرطان الكلية مضلل حيث تترقى بعض الحالات باستمرار وتكون معقدة في كل التداخلات في حين أن بعض المرضى يحدث لديهم تراجع تلقائي في النقائل.

### الأعراض

يتألف التظاهر الكلاسيكي من بيلة دموية. وألم في الخصرة، مع وجود كتلة في البطن وهذا الشكل يشاهد في 10% من الحالات فقط. وغالباً ما تدفع البيلة الدموية لوحدها أو الألم الظهري المستمر المريض إلى مراجعة الطبيب. وفي حالات قليلة تحدث وذمة ثنائية الجانب في الطرفين السفليين عندما يغلق الورم الأجويف السفلي بشكل كامل. وتترافق سرطانة الخلية الكلوية الغدية أيضاً مع بعض المتلازمات نظيرة التشوية غير العادية تتضمن الحمى، واحمرار الدم (بسبب ازدياد إنتاج العامل المكون للحمرة)، وفقرط كلس الدم بسبب لإنتاج المنتبذ للهرمون.

### التشخيص

أكثر الوسائل استعمالاً في التشخيص هو الطبقي المحوري للبطن حيث نشاهد كتلة كبيرة كثيفة تركز المادة الظليلة وتشغل حيزاً هاماً من كلية واحدة وغالباً ما تترافق مع إصابة عقدية أو وريدية ويستطب الرنين المغناطيسي لتقييم حالة الوريد الأجويف السفلي ولأن استئصال الورم هو العلاج الوحيد الشافي فلا بد من إجراء طبقي محوري للرنين لنفي وجود النقائل.

### العلاج

استئصال الورم هو الطريقة الأكثر استخداماً في الأورام المقتصرة على الكلية والعلاج الجراحي ممكن الاستخدام حتى عند إصابة أجزاء من الوريد الكلوي والوريد الأجويف السفلي.

سرطانة الخلية الكلوية الغدية معند بشكل واضح على العلاج الشعاعي والكيماوي. ولكن تشير الدراسات إلى أن استخدام معدلات الاستجابة الحيوية مثل L2 و I والانتروفين A تحقق استجابة في حوالي 10-15% من الحالات وفي حالات قليلة تكون هذه الاستجابة كاملة. وشوهدت حالات مشابهة من التراجع الدراماتيكي المفوي للمرض. ولقد اقترحت المحاولات السريرية يمكن لزراعة نقي العظام

مثل تورم الطرف السفلي. أو ألم حوضي أو انضغاط أعصاب الضفيرة الحوضية.

### التشخيص

تقسم سرطانات المثانة إلى أورام سطحية وغازية وانتقالية ويحتاج تقييم سرطان المثانة رؤية مباشرة مع أخذ خزعة لتحديد عمق الغزو الورمي. ويرتبط عمق الغزو مع الإنذار ويحدد نوع العلاج المطلوب. ولذلك فإن تنظير المثانة يعد الوسيلة التشخيصية الأهم. وقد يستفيد المرضى الذين لديهم خطورة مهنية عالية لحدوث سرطان المثانة من إجراء الفحوص الخلوية للبول في غياب الأعراض التي تستدعي تنظير المثانة. وأكثر من ذلك قد نحتاج إلى تصوير الحويضة الظليل عبر الوريد إذا لم يستطع التنظير تحديد مكان ورم في الحالب أو حويضة الكلية.

والمشعر الأهم للإنذار والمعالجة هو غزو الورم للجدار العضلي المثانة أو عدم غزوه. بما أن العلاقة بين عمق الغزو المكتشف باستئصال المثانة هي 50% فقط. كان لا بد من استخدام وسائل أخرى مثل الطبقي المحوري والرنين المغناطيسي. وومضان العظام للمساعدة في تحديد وجود الغزو. أو الإصابة العقدية أو النقائل. ودرجة الورم مهمة لأن الأورام منخفضة الدرجة نادراً ما تغزو العضلية في حين أن الأورام عالية الدرجة غالباً ما تفعل ذلك.

### العلاج

تعالج الأورام السطحية بالاستئصال عبر الاحليل. ويجري تنظير المثانة كل 3 أشهر لتقييم الاستجابة وإجراء الاستئصال عند الحاجة وعند حدوث نكس متكرر. أو في حال كون الورم السطحي شامل لعظم سطح المثانة. ويستطب العلاج داخل المثانة. وفي هذه الحالة تقطر عصيات كالميت أو دواء كيماوي آخر مثل Thiotepa أو ميتوكسانترون ضمن المثانة عبر قثطرة فولي. ويسمح لها بالبقاء لفترة قصيرة في المثانة ومن ثم تفرغ 10 تكرار هذه العملية كل أسبوع لمدة 6 أسابيع يعاد بعدها التنظير لتقييم الاستجابة.

وتحتاج الأورام الغازية إلى إجراءات باضعة أكثر. إذا غزا الورم عضلة المثانة دون احتراق جدار المثانة. يكون العلاج الأمثل هو استئصال المثانة. وتستأصل هذه المثانة والبروستات والحويصلين المنويين، والجزء الداني من الاحليل في الرجال. ويجري استئصال الرحم مع استئصال ملحقات ثنائي الجانب. مع إزالة جزئية للجدار الأمامي للمهبل في النساء. ويشكل مسلك دقاقي لتخزين وطرح البول. ولا يحتاج كل المرضى الذين حدث لهم غزو لجدار المثانة إلى استئصال المثانة. قد يستطب الحفاظ على المثانة بالنسبة للمرض المصابين بأورام موضوعة بعيداً عن الثلث المثاني أو بأورام قد استؤصلت عبر التنظير. وعلى الرغم من أن الدراسات لم تبرهن على أن نتائج العلاج الكيماوي الشعاعي مشابهة للعلاج الجراحي لوحده. يجب علاج المرضى الذين اخترق الورم لديهم جدار المثانة بعلاج كيماوي شعاعي مشترك بدلاً من استئصال المثانة. وقد أظهر مرضى مختارين بعناية عولجوا بهذا الأسلوب معدل بقيا 5 سنوات يقارب 50%. يستجيب

غير النخاعي أن يؤثر في بعض المرضى ذوي سرطان الكلية المعند على المعالجة المناعية التقليدية ولكن تتحدد فائدة هذه المعالجة بسميتها.

## سرطان المبيض

### الوبائيات

يحدث سرطان المبيض بمعدل 170 امرأة في الولايات المتحدة وتشخص أكثر من 25000 حالة كل عام. ويموت حوالي 14000 امرأة بسبب هذا المرض كل سنة. وهذه الإحصائيات تجعل سرطان المبيض السبب الأشيع الخامس لوفيات السرطان عند النساء. وكما هو الأمر بالنسبة لمعظم السرطانات فإن معدل وقوع سرطان المبيض يزداد مع التقدم بالعمر. ومن عوامل الخطورة الأخرى. قصة الإصابة بسرطان الثدي (تضاعف الخطورة). والخروس. والقصة العائلية لسرطان المبيض. وتحدث سرطانات المبيض العائلية بنسبة 5-10 % من مجمل سرطانات المبيض. ويزيد التعرض للتا لك من خطر حدوث سرطان المبيض. وينقص استعمال مانعات الحمل الفموية من خطورة حدوث سرطان المبيض. وكذلك أكثر من حمل والإرضاع.

### التشريح المرضي

تشأ معظم أورام المبيض الخبيثة من البثرة الجوفية. وقد ينشأ الورم في أي جزء من جوف البر يتوان لذلك فإن استئصال المبيضين الوقائي لا يمنع حدوث المرض. وتصنف سرطانات المبيض البشورية من الناحية النسيجية إلى حميدة، أو خبيثة. . أوحدية. وأشيع الأنماط النسيجية لسرطانات المبيض هي المصلية والمخاطية والمشبهة ببطانة الرحم Endometroid وتشكل أورام اللحمية (وأشيعها أورام الخلايا المحببة) وأورام الخلايا الانتاشية أقل من 15% من أورام المبيض. وقد تنتقل سرطانات أخرى مثل الثدي وسرطانات السبيل الهضمي إلى المبيض.

### التظاهرات السريرية

تتضمن أعراض المراحل الباكرة حدوث ألم حوضي أو بطني مبهم وشبع باكر. وعسرة هضم ولكن الأعراض غير نوعية مما يؤدي إلى عدم التشخيص حتى يصبح الورم في مرحلة متقدمة في أغلب الحالات. ولا يوجد فحص طقسقي فعال من أجل سرطان المبيض. مع أن الإيكو عبر المهبل قد يكون مفيداً في النساء اللواتي لديهن أقارب من الدرجة الأولى مصابات بهذا السرطان. ويتظاهر الورم المتقدم على شكل ألم وانتفاخ بالبطن. وانسداد معوي. ونزف مهبل. وتصنف المريضات اللواتي لديهن انصبابات جنبية خبيثة في المرحلة iv من المرض.

### التصنيف المرحلي والعلاج

يصنف سرطان المبيض جراحياً بإجراء استئصال رحم كامل بالطريق البطني. واستئصال ملحقات ثنائي الجانب واستئصال الثرب أخذ عينات من العقد اللمفية. وخزعات بريتوانية. المرحلة الأولى تقتصر على المبيض فقط. المرحلة الثانية بمتد فيها المرض إلى الرحم أو البوقين. وتدل إصابة البريتوان أو العقد اللمفية الإربية على المرحلة الثالثة. ويشاهد لدى الكثير من المصابات انزراعات بريتوانية واضحة. وعند عدم مشاهدتها تؤخذ خزعات من كل مناطق البريتوان من أجل

الفحص المجهرى امتداد الورم خارج الحوض. ما عدا الانزراعات المشاهدة على سطح الكبد تدل على المرحلة الرابعة.

العلاج الأساسي في السرطان المبيض هو الجراح. ويكون انذار السيدات اللواتي يكون الورم المتبقي لديهن بعد الجراحه أقل من 2 سم قطراً افضل من ألك اللواتي يتبقى لديهن أوراما أكبر من ذلك.

تعطى المعالجة الكيماوية المشاركة من الباكليتاكسيل وال cisplatin أو الكاربوبلاتين بعد الجراحة للنساء اللواتي لديهن ورم متقدم موضعياً ولكن بدون نقائل وعند فشل الخط العلاجي الأول نعطى معالجة كيماوية إضافية حيث تحدث إستجابة في 60% من الحالات. وعند وجود نقائل عند المراجعة نلجأ إلى الجراحة المنقصة للكتلة. وقد تلطف المعالجة الكيماوية أعراض الانصبابات الجانبية.

## سرطان باطن الرحم

### الوبائيات

يحتل سرطان باطن الرحم المرتبة الرابعة لدى السيدات في الولايات المتحدة من حيث الشيوع. وتشخص أكثر من 37000 حالة كل سنة تظهر أعراض الورم في المراحل الباكرة وهو عادة شاف مع معدلات بقيا ل 5 سنوات أكثر من 80%. وتتضمن عوامل الخطورة تقدم العمر. وتأخر سن اليأس. والعائط والسمنة وتشيع الحوض السابق. وتزداد الخطورة لدى النساء اللواتي يتعالجن بالاستروجين دون الاعطاء المزامن للبروجسترون وأولئك اللواتي يعانين من الدارات الاباضية هن في خطر زائد للإصابة. معظم سرطانات باطن الرحم هي سرطانات غدية.

### التظاهرات السريرية

يحدث لدى معظم المصابات بسرطان باطن الرحم نزف رحمي شاذ وأي نزف بعد سن اليأس حتى لو كان قليلاً يجب أن يدفعنا فوراً إلى البحث عن سرطان باطن الرحم. وقد يؤدي الورم المتقدم إلى أعراض بولية أو ألم حوضي أو ظهري.

### التصنيف المرحلي والعلاج

يجرى التصنيف بالكشف الجراحي. معظم السرطانات تكون بالمرحلة الأولى مع غزو أقل من نصف سماكة جدار الرحم. تصيب الأورام الأكثر تقدماً عنق الرحم. والمهبل. والحوض أو عقد حول الأبرار. المثانة. ومخاطية المستقيم. والنقائل خارج الحوض (مرحلة iv) قليلة المشاهدة. العلاج هو استئصال الرحم بالطريق البطني. واستئصال الملحقات ثنائي الجانب. وإجراء غسالة بريتوان للفحص النسيجي. وتأخذ عينات من العقد اللمفية في الأورام عالية الدرجة. ويستخدم العلاج الشعاعي في الأورام عالية الدرجة النسيجية وكذلك عند وجود إصابة عميقة في عضلية الرحم وفي الحالات المتقدمة يعطى علاج كيماوي مع ال Megestrol acetate.

## سرطان عنق الرحم

نظراً للاستخدام الواسع لفحوص التقصي المتعلقة بسرطان عنق الرحم بالاعتماد على لطاخة بابانيكولا (pap). فقد استمر تناقص معدل

أماكن حيث تتاح الحماية القصوى للنسج غير المتأثرة كالعين والأنف والأعضاء التناسلية.

### الورم القيثامي ( الميلانوما)

#### الوبائيات

يتزايد وقوع الميلانوما بمعدل 4% كل عام في الولايات المتحدة. وتشخص أكثر من 44 ألف حالة جديدة كل سنة وهناك أكثر من 7000 وفاة. تتزايد معدلات الوقوع مع تقدم العمر وبمعدل أكبر بـ 10 أضعاف في البيض مقارنة مع الأمريكيان الأفارقة. يتعلق حدوث الميلانوما بالأشعة فوق البنفسجية b، ولا سيما الحروق الشمسية في الطفولة ووجود قصة وحة عسر التصنع ووجود قصة عائلية تزيد من الخطورة أيضاً.

#### التشريح المرضي

معظم الحالات عبارة عن ميلانوما منتشرة سطحياً. يمكن استخدام الواسمات المستضدية s-100 و hmb-45 لتأكيد التشخيص في الميلانومات غير المتميزة. على الرغم من أن 100% s- غير نوعي hmb-45 غير حاس 100% وتشير التفريعات إلى إنذار أسوأ.

#### التظاهرات السريرية

غالباً ما يراجع مرضى الميلانوما يتبدل في آفة جلدية مصطبغة. وعلى الرغم من أن الميلانومات تظهر في 90% من الحالات على الجلد فإنها قد تنشأ من أي منطقة حاوية على خلايا ملانية، بما في ذلك مشيمية العين، والسحايا وعلى امداد مخاطي السبيلين الهضمي والتنفسي. وحوالي 5% من الميلانومات لا يمكن تحديد موقع ظهورها البدئي. وقد تتظاهر الميلانوما بنقائل عقدية، ورثوية، عظيمة، وكبدية، ودماعية.

#### التصنيف المرحلي

تصنف الميلانوما اعتماداً على سماكة الورم البدئي، والتي تقاس بالمليمترات للورم وبحسب عمق الغزو ضمن الجلد. وسماكة الورم هي المعيار الإنذاري الوحيد الأهم. ولا بد من تجريف أي عقدة لمفية مجسوسة. من أجل التصنيف الكامل. والانتقالات العقدية في العبور هي تلك الواقعة بين الورم البدئي وحتى أول مجموعة عقدية منطقية رئيسية.

#### العلاج

يستخدم العلاج الجراحي مع حواف واسعة لتحقيق شفاء الآفات الجلدية البدئية. ويحدد موقع الورم وسماكته الهامش الجراحي المثالي. تستأصل الآفات الناكسة موضعياً جراحياً إن أمكن. وتستخدم الأشعة عند عدم امكانية الاستئصال الجراحي. يؤدي الحقن الموضعي لعصيات كالميت غيران داخل الآفة إلى تراجعها في 40% من الحالات. وعند وجود إصابة عقدية منطقية تستخدم معالجة مناعية مساعدة بالانترفيرون α لمدة 12 شهر وهي تحسن معدلي البقيا الكلي والخالي من النكس. يصاب الكثير من المرضى بأعراض جانبية شديدة مثل الوهن والحمى، ويحتاجون لقطع العلاج باكراً. تعالج الميلانوما

وقوع سرطان عنق الرحم الغازي وكذلك الوفيات الناتجة عنه في الولايات المتحدة. يحدث سرطان عنق الرحم وطليعته، التشخيص العنقي داخل البشري. بشكل أكبر لدى المصابات بال hlv والمصابات بالفيروس الحليمي الإنساني من النمط 16، 18، 31، 35. أغلبية المصابات بالتشخيص داخل البشري أو سرطان عنق الرحم لأمراضيات وبكشفت مرضهن عن طريق لطاخة pap. قد يحدث نزف مهلي. ونزف بعد الجماع، وضائعات مهبلية. وألم حوضي في المرض الغازي. يتظاهر المرضى المتقدم بأعراض وعلامات الامتداد الوضعي في الحوض وتتضمن وذمة الطرف السفلي أ وألم في الظهر والساقين. المرضى الانتقالي نادر الحدوث.

و تؤكد الخزعة التشخيص في النساء اللواتي يبدين لطاخة شاذة. وقد تحتاج بعض النسوة إلى خزعة مخروطية إذا لم تكن الخزعة الموجهة بمناظر العنق جازمة. أو غير مؤكدة للغزو الورمي. أو إذا أبدت عسر تصنع بشري في العنق أو إذا لم تكن العينة كافية. ويعتمد استعمال فحوص أخرى للتقييم المرحلي على مدى امتداد الإصابة الموضعية وهذا ما يحدد الفحص الشرجي والحوضي.

يعتمد العلاج على مرحلة المرضي. فقد تكون الخزعة المخروطية كافية في حال وجود غزو مجهري ضئيل ضمن العنق وتعالج الحالات الأكثر تقدماً باستئصال الرحم الجذري مع تجريف العقد اللمفية يستطب العلاج الكيماوي المشارك باستخدام 5-fu و cisplatin والعلاج الشعاعي في حالة الأورام المتقدمة موضعياً.

### سرطان الجلد

#### السرطانة القاعدية والسرطانة شائكة الخلايا

##### الوبائيات والقصة الطبيعية

إن السرطانة القاعدية والسرطانة شائكة الخلايا هي السرطانان الجلدي الأكثر شيوعاً وهما النمطان الأكثر شيوعاً لكل السرطانان. تكون نسبة الوفيات من هذه السرطانان منخفضة جداً، وعلى أية حال، فهي تعد 0.1% من موت السرطانان. ويكون كلا النمطين شائعين في أجزاء الجسم المعرضة للشمس وفي الأشخاص ذوي البشرة الفاتحة وبشكل لا يشبه السرطانة قاعدية الخلايا ذات النقائل النادرة فإن السرطانة شائكة الخلايا تنتشر إلى العقد اللمفية الناحية. لذلك فإن الفحص الشامل للعقد اللمفية الناحية ضروري في المرضى ذوي السرطانة شائكة الخلايا وخصوصاً في الشفاء والأذن وحول الشرج والأعضاء التناسلية.

#### العلاج

و تتضمن التطبيقات العلاجية للسرطانة القاعدية والسرطانة شائكة الخلايا الاستئصال الجراحي والمعالجة الشعاعية والجراحة القرية. ويمكن للفوروروراسيل الموضعي أن يستخدم في علاج السرطانان القاعدية السطحية أو الشائكة الموضعية. وإن الجراحة الدقيقة لموس والتي تستخدم التقنيات المجهرية الدقيقة، تقدم معدلات السيطرة الموضعية العالية وتدل على الأورام الحدية أو تلك التي تحدث في

التزويد الوعائي للورم من خلالوعية جديدة. 2-غزو الخلية الورمية من خلال الغشاء القاعدي للنسيج المضيف 3-انتقال الورم من خلال إما التيار اللمفاوي أو الدموي (النقل الدموي). 4-كبت وغزو الغشاء القاعدي للعضو البعيد. 5-إعادة تأسيس الأوعية الدموية لتغذية نمو الخلايا الانتقالية. و6-التكاثر ضمن العضو المستهدف. وإن عملية الغزو والانتقال منقاة بشكل عالي مع 0.01% من خلايا الدوران فقط تصبح ضبط انتقالي.

وإن التحسن في معالجة السرطان مثل استعمال الأضداد مستقبلات عامل النمو البطاني الوعائي الجزيئي الأصلي يستهدف تمزيق الدوران الجديد ضمن الخلية الخبيثة أو التداخل مع تكاثر الخلية الورمية. وإن الأمل يستهدف المعالجة. يستخدم لوحده أو مع المعالجة الكيماوية السامة للخلايا. سوف يحسن النتائج بينما يخفف السمية للنسج الطبيعية.

تعالج الميلانوما الانتقالية بالعلاج المناعي، أو العلاج الكيماوي المشترك، أو الاستئصال الجراحي للنقائل المعزولة. وإن استخدام الهستامين كمساعد للأنترلوكين - 2 يمكن أن يحسن النجاة عند المرضى متورطي الكبد من الميلانوما بزيادة فعالية السيروتوكسين سيتوكيناز. ويستخدم العلاج الشعاعي لعلاج النقائل الدماغية والنخاعية والعظمية.

### السرطان غير معروف البداية

إن حوالي 5% من الناس سيأتون بمرض انتقالي في غياب ورم بدئي مميز. وإن السرطانات الغير معروفة البداية تأتي بشكل أشيع بمرض في العظم أو الكبد أو الرئتين، أو العقد اللمفية. وإن الفحص الامراضي المفصل بمساعدة اللطاخات الناعية النسيجية الكيماوية والتظير الالكروني والتحليل الصبغي. سيميز عادة بين اللمفومات والسرطانات. وإن مثل هذا التمييز لهو هام لأن اللمفومات تميل لأن تكون أكثر استجابة للمعالجة التي تختلف عن السرطانات. وفي المرضى ذوي السرطانة الغدية الغير معروفة البداية يمكن للفحص الشعاعي المحدد. مثل ال CT للصدر والبطن، أن يساعد في تحديد مكان الورم البدئي. ويمكن أن تظهر الملامح الأخرى للأمراض الانتقالية أيضا فعلى سبيل المثال. تعتبر النقائل العظمية شائعة في سرطان البروستات والصدر. وإن اعتلال العقد الابطية عند النساء يشاهد في سرطان الثدي بشيوع. وتكون النقائل الكبدية شائعة في مرضى سرطانات الرئة والكولون والمعكلة. وإن أغلب علامات الأورام غير خاصة لذلك فإن الاعتماد على علامات الورم لوحدها والتي تماثل المصدر الأولي للسرطان لا ينصح بها وعلى أية حال، إذا ما وجدت عوامل الخطورة لذلك الورم البدئي والنمط السريري للانتشار متماسك مع ذلك الورم فيمكن لمستوى العلامة المتعلقة بالورم أن تزود علامات داعمة.

وإن علاج السرطانات ذات البداية غير المعروفة تعتمد على تلطيف الأعراض بالجراحة والتشعيع والمعالجة الكيماوية والهرمونية (إذا ما اعتقد أن الورم ذو بداية غدية كسرطان البروستات و الثدي).

### النقائل من الأورام الصلبة

يموت معظم مرضى السرطان بسبب انتشار النقائل للورم البدئي لمواقع بعيدة وإن عملية الغزو والانتقال تتطلب كل مما يلي 1- تطور

مواظماً لمستوى الانضغاط. الألم الثنائي الجانب الشريطي أكثر شيوعاً في المرض الصدري، بينما الألم الجذري أحادي الجانب أكثر شيوعاً في الإصابات الصدرية والقطنية العجزية.

تتطور العلامات العصبية على نحو مختل : يحدث الضعف في حوالي 80٪ من المرضى، خصوصاً الصعوبة في وظيفة القسم القريب من الساق مفضية بدورها إلى صعوبة في صعود الدرج، ورنج ناجم عن خلل في مستقبلات الحس العميق. وعسر وظيفة ذاتية تضم فقد وظيفة الأمعاء والمثانة وتعب. يمكن للتعب وفقد الحس والرنج وعسر الوظيفة الذاتية أن تتطور بسرعة وتقود إلى شلل نصفي سفلي إذا لم تتم المعالجة السريعة.

### التشخيص

يقترح الفحص السريري عادة التشخيص ويحدد مستوى إصابة النخاع الشوكي. يجب أن تركز الاختبارات الشعاعية على المنطقة المشتبهة للإصابة. تحدد سرعة تطور وشدة الأعراض والعلامات السرعة التي يجب أن تطبق خلالها اختبارات التشخيص.

تكون الصور الشعاعية البسيطة غير طبيعية في 70 ٪ من مرضى انضغاط النخاع الشوكي من بين المرضى الذين يشكون من الألم أكثر من 80٪ ستكون صورهم الشعاعية البسيطة غير طبيعية. تتضمن الموجودات النموذجية في الصور الشعاعية انهدام السويقة وانخساف جسم الفقرة. يزود التصوير بالرنين المغناطيسي الطبقي (ct) المحوسب بمعلومات أكثر من الصور الشعاعية البسيطة. والتصوير الطبقي المحوري (ct scans) هو أفضل في تقييم ثباتية الفقرات والانهدام العظمي عند المرضى الذين سيخضعون لإزالة الانضغاط جراحياً.

### المعالجة

ينبئ فقدان الحركة أو عمل المصبرات قبل المعالجة عن استجابة ضعيفة للمعالجة. أهداف المعالجة هي للحيلولة دون فقدان الوضعية العصبية ولتخفيف الألم. ومنع النكس الموضعي وللحفاظ على ثباتية العمود الفقري.

طبقت تجارب عشوائية قليلة على التدبير الأمثل لانضغاط النخاع الشوكي. يجب إعطاء الستيروئيدات القشرية مباشرة، بلعة وريدية من الديكساميثازون (dexamethasone)، 10 ملغ، مع جرعات تالية بمقدار 4 إلى 24 ملغ كل 6 ساعات مطلوبة عند غالبية المرضى. معظم الدراسات التي تفضل الجراحة على المعالجة الشعاعية هي دراسات غير معشاة وتعكس انحراف انتقائي. من الواضح أن المعالجة الجراحية يحتاجها مرضى لديهم عدم ثباتية في العمود الفقري أو أولئك الذين يحتاجون تشخيصاً نسيجياً. أو أولئك الذين تطور لديهم . مرة ثانية انضغاط

يمكن للخلايا السرطانية أن تنتقل إلى أي عضو بما في ذلك الجهاز العصبي المركزي. يتطلب الانضغاط المباشر من قبل الورم والتأثيرات الهرمونية للسرطان غالباً علاج بالإضافة إلى المعالجة الكيميائية الهرمونية والأشعة ويمكن لمعالجة السرطان أن تؤدي إلى مضاعفات حادة أو مزمنة.

## انضغاط النخاع الشوكي

### الوبائيات

يعد انضغاط النخاع الشوكي أشيع المضاعفات العصبية للسرطان بعد النقائل الدماغية. تحدث 20000 حالة من انضغاط النخاع الشوكي تقريباً سنوياً. معظم المرضى الذين حصل لديهم انضغاط نخاع شوكي كان لديهم تشخيص معروف مسبقاً لداء خبيث، تسبب سرطانات الرئة والثدي 20٪ من الحالات تقريباً. وكل من اللمفويات والأغران والورم النقوي العديد وسرطان المونة وسرطان الخلية الكلوية يسبب 6-7٪ من حالات انضغاط النخاع الشوكي. وعند 10٪ فقط من المرضى كان انضغاط النخاع الشوكي هو التظاهرة الأولى للسرطان. مع أن خطورة حدوث انضغاط النخاع الشوكي عند مرضى السرطان فقط 1٪ فإن التأثيرات تكون مدمرة ولكن عادة يمكن الحيلولة دون حدوثها.

### الإمراضية

تحدث معظم الأورام الضاغطة على الوجه الأمامي للنخاع الشوكي. تنتشر الخلايا الورمية مع الجريان الدموي إلى نقي العظام حيث تتكاثر وتتضاعف في أجسام الفقرة وفي النهاية تمتد نحو الخلف. تحدث الأورام تنخرأ وإزالة للنخاعين بالدرجة الأولى للعمودان الجانبي والخلفي من المادة البيضاء. هذه الملاحظة تقترح أن انسداد الجريان الوريدي هو سبب الاحتقان والوذمة والنزف ضمن النخاع الشوكي.

### المظاهر السريرية

70٪ من حالات انضغاط النخاع الشوكي صدرية تقريباً، و20٪ قطنية عجزية و10٪ تحدث في المنطقة الرقبية فقط. يُصاب في 50٪ من المرضى جسم واحد فقط وفي 25٪ من الأجسام الفقرية المجاورة وفي الحالات البقية أجسام فقرات متعددة وغير متجاورة.

يراجع معظم المرضى بألم ظهري يتصف بأنه ثابت، وكليل، وحارق ومترق، غالباً ما يشتد الألم بالعطاس أو السعال أو العطف الرقبية. خلافاً للألم الناجم عن انفتاق النواة اللبية فإن الألم هنا يسوء عندما يستلقي المريض قد يكون الألم الجذري ثابتاً أو متقطعاً وعادة يتوضع

الصغيرة والمفوما وأورام الخلايا المنتشرة على نحو أفضل بالمعالجة الكيميائية وحدها أو المعالجة الكيميائية مشتركة مع المعالجة الشعاعية. تطبق المعالجة الشعاعية لوحدها للأورام من كافة الأنماط النسيجية الأخرى.

### فرط كلس الدم

يحدث فرط كلس الدم في كل أنماط السرطان ولكنه أكثر شيوعاً في الورم النقوي العديد وسرطان الثدي. يحدث فرط كلس الدم عند مرضى يعانون من الداء العظمي الحال للعظم الشديد بسبب إفراز عديد بيتيد مرتبط بهرمون جارات الدرق من قبل الورم. مع سيتوكينات أخرى مثل العامل المحول للنمو ألفا والإنترلوكين (6-interleukin) وعامل نخرة الورم.

### المظاهر السريرية

تتمتع أعراض فرط كلس الدم على مستوى كالسيوم المصل المطلق بشكل أقل من اعتمادها على المدة التي تطور فيها فرط كلس الدم. الأعراض الشائعة هي الإمساك، والسهاق، وتعدد البيلات، والإعياء، والغثاس، والإقياء، وبطء القلب. معظم مرضى فرط كلس الدم لديهم ضياع في الحجم. المرضى غالباً مضطربين وقد يكونوا مثبطين. ومنعكسات تمطط العضلات غالباً مشددة.

### المعالجة

لمعالجة فرط كلس الدم هناك استراتيجيتان: زيادة الاطراح البولي من الكالسيوم وخفض الارتشاف العظمي (الجدول 57-1) يجب وقف تناول أدوية مثل المدرات التيازيدية وتلك التي تخفض الجريان الدموي الكلوي (حاصرات h2 والأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية) والأدوية الحاوية على الكالسيوم وفيتامين A وفيتامين D فوراً. يجب أن تتم إعاضة السوائل بمعدل 300-400 مل كل ساعة لمدة 3-4 ساعات مع مراقبة متكررة للكهرليات يجب اعتبار مثل هذه الإعاضة

#### الجدول 57-1: تدبير فرط كلس الدم

تدبير مريض العيادة الخارجية المضطرب بفرط كلس الدم:  
من الأنسب إعطاؤه مع المعالجة المسبقة للخلايا مثل: المعالجة الكيميائية.  
المعالجة الشعاعية

تعليمات واضحة حول الوارد الضموي من السوائل  
تجنب المدرات

Pamidronate مرة في الأسبوع من المحتمل أن تفيد (Gallium Nitrate)  
تترات الغاليوم تحت الجلد يومياً بعد السواء الحاد (العودة الحادة إلى الحالة الطبيعية)

تدبير مريض المشفى والمصاب بفرط كلس الدم:

سوائل وريدية مباشرة

المعالجة المضادة للارتشاف عندما يكون الناتج البولي جيداً Pamidronate

مرتين كل (48-72 ساعة) Gallium Nitrate مرة (تسريب خمسة أيام)

الانتقال إلى معالجة أخرى إذا لم يستجيب على المابقة

الكالسيتونين (Calcitonin) لعلاج السبات أو الهيجية القلبية

Mithramycin عند عدم الاستجابة فقط

التفكير بالتدخل عند مرضى القصور الكلوي

فوق الجافية بعد أو أثناء المعالجة الشعاعية. المعالجة الشعاعية فعالة في معالجة الأورام الحساسة للأشعة مثل سرطانات الثدي والموتة. والمفوما، والورم النقوي. والورم المنوي وسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة. التشعيع عادة أفضل عند مرضى ذوي خلل وظيفي ضئيل أو دونه. أو ذوي بداية متدرجة للأعراض. أو ذوي أورام حساسة للأشعة. أو اللذين لديهم مضاد استطباب للجراحة (مثل. اعتلال نزيغي. ومرض عظمي شديد. ومرض قلبي أو رئوي شديد).

### متلازمة الوريد الأجوف العلوي

تنجم متلازمة الوريد الأجوف العلوي (svc) عن انسداد الجريان الدموي بسبب انضغاط أو غزو الوريد الأجوف العلوي (svc) بخثرات ورمية. الوريد الأجوف العلوي هو وعاء ذو جدار رقيق وضغط منخفض ومحاط ببنى صلبة تجعله معرضاً للإصابة بالانتقالات في العقد اللمفية المجاورة. تقلل الأوعية المعارضة ل (svc) وهي الوريد الفرد والثديي الباطن وجانب الشوكي والصدرى الوحشي وأوردة المري من انسداد الجريان الدموي. يعد الوريد الفرد أهم هذه الأوعية الرادفة. انسداد أسفل مستوى الوريد الفرد ليس جيد التحمل.

تسبب السرطانات 80% من حالات متلازمة (svc). سرطان الرئة مسؤول عن 80% من الحالات، وتشكل والمفوما وسرطان الثدي وأورام الخلايا المنتشرة معظم بقية الأسباب. تضم الأسباب غير الخبيثة التليف المنصفي (مثل داء المنسوجات) والتخثر الناجم عن القشاطر الوريدية المركزية ونواظم الخطأ.

### الموجودات السريرية

تبدأ الأعراض على نحو مختل وغالباً ما تسوء عند الانحناء أو الانعطاف أو الاستلقاء. تضم الأعراض: زلة تنفسية تحدث عند (60 إلى 70%) من المرضى. واحتقان وجهي يحدث عند (50%) من المرضى. وقد يحدث السعال وتورم الذراع وألم الظهر وعسرة البلع. تضم الموجودات السريرية توسع أوردة العنق وجدار الصدر (60%) ووذمة الوجه (50%). والامتلاء الدموي والزرقة (كل منها عند 20% من المرضى) وذمة الذراع (10%).

### التشخيص والمعالجة

يظهر التصوير الشعاعي للصدر اتساع النصف عند ثلثي أولئك المرضى وانصباب جنب عند الربع. وتشاهد كتلة في النقيز الأيمن عند ما يقارب 15% من المرضى. يمكن أن يظهر لـ ct التصوير الطبقي حجم وشكل وموضع الكتلة ودرجة الانسداد وخياراً أخذ الخزعة. لم يعد يجرى التصوير الوريدي بشكل دوري لكنه يمكن أن يظهر التوسع في SVC المخمن بدئياً أنه منسد بشكل تام.

تتطلب معالجة متلازمة svc تتطلب S تشخيصاً نسيجياً للورم قبل التشعيع أو المعالجة الكيميائية. وإن خيارات التشخيص هي: خزعة من عقدة مجسوسة فوق الترقوة أو رقبية، وبزل الصدر ودراسة خلوية للقصع وخزعة بالإبرة عبر الجلد للورم الساد.

أهداف المعالجة هي تخفيف الانسداد ومحاولة تحقيق الشفاء. إن انسداد svc لا يغير من إنذار الورم الأساسي. يعالج سرطان الرئة ذو الخلايا

وليس ناجمة مباشرة عن الغزو بالخلايا التنشؤية. وقد تظهر هذه المتلازمات نظيرة الورمية قبل أن يشخص السرطان. وبما أن استقصاء ومعالجة الداء الخبيث الأساسي قد تحسن المتلازمة وأحيانا تسهل شفاء السرطان لذلك فإن تمييز المتلازمات نظيرة الورمية مهم. وإن العديد من المتلازمات نظيرة الورمية ناتجة عن الأجسام الضدية الذاتية المنتجة كاستجابة للورم. بينما تنتج الأخريات عن الهرمون الببتيدي المنتبذ الناتج عن الورم وتفرز خلايا الورم أيضاً هرمونات واضحة بنويماً عن الهرمون الطبيعي. وإن المتلازمة النظيرة ورمية الأشيع هي فرط كلس الدم الخلطي للخباثة الحالة التي تنتج عادة عن إنتاج الورم عديد الببتيد المتعلق بهرمون جارات الدرق. ويدرج الجدول 57-2 المتلازمات نظيرة الورمية الصماوية والعصبية والدموية. والمتلازمات المعدية المعوية والجلدية موجودة أيضاً.

## التأثيرات طويلة المدى لعلاج السرطان في بقيا السرطان

يمكن للناس الذين عولجوا من السرطان بنجاح أن يخوضوا تجربة التأثيرات طويلة المدى للسرطان وعلاجه. ويمكن للمعالجة الجراحية والكيميائية والشعاعية والهرمونية والبيولوجية أن يكون لها تأثيرات معاكسة والتي تستمر طويلاً بعد الشفاء أو التعافي. وإن نتائج طويلة الأمد كهذه التي لعلاج السرطان هي هامة بزيادة كنتيجة لزيادة بقيا السرطان وكنتيجة لاتساع المعالجة الشعاعية والكيميائية ويجدول الجدول 57-3 المضاعفات الفيزيائية طويلة المدى لمعالجات السرطان.

السريعة بالسوائل إعادة تمييه اكر من اعتبارها معانجة بدئية. ويجب أن تعطى الادوية التي تخفض من ارتشاف العظام حالما يعاد تمييه المريض. وإن البيسفوسفونات Bisphosphonates هي الأدوية الأكثر شيوعاً المستخدمة كمضادة للامتصاص ويعطى Pamidronate الباميدرونات. بجرعة مقدارها 60 إلى 90 ملغ. تعطى خلال 2 إلى 4 ساعات. والتأثيرات الجانبية الرئيسية له هي الحمى والألام العضلية. وأخيراً فإن الفورسمايد. والذي يثبط امتصاص الكالسيوم في نخانة عروء هائلة الصاعدة يعتبر عامل مفيد. طرح للكالسيوم. نترات الغاليوم (Gallium Nitrate) مثبط قوي للمفعول للارتشاف العظمي ويعيد مقادير كالسيوم دم طبيعية عند 70% إلى 90% من المرضى. وإن الكالسيتونين وجرعة مقدارها 6 إلى 8 وحدة /كغ عضليا كل 6 ساعات ولمدة 48 ساعة هو عامل خافض لكلس الدم ضعيف لكن بداية تأثيره سريعة. ويمكن استخدام الكالسيتونين مع Pamidronate وGalium في نفس الوقت. ويمكن استخدام السيروتويدات القشرية في معالجة فرط كلس الدم الناجم عن خباثات دموية. يستجيب مرضى سرطان الثدي أحيانا للسيروتويدات.

و يمكن علاج المرضى خارج المشفى إذا كان تركيز كلس الدم أقل من 2 ملغ /دل. إذا لم يكن عندهم غثيان مهم. وكان عندهم إمساك خفيف فقط. وإذا كانوا قادرين على تناول السوائل فمويًا. وإذا كانت الحالة الذهنية سليمة. وإذا كانت مستويات كرياتين المصل طبيعية. وإذا كانت لديهم نظم قلبي ثابت. وإذا كانت لديهم مرافق قادر على مراقبتهم. ويستطع تدبير المريض داخل المشفى في كل الحالات الأخرى. ما لم يعالج الداء الخبيث المسبب فإن فرط كلس الدم سيستمر أو يتكرر ولذلك التدبير المناسب لفرط كلس الدم يتطلب محاولة السيطرة على السرطان نفسه.

## المتلازمات نظيرة الورمية

تملك الأورام تظاهرات مرضية ناجمة عن عوامل استقلابية ومناعية

### الجدول 56-2: المتلازمات نظيرة الورمية

| الآلية  | الأورام المرافقة  | المتلازمة                              |
|---|---|--|
| إفراز الورم لطلاق ACTH  | سرطان الرئة صغير الخلايا، سرطانة                        | إنتاج ACTH المنتبذ                     |
| إنتاج منتبذ للهرمون المضاد للأدرار  | سرطانة ورم القواتم                                      | SIADH                                  |
| أضداد ذاتية متضمنة أضداد ضد خلايا بوركج (أضداد Anti-γو وأضداد ض العصونات (أضداد Anti IIu) | سرطانة الرئة والمبيض والثدي. والمفوما (خاصة داء هودجكن) | التكس المخيخي والاعتلال العصبي المحيطي |
| لا توجد موجودات ثابتة، بعض المرض لديهم أضداد Anti IIu                                     | سرطان الرئة، الورم الأورامي العصبي (الأطفال)            | الرمع العضلي العيني                    |
| إنتاج أضداد ضد قنوات الكالسيوم في النهاية العصبية قبل المشبك                              | سرطان الرئة صغير الخلايا                                | متلازمة آيتون- لامبرت atonLambert .    |
| إنتاج الورم للارثيروبيتين Erythropoietin  | سرطانة الخلية الكلوية، ورم كيدي                         | داء كثرة الكريات الحمر Erythrocytosis  |
| غير مؤكدة   | سرطانة المنتكدة، السرطانة الغدية                        | التهاب الوريد الخثري thrombophlebitis  |

ACTH: الهرمون الموجه لقشر الكظر 0 SIADH متلازمة الإفراز غير الملثم للهرمون المضاد للأدرار



الجدول 56-3: المضاعفات طويلة المدى لعلاج السرطان

| نمط المعالجة | أمثلة عن المضاعفات طويلة المدى   |
|--------------|--|
| لجراحية      | فقدان الوظيفة الصوتية بعد استئصال الحنجرة من أجل سرطان الحنجرة<br>سوء الامتصاص بعد استئصال الأمعاء<br>سوء وظيفة الانتصاب والسلس البولي بعد استئصال البروستات<br>الخصي المبكر بعد استئصال المبيضين  |
| إشعاعية      | التليف الرئوي بعد تشعيع المصصف أو الرئة<br>انسداد المري بعد تشعيع المري<br>خباثات ثانوية (مثلاً سرطان الثدي بعد المعالجة الإشعاعية لداء هودجكن)<br>تليف الثدي المزمن بعد تشعيع الثدي<br>العوز المعرفي العصبي بعد التشعيع الكامل للدماغ<br>التصلب العصيدي البدني بعد تشعيع المنصف |
| لكيماوية     | سوء الوظيفة القلبية من التعرض الطويل لضخ الانتراميت<br>اعتلال عصبي محيطي من التوكسين والسيزيلاتين وفلويد الفثكا<br>الأسقام الرئوي من البليومايسين<br>ابيضاض ثانوي من السكلوفوسفاميد والايثوبوسيد<br>ضمي ميكر<br>سرطان بطانة الرحم من اتاموكسيفين                                 |
| لهرمونية     |  |

بالإضافة إلى التأثيرات الفيزيائية لمعالجة السرطان فإن الناس الذين نجوا من السرطان يواجهون عدداً من النتائج الأخرى. مثل النتائج الفيزيولوجية وسوء الوظيفة الجنسية والتوظيف وتمييز التأمين. وعلى الرغم من أن معظم الناس يتوقعون أن يعودوا إلى نشاطهم السابق فإن معظم الناجين يقرروا أنهم متأثرين على الأقل في إحدى هذه المناطق. وإن تأثير السرطان على العائلة بما فيهم الأبوين والشريك والأولاد يستمر أكثر بعد إكمال علاج السرطان.

من خلال تقييم العقد المنطقية والنقائل، إعادة بناء وتشكيل للطرف أو العضو المستأصل جراحياً. وتأمين طريق وريدي دائم أو مؤقت من أجل المعالجة الكيماوية أو التغذية، وتلطيف أعراض السرطان حيث يكون الاستئصال أو المجازة المعوية مطلوبين.

و إن هدف جراحة السرطان هو الإزالة الكلية للورم بما في ذلك النسيج المجاور الذي يحتمل أنه مصاب. وفي الجراحة يعزل الورم وغالباً لا يفتح قمل أثناء العملية ويستأصل الجراح هامشاً كافياً من النسيج الطبيعي حول الورم كما يستأصل العقد اللمفية المنطقية.

وتتطلب المقاربات الحديثة للجراحة تفاعلات متعددة الصرامة، فعلى سبيل المثال، يمكن أن يزال ورم الأرومة الدبقية متبوعاً بتركيب رقاقات من أغطية الكارمستين مصممة لتحرر البطني، للمعالجة الكيماوية ضمن تجويف الورم الملوئ. ويمكن لجراح الكبد أن يقطع أو يتر النقائل ومن ثم ينشئ مضخة المعالجة الكيماوية ضمن الشريان الكبدي لإطلاق المعالجة مقللة خطر المعادة. ومن أجل السرطانات البنية، ربما يحتاج الجراح للمعالجة الشعاعية الداخلية للعقد اللمفاوية حول باب الكبد أو التي تغادر حدود سرير الورم بمشابهة ظلية على الأشعة والتي تساعد المعالج الشعاعي في تحديد الحقل للحزمة الشعاعية الخارجية.

إن تصنيف الأورام، هو واحدة من حجارة الأساس في العناية بالسرطان، وهي مقارنة جهازية لقياس امتداد الورم وإنذاره ويلعب الجراح والباثولوجي الدور الأساسي في هذه العملية. وغالباً ما يتبع طريقة TNM المتطورة من قبل الإتحاد الدولي لمعالجة السرطان واللجنة الأميركية المشتركة للسرطان. ويتطلب هذا النظام ثلاثة مقاييس (1) الحجم والغزو الموضعي للورم البدي (الدرجة T) (2) عدد وموقع وتثبت العقد اللمفية (الدرجة N) (3) وجود أو غياب النقائل (الدرجة M) وعلى سبيل المثال يمكن تصنيف سرطان ثدي 2.5 سم وعقدتان لمفيتان إبطيتان مصابتان دون دليل على وجود نقائل على أنه سرطان، N.T21 M0. وإن الجراح والباثولوجي هما الذين يسجلان هذه المعلومات. ويمكن جمع جميع درجات TNM في مراحل إنذارية وفي هذا المثال سرطان الثدي هو من المرحلة الـ I ويتطلب اعتبار معالجة مساعدة.

## المعالجة الشعاعية

أهداف المعالجة الشعاعية هي تأمين معالجة حاسمة عندما تكون الأشعة هي طريقة التطبيق الموضعية الشافية الوحيدة للسماح بالمحافظة على العضو بعد أن تم الاستئصال الجراحي المحافظ على العضو ولخفض احتمال كل من النكس الموضعي والمنطقي بعد

سواء بالنداء المتعلق بنصيحة المرضى ذوي المرحلة المتقدمة من السرطان أو بمرضى المشفى الذي يعاني من التأثيرات الجانبية للمعالجة. فإن العديد من الأطباء ذوي الخبرة المبكرة بالسرطان حيث يرفع المرضى الأسئلة الغير مجدية هل يمكن لأي معالجة للسرطان أن تكون جديرة بالاهتمام ؟ وعلى أية حال لا يوجد شيء أفضل من الحقيقة. إن العناية بالسرطان تستفيد من كل خبرة مطلوبة من الأطباء. إن قدرة تطبيق المبادئ العلمية عند سرير المريض على تفسير الكميات الكبيرة من المعلومات من أجل التمييز بين تأثيرات السرطان وعلاجه، والعمل الجماعي مع اختصاصات متعددة لشرح العناية وتزويد الرعاية للمريض والعائلة عند الوقت الأكثر صعوبة في حياتهم. وحتى عند اقتراب موت المريض فإن الخبرات السريرية للأطباء والمقدرة الشخصية على خلق ضمانة تقلل من خوف المريض من الألم والعزلة لها أهمية لا حد لها.

تتطلب المعالجة الحديثة للسرطان جهداً منسقاً بين اختصاصات الطب الباطني والجراحة والأشعة بالإضافة للتمريض والرعاية الصحية الملطفة في تدبير الأعراض وإعادة التأهيل. في الماضي كانت تتابع العناية خطياً : اختبار النماذج المعالجة على التتابع. واليوم: تكاملت المعالجة على نحو متزايد واستثمرت المكتشفات الحديثة لبيولوجية الخلايا الورمية في نماذج المعالجة المشاركة بشروط متناسق.

## علم الأشعة:

تستطيع التقنيات الشعاعية في التصوير بالأشعة فوق الصوتية والتصوير الطبقي المحوري المحسوب أن توجه الرشفة بالإبرة الدقيقة أو الخزعة بالإبرة اللبية مسهلة التشخيص ووضع المرحلة قبل الجراحة وبذلك تتيح التخطيط الدقيق قبل العمل الجراحي. الآن وعلى نحو مماثل، ويفضل استخدام التصوير الطبقي المحسوب، والتصوير الطبقي المحوري ذو الانبعاث الإيجابي، والتصوير بالرنين المغناطيسي، والتصوير الوعائي يملك أخصائيو الأشعة قدرة كبيرة لتحري النقائل بالإضافة إلى تحديد أكثر وضوحاً لحدود قابلية الاستئصال. ويلعب اختصاصيو الأشعة المتداخلين دوراً كبيراً في علاج السرطان أكثر من ذي قبل. وإن تقنية جديدة هي إجراء انصمام للسرطانات في الكبد والعظم والكلية مما يسمح استئصال أكثر أمناً أو التلطيف الأفضل. وإن القطع المتكرر بالأشعة يستخدم تقنية الأمواج الدقيقة للقطع الداخلي أو عبر الجلد للنقائل الكبدية أو الرئوية.

## الجراحة:

تتضمن الإجراءات الجراحية وضع التشخيص بالخزعة. والبدء بمعالجة حاسمة عن طريق إزالة السرطان. ووضع المرحلة للسرطانات

بإحكام في غدة الموتة لتوصل وبشكل أكثر أماناً ولعدة مرات الجرعة المماثلة للمعالجة الحزمية الخارجية. ويمكن حقن الأشعة وريدياً. من خلال استخدام عنا صر تتجمع في أعضاء معينة على سبيل المثال السترونشيوم 89 المشع يحل محل الكالسيوم في العظام ويستخدم في معالجة النقائل العظمية المنتشرة من سرطان الموتة.

وتقسم مضاعفات المعالجة الشعاعية إلى حادة ومتأخرة (الجدول 58-1) تحدث التأثيرات الحادة بشكل رئيسي في النسيج ذات التأثير السريع كالجلد والمخاطية المعدية المعوية. وتعتمد الشدة على حجم الجزيء ومدة المعالجة الكاملة. مثلاً تثير المعالجة الشعاعية للثدي وعلى نحو شائع احمرار وتورم الجلد فوق المنطقة المشععة وتستمر هذه المضاعفات عدة أسابيع وهي ناجمة عن حساسية الجلد بالإضافة للزوايا المستخدمة في تثبيت الثدي وسرير الورم. وتضم التأثيرات المتأخرة التنخر. والتليف. وأذية أعضاء معينة مثل الشبكية والنخاع الشوكي وهي عوامل تحد من الجرعة في المعالجة الشعاعية ولا يظهر أنها تعتمد على سرعة التأثير الخلوي المبرمج المحرض بالأشعة يلعب دوراً فيها. وتعتمد التأثيرات المتأخرة على الجرعة الكلية وحجم الجزيء وتعتمد بشكل أقل على زمن المعالجة الإجمالي. ولدينا تأثير متأخر خاص للمعالجة الشعاعية هو تطور خباثات ثانوية تم تسجيلها بعد المعالجة الشعاعية لداء هودجكن وسرطان الثدي.

### المعالجة الكيميائية

يمكن للمعالجة الكيميائية أن تشفي بعض السرطانات كما يمكنها أن تلطف سرطانات أخرى. والمعرفة الدقيقة للعلوم الدوائية والتأثيرات الجانبية لكل دواء بالإضافة للتفاعلات المتبادلة فيما بين الأدوية ضرورية من أجل استخدامها. ويتطلب الاستخدام الحكيم لمواد المعالجة الكيماوية معرفة بتعليمات إيقاف المعالجة الإضافية إذا كانت نوعية حياة المريض لن تستفيد أو إذا وجد خلل وظيفي كلوي أو كبدي أو قلبي مسبقاً.

ويستخدم أكثر من 60 عقار في معالجة أو مساندة الشفاء عند مرضى السرطان. عقاقير جديدة ينتفع بها في الآليات الحيوية التي فهمت حديثاً أو تؤمن سمية جانبية أفضل من تلك التي من الجيل الأول والثاني من أدوية معالجة الكيميائية. وعموماً الأدوية المشاركة وذوات آليات العمل المختلفة وأنماط المقاومة المختلفة أكثر فائدة من المعالجة وحيدة الدواء. ولكن إذا لم يكن الدواء فعالاً لوحده لا يجوز

محاولة الاستئصال الجراحي. ولتأمين التلطيف للأعراض الناجمة عن الورم غير القابل للاستئصال البدني أو المعطى للنقائل.

و تستغل المعالجة الشعاعية تأثير الإشعاع المؤين على الانقسام الخلوي. الغاية هي إيصال الجرعة الأعلى إلى الورم دون إحداث ضرر ثابت للأنسجة الطبيعية المحيطة به. وإن ملامح خلوية نوعية لمعظم السرطانات مثل انخفاض القدرة على إصلاح الأذى غير المميت ومعدل انقسام سريع تجعل الخلايا الورمية أكثر حساسية للأشعة من الأنسجة الطبيعية. وتؤثر عوامل متنوعة في حساسية كل من الورم والنسيج الطبيعية للأشعة. وتعديل هذه الحساسية بكمية الأكسجين في النسيج الخاضع للتشعيع. وبالجرعة لكل وحدة زمنية من التشعيع. وبنسبة الخلايا في طور الحساس من الدورة الخلوية أثناء التعرض للحزمة الشعاعية وبحجم الورم ونمطه.

يتحكم المعالج الشعاعي بثلاث متغيرات: جرعة الإشعاع. وعدد أجزاء الجرعة. وحجم النسيج الخاضع للمعالجة وتقاس سعة الإشعاع بجرعة الأشعة الممتصة (Rads) والتسمية الشائعة هي وحدة غراي والتي تساوي 100 Rads البرنامج المحدد يومياً من الجرعات هو المقاربة المتعارف عليها والتي تقلل أذية النسيج الطبيعي ومع ذلك تضرب وتصيب الخلية الورمية بشكل كاف عادة يقلل من إصلاح الخلايا التشويبية. وعلى سبيل المثال: المقاربة الشائعة لسرطان الرئة تكون بإعطاء (1.8) GY من الفوتونات إلى الورم يومياً على مدى 35 جزء من الجرعة (من الاثنين إلى الجمعة طوال 7 أسابيع). والهامش من النسيج الطبيعي والعقد المنصفية بإجمالي قدره (63) GY.

و يتم إيصال الإشعاع المؤين بطرق متنوعة. والأكثر شيوعاً هو المعالجة الحزمية الخارجية: يولد مسرع خطي ويقوم بإيصال الإلكترونات وفوتونات ذوات الكميات المختلفة من الطاقة وكلما كانت الطاقة أعلى كلما استطاع الجزيء اختراق الجسم بعمق أكثر. مصدر الإشعاع يقع خارج الجسم. ويجب أن تعتبر الأشعة النسيج السليم أثناء دخولها وخروجها من الهدف. ولا تخترق الإلكترونات (أشعة بيتا) إلا بضعة سنتيمترات فحسب وتستخدم في معالجة الآفات السطحية. بينما توصل الفوتونات ذات الطاقة العالية (أشعة غاما) الإشعاع عميقاً في الجسم. والمعالجة الجوفية (Brachytherapy) هي التطبيق المباشر لمصدر الإشعاع على الورم. على سبيل المثال: السيزيوم 137 الذي يولج مباشرة حول عنق الرحم. يوصل جرعة عالية جداً من الإشعاع إلى سرطان عنق رحم متقدم موضعياً. وفي هذا المثال: هنالك سمية موضعية أقل لأن الفوتونات لا تحتاج أن تعتبر النسيج السليم قبل إصابتها للسرطان. ويمكن وضع بذور الأيريديوم ضمن قناطر تفرز

الجدول 58-1: المضاعفات الحادة والمتأخرة للمعالجة الشعاعية

| العضو         | حادّة       | متأخرة                                      | الجرعة (GY) متشاركة مع التأثيرات الجانبية |
|---------------|-------------|---|---|
| نقي العظم     | لا تصنع     | ابيضاض دم. عسر تصنع نقى                     | 25  |
| النخاع الشوكي | لا          | اعتلال نخاعي لأذية وعائية                   | 45  |
| قلب           | لا          | التهاب تأمور. اعتلال عضلة قلبية. داء إكليلي | 45  |
| مستقيم        | إسهال. زحير | تضيق. انسداد                                | 60  |
| عين           | لا          | ساد. اعتلال شبكية                           | 55  |
| رئة           | التهاب رئة  | التهاب رئة مزمن وتليف                       | 35  |

الجدول 58-2، المواد الأشيع استخداما في المعالجة الكيميائية

| الدواء           | السرطانات المعالجة                              | تأثيرات جانبية شائعة   |
|------------------|---|--|
| Cyclophosphamide | الثدي، البويض، اللمفوما، ابيضاض الدم، الرئة     | التهمة، خاصة (صلع) بيلة دموية، BMS   |
| Doxorubicin      | الثدي، الرئة، اللمفوما                          | التهمة، خاصة، اعتلال عضلة قلبية، التهاب الفم BMS                               |
| Paclitaxel       | الثدي، الرئة، غرس كابونزي المبيض                | خاصة (صلع) شاق، اعتلال عصبي محيطي، اسهال، ألم عضلي، BMS                        |
| Cisplatin        | الرئة، المثانة، المبيض، غلق الرحم، الرأس والعنق | اسهال، كولي، اعتلال عصبي، BMS، V <sub>2</sub> N                                |
| Gemcitabine      | كبد، رئة  | BMS، V <sub>2</sub> N  |
| Vincristine      | لمفوما، ابيضاض الدم                             | اعتلال اعصاب محيطي   |
| Fluorouracil     | خيانات معدية معوية، الرأس والعنق                | BMS، التهاب الفم، اضطرابات جلدية، التهاب الأمعاء                               |
| Irinotecan       | الكولون   | BMS، اسهال   |
| Capecitabine     | دماع  | BMS، V <sub>2</sub> N، اضطرابات رئوية، اضطرابات جلدية                          |
| Methotrexate     | ابيضاض الدم، الرأس والعنق، اللمفوما             | BMS، V <sub>2</sub> N، اضطرابات رئوية، التهاب أمعاء، اضطرابات كبدية، التهاب لم |
| Vinorelbine      | رئة، الثدي                                      | BMS، غلوص، اعتلال عصبي   |
| Etoposide        | الرئة، الخصية، اللمفوما                         | V <sub>2</sub> N، BMS  |

BMS = تثبيط نقي العظم، ٢ = غثاس، ١ = قيء

طريق إنتاج بروتين نوعي يقوم بنقل الدواء خارج الخلية. وللتغلب على مقاومة الدواء تطبق جرعات أعلى للقضاء على الأجزاء الأكبر من الورم. نتائج الجهود لتأمين جرعات معالجة كيميائية أعلى ومن ثم إنقاذ الجهاز المكون للدم عن طريق زرع نقي العظام أصبحت مؤسسة على نحو جيد في اللمفوما وبيضاض الدم، لكن لدرجة أقل بكثير في سرطان الثدي وسرطان الرئة وأورام صلبة أخرى. يتطلب مستقبل المعالجة الكيميائية تصميم مواد جديدة لها نوية خلوية أكبر وتهدف رسائل خلوية تشجع على التكاثر.

### المعالجة الهرمونية

السرطانات الناشئة من تسبب يخضع للتأثير الهرموني كالثدي والموتة وبطانة الرحم غالبا ما تستجيب لمواد تحصر المستقبلات الهرمونية أو مضادة لتأثير الشادات الهرمونية. الجدول (58-3).

ان كلا من شادات الهرمون المحرر للهرمون المولتن (Leuprolide) LH RH و (Goserelin) يحث إشارات تعدل إنتاج الاندروجين مما ينجم عنه مستويات من التستوسترون تشاهد عند الرجال المخصيين. تستجيب معظم سرطانات الموتة لهذه الأدوية مع انخفاض في الألم العظمي ومستويات المستضد النوعي للموتة (PSA). لكن هذه الأدوية لها تأثيرات سيئة مثل، الهبات الساخنة والضعف العضلي وفقدان الشبق (المتعة الجنسية). مواد أكثر حداثة مثل (BicalutamidP) و (Flutamide) مضادات اندروجينية غير ستيرويدية تثبيط الصنع الكظري للتستوسترون، التشارك بين شادات LH-RH ومادة تخفض التركيب الكظري اصطلح على تسميته الحصار الاندروجيني الشامل (Total Androgen Blockade) لم يحسن البقايا على نحو ملحوظ عند مرضى لديهم سرطانة موثة منقطة.

وتتواجد في أغلبية سرطانات الثدي مستقبلات الاستروجين على سطح الخلية الورمية. تستجيب النساء وقال اللواتي لديهن سرطان

استخدامه مشاركة مع أدوية أخرى. وعموما ويجب أن تعطى أدوية المعالجة الكيميائية بأعلى جرعة يمكن تحملها.

تختلف آلية الفعل في المعالجة الكيميائية حسب نمط الدواء المستخدم. بشكل عام تصمم المعالجة بحيث توقف نمو وانقسام الخلايا السرطانية. المعالجة الكيميائية هي محاولة استغلال الفروق بين معدل النمو واستعداد الخلايا السرطانية وخلايا النسيج السليم. فضلا عن ذلك مفاهيم جديدة عن المعالجة الكيميائية كشفت قدرة أدوية معينة مثل (البالكليتاكسيل) على بدء مسرب الموت الخلوي المبرمج المورثية المزمرة لموت الخلية يضم الجدول (58-2) قائمة بـ 10 أدوية معالجة كيميائية عامة مع تأثيراتها الجانبية وأهم تطبيقاتها.

و يختلف دور المعالجة الكيميائية تبعا للمرض الخاضع للمعالجة. على سبيل المثال المعالجة الكيميائية لوحدها شافية عند أغلب مرضى السرطان الخصوي المتقدم وعند يفعان لديهم ابيضاض دم أرومي لمفاوي حاد. تشفي المعالجة الكيميائية متعددة الأدوية أكثر من 80% من هذه السرطانات. في هذه الحالات حساسية الخلايا للمعالجة الكيميائية مرتفعة على نحو فوق عادي وفي ظروف أخرى تستخدم المعالجة الكيميائية لتأخير أو منع نكس السرطان بعد استئصال الثدي أو جراحة محافظة للثدي عند نساء لديهن خطورة مرتفعة للنكس. تخفض المعالجة المساعدة لسرطان الثدي معدل النكس السرطان ثدي ايجابي العقد بما يقارب 33%، وأخيرا يمكن للمعالجة الكيميائية ان تخفف الأعراض. وفي سرطان الرئة غير القابل للاستئصال فقط 5% إلى 10% من المرضى لديهم معدل بقيا خال من المرض طويل. ومع ذلك المعالجة الكيميائية، المستخدمة بالتشارك مع المعالجة الشعاعية. يمكن ان تطفئ الأعراض مثل الزلة التنفسية والألم عند أكثر من نصف المرضى ويمكن ان تطيل البقايا لأشهر قليلة. استخدام المعالجة الكيميائية يحسن نوعية حياة معظم المرضى في مثل هذه الحالات.

وإن العقبة الرئيسية للمعالجة الكيميائية هي المقاومة الدوائية. سرطانات عدة قادرة على منع التوزيع داخل الخلايا لأدوية معينة عن

الجدول 58-2: المعالجة الهرمونية

| المادة                   | الاستعمال الشائع    | التأثيرات الجانبية                              |
|--------------------------|---------------------|---|
| التاموكسيفين Tamoxifen   | سرطان الثدي انتقالي | سرطانة بطانة الرحم، هبات ساخنة، خثار وريدي عميق |
| شادات LHRH               | سرطان الموتة        | هبات ساخنة، ضعف عضلي                            |
| البروجسترون Progesterone | سرطانة بطانة الرحم  | صداع، كسب وزن زائد، نزف مهبل                    |

LHRH = الهرمون المحرر للهرمون الملوتن

### المعالجة الحيوية

إن الانتروفيونات، والانترولوكن-2 (IL2) والأضداد وحيدة النسيلة أمثلة عن المعالجات الحيوية. تملك الانتروفيونات Interferons تأثيرات معدلة مناعيا ومضادة للفيروسات ومضادة للتأثيرات المكونة للأوعية استخدمت في البداية في معالجة الالتهاب ذو الخلايا المشعرة. الخباثة الدموية النادرة. تستخدم الانتروفيونات الآن على نحو غالب أكثر في معالجة ابيضاض الدم النقوي المزمن (CMI) فيعند 70٪ من المرضى تقريبا. ما يصل إلى 40٪ من المرضى تكون لديهم استجابة نقوية عظمية وفقدان لبعض أو كل الأطوار المتوسطة من الانقسام الخلوي على صبغي فيلادلفيا. وما يقارب 25٪ من هذه الاستجابات ذات استمرارية طويلة المدى. وقد يطيل الانتروفيرون أيضا فترة البقاء الخالية من المرض عند المرضى المصابين بالورم النقوي العديد و ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن.

يستخدم IL2 عند مرضى لديهم سرطانة خلية كلوية منتقلة. ترتبط هذه المعدلات المناعية مع مستقبل على الخلايا T وتعمل الخلايا القاتلة للورم وإن الورم القيتاميني الخبيث والسرطانة الخلوية الكلوية هما الورمان اللذان يظهران استجابة ملحوظ لهذا العامل لكن IL2 نادرا ما يحدث هجوما تام. وتتضمن التأثيرات الجانبية لهذا العامل: الوذمة، وانخفاض الضغط، والقمة، هبوط عاطفي وخلل وظيفي كلوي. تحدث تأثيرات جانبية شديدة على نحو أكثر ترددا في الجرعات الأعلى.

### المعالجة الهدفية:

إن التقدم في علم المناعيات والجزيئات يسمح ببناء الأدوية والأضداد التي تستهدف المستقبلات الخاصة بالسرطان أو الأساسية من أجل النمو الخلوي. فعلى سبيل المثال، تستخدم الأضداد وحيدة النسيلة في معالجة بعض المرضى المصابين بلمفوما منخفضة الدرجة وبسرطان الثدي. وإن استخدام ضد للمستضد CD20 عند المرضى المصابين بلمفوما ايجابية ال CD20+ يؤدي إلى نسب مرتفعة من الاستجابات الورمية عند الذين لم يستجيب مرضهم للمعالجة الكيميائية. وإن هذا الضد عندما يرتبط مع النظير المحرض γ يمكن أن يمنع الانقسام الخلوي ضد النسيلة المتأثرة. وإن مستقبل عامل النمو البشري يسمى أيضا neu-HER2 موجود في 25٪ من خلايا سرطان الثدي تقريبا. تؤدي الأضداد (neu-HER2-anti) لهذا البروتين الخلوي إلى معدل 20٪ من الانكماش الورمي عند نساء لديهن انتقالات. وإن الأدوية التي

ثدي منتقل وإيجابيات المستقبلات الاستروجينية بأكثر من 50٪ من الزمن باستخدام (Tamoxifen) أو مثبّات مثبطات الأروماتاز (Inhibitors. Aromatase) مثل (Anastrozol, Letrozole) وهي مواد مركبة بحيث تغير مستقبلات الهرمون. فضلا عن ذلك ظهر أن التاموكسيفين (Tamoxifen) يخفض احتمال النكس لسرطان الثدي في معالجة المساعدة لسرطان الثدي ايجابي المستقبلات الاستروجينية، للتاموكسيفين خواص شاذة الاستروجين ومضاهئة له مما يفسر ميله إلى خفض الضيق العظمي والحوادث القلبية عند النساء بعد سن اليأس. ويفسر زيادة معدلات سرطانة باطن الرحم والحوادث الصمية الخثرية ويوقف AI لوحده انتاج الستيروئيدات الكظرية ويجب أن يستعمل فقط في النساء اللواتي فقدن وظيفة المبيض.

### الرعاية الداعمة

يمكن أن تحسن تدخلات الرعاية الداعمة سلامة وراحة المعالجة السرطانية. وهذه المواد تخفض تثبط نقي العظام. كما وتثبط الغثيان والاهياء وتحمي الخلايا الطبيعية من النتائج المهدمة للمعالجة الكيميائية والشعاعية. الأريثروبيوتين، والعامل المنشط لنسائل البالعات المحببة أو المحببات والعامل المنشط لنسائل النواءات. ثلاثتها تشكل سيتوكينات مصممة لتحريض تكاثر الحمر والنقي والصفائح على الترتيب. معالجة فقر الدم المتعلق بالسرطان أو بالمعالجة الكيميائية يمكن أن يحسن الاعياء الشائع عند هؤلاء المرضى. تنقص السيتوكينات النبهة لإنتاج العدلات والبالعات فترة قلة العدلات وتقصير من استشفاء المرضى المعالجين بأشواط مثبطة لنقي العظام. يمكن أن يقصر عامل النمو الصفائح الزمن اللازم لتعافي الصفائح عند زرع نقي العظم. على الرغم من أن هذه المواد أيضا لا تخفض بوضوح معدل الوفيات إلا أنه يعتقد أنها ذات فائدة اقتصادية (بانقاصها الأيام المقبة في المشفى) في ظل ظروف متنوعة.

وإن مواد الوقاية الكيميائية هي أدوية تخفض التأثيرات الجانبية المترافقة مع المعالجة السرطانية وذلك من خلال حماية الأنسجة السليمة وإن الديكساروزوكسان هو واحد من هذه المواد ويرتبط بالحديد داخل الخلوي ويمنع تشكل الجذور الحرة ويخفض نسبة وقوع القصور القلبي عند مرضى يتلقون جرعات عالية من Amifostine. Anthracyclines وهو مركب Thiophosphate يعمل ككناس للجذور الحرة يخفض من سمية المعالجة الشعاعية والأذية الكلوية الناجمة عن السيسبلاتين (Cisplatin).

بكتيري أوفيروس. وتتضمن المقاربات الأحدث للزرع الزراعة المغايرة دون قطع النخاع والتي تستخدم كميات قليلة من المعالجة الكيماوية. وتغرس خلايا المعطي وتتعايش مع خلايا المضيف. وتكون هذه الخلايا المعطية فعالة مناعياً ويمكن أن تقتل سرطان المتلقي (تأثير ورم الطعم vs). ويمكن لهذه التقنية أن تثبت أكثر فائدة من المحاولات السابقة للزرع من أجل الأورام الصلبة وتوسع هذه المقاربة إلى المرضى المسنين والذين لا يستطيعون أن يصمدوا أمام ضرر العضو من الجرعة الكبيرة للمعالجة الكيماوية. وإن المرضى الخاضعين لزرع نقي عظم غيري ومن شخص غير يمكن أن يحصل لديهم داء رفض الطعم من قبل المضيف وهو ارتكاس مناعي للخلايا النقية المنقولة على جلد المتلقي وكبدته والجهاز الهضمي.

ترتبط مباشرة مع هذا المستقبل، والتي تثبط التيروزين كيناز الداخلي والتفاعلات المحرصة على النمو قد طورت أيضاً. وإن المعالجة الهادفة الكلاسيكية هي STI571 (Gleevec)، والذي ركب ليحجز التأثير المحرض على النمو لـ Bcr-Abi في الخلايا الخبيثة لـ CML (انظر الفصل 54) وإن أكثر من 90٪ من مرضى الطور المزمن لـ CML يستجيبون لهذا العامل والذي حسن إلى حد بعيد المقياس الرئيسي الانتزفيرون ويعتمد النجاح المستقبلي لمعالجة السرطان على تطوير عوامل خاصة مصممة لحجز الآليات المكتشفة عن طريق الطب الجزيئي والتي تحرض نمو السرطان والنقائل والاختلاف.

### زرع نقي العظم

أحد المعوقات الرئيسية لتطبيق جرعات عالية من المعالجة الكيماوية هو سمية هذه العوامل للخلايا السليمة. وإن الخلايا النقية العظمية: على الأقل جزئياً بسبب معدل القلب الخلوي المرتفع في نقي العظام: تكون عرضة للخطر على نحو خاص. ويمكن الحصول على الخلايا الطبيعية من المريض (خلايا ذاتية) أو من كريات بيض إنسانية مطابقة مستضدياً لنمط قريب أو غير قريب (خلايا مغايرة) ويعاد تسريبها بعد إتمام الجرعات الشافية من المعالجة الكيماوية أو المعالجة الشعاعية. ويحسن زرع نقي العظام البقية عند المرضى ابيضاض الدم النقوي المزمن ولمفوما هودجكن الناكسة ولمفوما لاهودجكن وفي ابيضاض الدموي الحاد. وإن مضاعفات زرع نقي العظم بشكل رئيسي سمية المعالجة الكيماوية للرئتين والكبد ونقي العظام. معدل الوفيات المرتبط بالمعالجة يعود غالباً إلى بالاخمج الفيروسي والجرثومية. وإن المواتة المتعلقة بالمعالجة هي عادة نتيجة لخمج

## الاضطرابات الاستقلابية



59 - اضطرابات التغذية

60 - مبادئ دعم التغذية لدى المرضى  
البالغين

61 - اضطرابات استقلاب الدسم

62 - اضطرابات المعادن والبروتينات المعدنية

63 - الاضطرابات الموروثة للنسيج الضام

## اضرار البات التغذية

مثل فقد الخصوبة هي 56 بليون \$. وهناك غالباً تكاليف غير مميزة اضافية للعناية بالمرضى البدنيين وخاصة في المشايخ والتمريض المنزلي.

### الامراضية

تتحدد البدانة إلى حد كبير وراثياً وهي تتأثر بقوة بتوافر الأغذية الشهية ونمط الحياة ذي الجلوس الطويل. وإن الطفل لأبوين بدنيين لديه فرصة بنسبة 80% ليصبح بديناً بينما يكون خطر البدانة 15% فقط لدى نسل الأبوين ذوي الوزن الطبيعي. وأكثر من ذلك فإن العلاقة بين BMI الآباء والأبناء استنتجت من خلال طيف واسع من القيم. الأمر الذي يقترح وجود وراثة متعددة المورثات للبدانة إضافة إلى عدة آليات استقلابية مساهمة غير أن الآلية الدقيقة المسببة لا تزال مجهولة. بيد أن عوامل وراثية عديدة تم معرفتها. ويلعب نظام الغدد الصم الدور الرئيسي في وزن الجسم. كما أن هرمون اللبتين أساسي من خلال تأثيره على النسيج الشحمي وتحت المهاد.

وفي وقت ما من الحياة يتناول الشخص البدين أكثر مما يصرف من الوحدات الحرارية وفيما بعد لا يتم إنقاص الشهية للتعويض عن الزيادة في الطاقة المختزنة. ونموذجياً يبدأ هذا النمط في مراحل مبكرة من الحياة ويكون الولدان البدينون أكثر قابلية ليكونوا كباراً بدنيين. وإن البدانة في الطفولة هي المحدد الأكبر لـ BMI مستقبلاً. ويؤدي فشل الخلايا الشحمية في إرسال الإشارات الملائمة أو فشل الدماغ في الاستجابة لتلك الإشارات بشكل صحيح إلى البدانة (جدول 59-3).

ولا تزال الآليات التي تحكم حجم الخلية الشحمية وعددها قيد الكشف. على الرغم من وضوح عدة حقائق. ويسمح أنزيم ليبوبروتين ليباز LPL، والمنتج من قبل الخلية الشحمية والمتراكم على بطانتها الشعرية. بالتقاط الحموض الدسمة من الدقائق الكيلوسية الجائلة في الدوران (المشتقة من الوجبة الدسمة) وكذلك من البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً VLDL. وقد تملك الخلايا الشحمية المدعمة بفاعلية LPL ميزة تنافسية في تمثيل البروتينات الشحمية ثلاثية الغليسريد TG. وإن هذا الأنزيم شديد الفعالية في الشحم المساريقي وقد يساهم في السمعة المتوضعة في البطن عند الرجال وهو أقل فعالية في الشحم الأليوي. ويمكن للخلايا الشحمية أيضاً أن تلتقط الحموض الدسمة المرتبطة مع الألبومين.

ويخضع تحطيم TG الخلايا الشحمية وتحريضها للتنظيم بواسطة أنزيم ثان هو الليباز الحساس الهرمونات والذي يتشبط بواسطة الأنسولين ويستجيب للإشارات (مثلاً الكاتيكول أمينات الجائلة أو المشتقة عصبياً والبروستاغلاندينات والفلوكاغون والموجهات القندية)

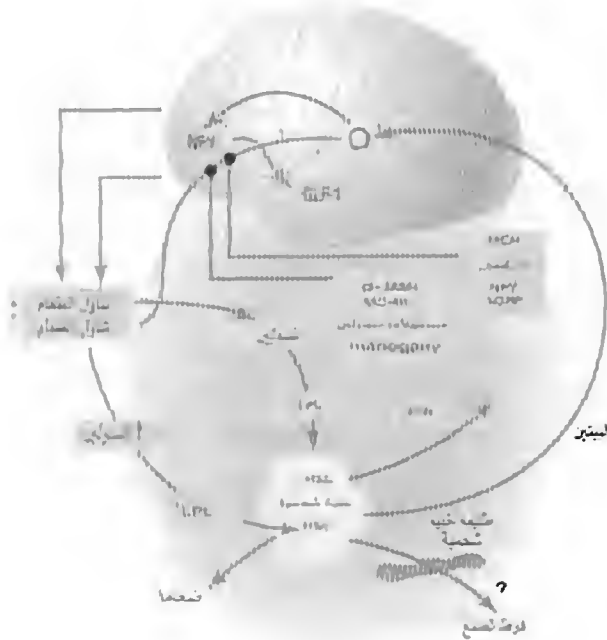
إن شذوذهات كتلة الجسم سواء زيادة أو نقصاناً تلفت الانتباه طبيباً واجتماعياً. وخلال حياة الانسان تؤثر عوامل عدة في كتلة جسمه ويمكن أن يتعلم الكثير حول علاقة العوامل الداخلية والخارجية بذلك. يهتم على الأطباء قياس كتلة الجسم باستمرار والأفضل من ذلك استخدام مشعر كتلة الجسم BMI (الوزن/مربع الطول) وذلك للتأكد فيما إذا كان المريض يكسب أو يخسر من وزنه. ولقد بينت الدراسات على التوائم ودراسات أخرى أن BMI يمتلك مكون وراثي قوي في تحديد حجم الجسم. وإذا ما صنف الشخص على أنه بدين (فهذا تقدير ذاتي وإن استخدام معياري اعتماد على BMI، معلنة عن طريق تجربة. هي المقاربة الحالية. وإن المعايير في العمود الثاني في الجدول 59-1 تذكر بسهولة وهؤلاء الذين في المعيار الثالث يستخدمون في دراسات وبائية كثيرة. وعلى أية حال فإن الحدود بين المعايير يجب أن تميز. وعلى سبيل المثال فإن الشخص ذو البنية العضلية الكبيرة يمكن أن يكون كاسباً للوزن بشكل معتدل وليس بديناً. وآخرون بقدر صغير كتلة عضلية خفيفة يمكن أن يكونوا بدنيين دون أن يتطابقوا مع معيار البدانة.

ويتم خزن الدسم في الجسم كغليسيريدات ثلاثية في النسيج الشحمي والذي يتوضع تحت الجلد وفي الثديين والأرداف والفخذ والبطن. ويكون النسيج الشحمي داخلياً وسطياً بـ 26%-42% من الوزن عند الأمريكيين الرجال والنساء ذوي العمر المتوسط (جدول 59-2). وي طرح التنظيم الثابت لحجم العضو الشحمي فكرة الإشارات الهرمونية أو العصبية الصادرة عن العضو الشحمي هذا تنتقل إلى الدماغ الذي ينظم بدوره طلب الطعام واستهلاكه (الشكل 59-1).

### البدانة

وضعت حكومة الولايات المتحدة الأمريكية الـ BMI بحيث يكون أكبر أو يساوي 27.3 للنساء و27.8 للرجال لتعريف مصطلح زيادة الوزن. وتتفق هذه القيم مع وجود زيادة 20% عن الوزن المثالي. ويعرف الكثير من المؤلفين البدانة على أنها زيادة في الـ BMI عن 30 لكلا الجنسين. واعتماداً على هذا المعيار فإن 50 مليون أمريكي زائدوا الوزن و12 مليون ببدانة مفرطة. وفي آخر 30 سنة من القرن العشرين ارتفعت نسبة الأمريكيين زائدوا الوزن من 31% إلى 35% وازدادت نسبة البدانة من 13% إلى 26% ويتأثر الأشخاص قبل المراهقة بنسب غير متكافئة. وإن 50% من النساء الأفريقيات الأمريكيات تقريباً زائدات الوزن. وإن تكاليف البدانة مذهلة وإن القيمة الحديثة الموضوعة سنوياً للتكاليف المباشرة في الولايات المتحدة هي 61 بليون \$، وللتكاليف الغير مباشرة





الشكل 59-1: إمرائية البدانة: يحرض تناول الطعام الزائد إفراز الأنسولين الذي ينبه بدوره ليبوبروتين ليباز (LPL+) مما يسمح بقطع ثلاثية الغليسريد من قبل الخلية الشحمية ويثبط الأنسولين بشكل متزامن الليپاز الحساس للهرمون (HSL-) وتحرر الحموض الدسمة الحرة من الخلية الشحمية (FFA) وإن الخلية الشحمية مفرطة التغذية تفرز الليبتين الذي يجول في الدوران ويرتبط مع مستقبلات في الوطاء مسبباً تحرر الببتيد الشبيهة بالفلوكاغون (GLP-1) مثبطاً الببتيد العصبي (NPY) وهو منه قوي للشهية وتناول الطعام وإن تناول الطعام الناقص بالمقابل يخفض الأنسولين مسبباً كبت LPL (LPL) وتفعيل HSL (HSL) وتحرير FFA

ومنظوماتها تكشف حالياً بسرعة. وإن الليبتين هو هرمون ينتج أولاً من الخلايا الشحمية ويصل إلى الدماغ ويكبح الببتيد العصبي Y وAGRP وهو يرتبط مع مستقبلات قيتامينية مركزية. كما ويحرض إنتاج طليمة الخلايا القيتامينية (انظر الفصل 64) ويحرر الـ OBR، مستقبل الليبتين. وإن تأثيرات زيادة الليبتين تقلل أخذ الطعام وتزيد طاقة الإنفاق. ويحرض تصنيع الليبتين بفرط سكر الدم وفرط شحوم الدم وامتلاء كتلة الخلية الشحمية. كما أن الليبتين يكيث إنتاج الأنسولين. ويتطور لدى البشر والفئران شدة للطعام وبدانة شديدة في عوز الليبتين الخلقي. وبشكل مشابه يتطور لدى البشر والفئران الذين تحصل

الجدول 59-1: تصنيف البدانة اعتماداً على BMI:

| BMI       | التصنيف |            |
|-----------|---------|------------|
| البحث     | القياسي |            |
| 18.5 <    | 20 <    | ناقص الوزن |
| 27.5-18.5 | 25-20   | طبيعي      |
| 30-27.5   | 30-25   | زائد الوزن |
| 30 >      | 40-30   | بدني       |
|           | 40 >    | بدني جداً  |

بزيادة الـ AMPc داخل خلوي (الشكل 59-1) ويمكن أن تقاوم الخلايا الشحمية للأشخاص البدنيين التحريض الحال للدسم للكاتيكول أمينات الجائلة أو العصبية. ويملك الشحم الأليوي لدى الرجال والنساء. على سبيل المثال. استجابة حالة للدسم نتيجة لتحريض المستقبلات المقوية للأدرينالين بيتا 1 أضعف من الشحم البطني لنفس التحريض. ويبدو أن الشحم البطني لدى الرجال يمتلك وظيفة للمستقبلات المقوية للأدرينالين بيتا 2 أكثر فعالية من النساء (مضادة لحل الدسم) ربما يقود إلى (بطن البيرة) الأكثر شيوعاً لدى الرجال من النساء.

يمكن للخلايا الشحمية أن تنمو لتصل إلى الوزن الأكبر وهو 1 ميكرو غرام. ولذلك فإن تخزين الشحم الفائض يحتاج إلى زيادة عدد الخلايا الشحمية عبر تمايز طلائع الخلايا الشحمية (الشكل 59-1). وإن الإشارة التي تقوم بفرط التصنع هذا مجهولة وذات أهمية حيوية رئيسية في حال كان ازدياد الوارد من الوحدات الحرارية قادر على زيادة عدد الخلايا الشحمية. وتقتصر بعض الأدلة أن مراحل معينة من التطور البشري تكون قابلة لفرط التصنع الشحمي أكثر. والحقيقة المعاكسة لذلك أن ازدياد عدد الخلايا الشحمية يسبب زيادة في تناول الطعام هي أيضاً ممكنة. وعندما تكون كتلة الشحم المخزن ناجمة عن ازدياد عدد الخلايا كما في البدانة الأليوية والفخذية فإن الشحم المخزن يكون شديد المقاومة لإزالته. كما هو واضح في الحالة المسماة التشحم المعجز الردي وفي كذلك في الحالة المسماة cellulite والمناقشة في المجالات الدورية. وعلى النقيض فإن مخازن الشحم ذات فرط التصنع الخلوي كتلك التي في جدار البطن والأحشاء تكون أكثر فعالية استقلابياً وهذه تنفذ بسرعة بواسطة حمية فقيرة بالوحدات الحرارية وتسهم في الاضطرابات الاستقلابية التي سببت البدانة البطنية. وإن البدانة المتوسطة حيث BMI < 40 تبدو أكثر ترافقاً مع ازدياد حجم الخلية الشحمية. وأما البدانة الشديدة حيث BMI > 40 فهي أكثر ترافقاً مع ازدياد عدد الخلايا الشحمية.

لا تعتبر أن التأثيرات الناجمة عن مورثة واحدة مسؤولة عن معظم حالات البدانة الإنسانية ولكن المورثات الهامة حيويّاً ومتجانها

الجدول 59-2: تغير كتلة الجسم الشحمية وغير الشحمية مع العمر

| العمر بالسنة | الرجال               | النساء             |
|--------------|----------------------|--------------------|
|              | كتلة الجسم اللاشحمية | كتلة الجسم الشحمية |
| 25           | 81                   | 68                 |
| 45           | 74                   | 58                 |
| 65           | 65                   | 51                 |

تأثيرات نواقص عصبية أخرى. وهناك الآن عدة أهداف ممكنة للسيطرة الدوائية على التغذية وهذه يجب أن تقود إلى لأدوية جديدة تضبط الشهية والبدانة.

وإن نطاً معيناً من الأكل المترافق مع البدانة يعرف بمتلازمة الأكل الليلي. يمكن أن تكون أكثر شيوعاً التميزت العامة. ويكون لدى المرضى قهه صباحي وفرط إطفام مسائي. وغالباً رحلات قصيرة مترددة إلى المطبخ مترافقة مع صعوبة في النوم. وترافق هذا السلوك مع زيادة طبيعية لدسم البلازما والميلاتونين ليلاً. وعلى الرغم من أن السبب والمؤثر غير واضح.

ومهما يكن من سبب للبدانة فيمكن التعامل معها حال حدوثها حيث يتم صيانة ازدياد حجم الخلية الشحمية وأعدادها وهذه الخلايا الشحمية عندما تحرم من الحريات تقاسم الدماغ وبذلك تحرض الشهية. وأكثر من ذلك يترافق الحد من الحريات للحصول على نقصان في الوزن مع تناقص صرف الطاقة عند البدنيين إلى مستويات منخفضة بشدة عما يتواجد بشكل طبيعي عند الأشخاص النحيلين.

### التشريح

تختلف توضع الشحوم الناحية في الجسم كما هو ملاحظ سابقاً بشكل كبير في صفاتها الاستقلابية وكذلك في علاقتها مع العواقب الصحية السيئة للبدانة. و يترافق شكل البدانة التي تحدث بشكل متميز لدى الرجال. البدانة الأندروجينية أو البدانة البطنية. بشكل كبير مع مضاعفات استقلابية مثل فرط التوتر الشرياني ومقاومة الأنسولين وفرط حمض البول واضطراب البروتينات الشحمية في الدم (المتلازمة x). (انظر الفصل 68) ولقد تم ربط طفرة المستقبل الأدرينالي بتا 3 والتي يعبر عنها بشكل لساند في توضع شحمية حشوية مع ازدياد المحيط الدائري بين الخصر والورك وتحمل الفلوكوز والضغط الدموي المرتفع. ويمكن أن تكون الحادثة الآلية حساسية مفرزة للشحم الحشوي للحل الشحمي المتواسط بالكاتيكول أمينات. بينما يقود ازدياد تحرر الحموض الدسمة الحرة إلى إنتاج VLDL في الكبد وذلك لزيادة الـ TG للعضلات الهيكلية الأمر الذي يمكنه أن يحفز مقاومة الأنسولين.

ويبدو أن البدانة النسائية أو الأنثوية النموذجية مع توضع الشحوم في الوركين والمناطق الأليوية والفخذية قليلة الأهمية استقلابياً. ولقد استعملت نسبة محيط الخصر إلى الورك للتمييز بين هذين الشكلين من البدانة فإذا كانت هذه النسبة أكبر من 1 عند الرجال وأكبر من 0.6 عند النساء فهذا يشير إلى وجود البدانة الذكرية غير المرغوبة لذلك من الأصح أن تبدو كشكل الاجاصة من أن تكون كشكل التفاحة.

### العواقب الطبية

#### البدانة الشديدة سريراً

يقال عن زيادة الوزن بمقدار 45 كغ أو 100 ليبرة. أو حوالي 60%. بأنها شديدة. وهذا يتوافق مع وزن 240 ليبرة أو 109 كغ لامرأة طولها 63 انش أو 157 سم ووزن 260 ليبرة أو 118 كغ لرجل طوله 68 انش أو 173 سم. وتكون الخطورة عظيمة إذا وجدت مشاكل قلبية تنفسية

### الجدول 59-3: الأسباب المحتملة للبدانة

#### العصبية

انخفاض الفعالية الودية  
ازدياد الفعالية نظير الودية  
عوز مستقبلات اللبتين  
ازدياد إفراز الببتيد العصبي Y والفعالية العصبية  
عوز القشرين القتاميني  
عوز مستقبلات القشرين القيتاميني  
ازدياد فعالية الببتيد المتعلق ب Agouti  
ازدياد فعالية الهرمونات العصبونات المكثفة للميلانين  
ازدياد فعالية الهرمونات المفرزة للأوركسين  
تناقص فعالية مستقبلات الماهوغاني

#### الخلية الشحمية

ازدياد التحريض والاستجابة لتمايز الخلايا قبل الشحمية  
ازدياد فعالية LPL  
اذية فعالية الليياز الحساس للهرمون  
تناقص افراز اللبتين  
نقص وظيفة مستقبلات المقوية الأدرينالية بيتا 3

#### اسباب أخرى

#### المقاومة للأنسولين أو فرط أنسولين الدم

لبيهم طفرات متماثلة الزيجات في مورثة مستقبل اللبتين بدانة شديدة أيضاً، وبالإضافة إلى قصور في الأفتاد ناجم عن عوز موجهاة الأفتاد. وعلى أية حال فإن مستويات اللبتين بين الأشخاص البدنيين مرتفعة أكثر منها منخفضة. ولذلك فإن الأشكال الشائعة للبدانة البشرية تظهر في الحقيقة أنها مقاومة للبتين. وإن الدور الأولي للبتين في تناسق الجسم وذلك عندما تكون مستوياته منخفضة هو إطلاق اشارات الجوع وتحريض تناول الطعام.

وتتوضع الآليات المركزية التي تتحكم بالطعام بشكل أولي في الوطاء وإن الإشارة الصادرة من النوى البطنية الأنسية للوطاء تثبط الاطعام والشهية فيما تلك القادمة من النوى الوحشية تحفز على الإطعام. وإن عدد من الببتيدات العصبية الحديثة والمستقبلات كان قد كشف عن وجودها منذ عام 1990. وإن مستويات الفعالية والتأثيرات الكمية بين كل ذلك يمكنه أن يشرح الكثير من امراضية البدانة. وإن الببتيد العصبي Y والمنتج من النواة المقوسة هو محفز عصبي قوي للشهية وكذلك الأوركسينات الموجودة في الوطاء الجانبي مثل الببتيد العصبي Y تزداد أيضاً في الجوع وتسبب فرط بلعمة والبدانة بعد تطبيقها داخل البطنينات الدماغية. ويرتفع الـ AGRP بشدة عندما تنخفض مستويات اللبتين ويتفاعل مع مستقبل القشرين القيتاميني 4 ويعاكس تأثير الهرمون المحفز للخلية الميلانية. وهذا الفعل. دون وجود ما يعاكسه ينقص الشهية ويزيد معدل الاستقلاب. وأخيراً. فإن الهرمون المكثف للقشرين القيتاميني والذي لا يتفاعل مع مستقبل القشرين القيتاميني وجد في نورونات الوطاء الجانبي ويتم التعبير عنه بشدة في حال عوز اللبتين والخمصة وقد يبرز لمراكز أعلى متكاملأ مع

## الجدول 59-4: الاختلالات الطبية للبدانة الشديدة

## الموت المفاجئ

توقف النفس الانسدادي أثناء النوم

متلازمة بيك ويك: وهي نقص تهوية أثناء النهار ونعاس ووسن وفرط

الكريات الحمر والقلب الرئوي

المتلازمة الكلوية أو تخثر في الوريد الكلوي

فعاليات يومية محدودة قليلة الحركة

التهاب مفاصل تنكسي

(جدول 59-4). حيث يشيع حدوث نقص التهوية المزمن ويقود إلى فرط كربمية وفرط توتر رئوي وقصور قلب أيمن. ويحدث أيضاً سوء وظيفة البطين الأيسر بسبب فرط التوتر الشرياني وفرط الحجم. وقد يؤدي نقص الأكسجة الشديد النوبي وبوجود البدانة الشديدة إلى اضطرابات نظم وموت مفاجئ بمعدل 10 أضعاف الطبيعي. ولكن الأكثر سوءاً، على أية حال، هي النتائج النفسية الاجتماعية لهذا الاضطراب. فينقص لدى المريض الاعتداد بالنفس وشكل الجسم ويعاني يومياً من العجز الذي يحد من عمله ونشاطاته الترفيهية ومن الإهانة اليومية لأن حجمه كبير بما لا يتناسب مع الموازين التقليدية والأثاث والحافلات والملابس.

## البدانة المعتدلة

إن هنالك تباين واسع في مظهر الجسم الخارجي يتراوح بين BMI = 27-19 وضمن هذا المجال الواسع هناك توافق خفيف بين ال BMI والصحة وتكون النتيجة معاكسة عند ال BMI = 27. وحتى الدرجات الخفيفة من كسب الوزن لدى اليافعان تترافق مع ازدياد معدل الوفيات الكلي ومعدلات وفيات الأمراض القلبية، وإن هذا التأثير يكون واضحاً عند BMIs في الرجال أكثر من النساء (جدول 59-5) وإن عوامل الخطر المترافقة مع زيادة BMI تكون موجودة بشكل أكثر عند المرضى

المسنين وكون الرجال والنساء بعمر 60 سنة مع زيادة معتدلة في الوزن مترافقة مع زيادة لأكثر من 20% في معدل الوفاة خلال 12 سنة وإن أكثر من نصف حالات الوفاة هذه تحصل بسبب أمراض قلبية وعائية. ويتعلق ارتفاع الضغط والداء السكري بشكل واضح بالبدانة. فارتفاع التوتر الشرياني يكون أكثر حدوثاً عند البدنيين منه عند الطبيعيين وربما يكون ذلك بسبب فرط الضغالية الودية أو فرط الأنسولين في الدم ولكن لم تتأكد أي من الآليتين بعد. ويمكن لزيادة الوزن أن تظهر الداء السكري نمط 2 وتفاقمه وهذا يعد أهم اختلاط طبي للبدانة المعتدلة ويبدو أن سبب ذلك هو المقاومة للأنسولين. ولكن يوجد العديد من البدنيين لم يحدث لديهم ارتفاع سكر إطلاقاً. وتترافق البدانة كثيراً مع ارتفاع مستويات ال TG وانخفاض مستويات ال HDL خاصة عند وجود عدم تحمل خفيف للغلوكوز أيضاً. وأخيراً، تزيد البدانة بشكل واضح خطورة التحصي الصفراوي وسرطانة بطانة الرحم وأورام الدماغ الزائفة.

## المعالجة

## البدانة المعتدلة

ينفق الأمريكيون سنوياً بلايين الدولارات على برامج خفض الوزن ومنتجات الحمية. وفي أي وقت فإن أكثر من ثلث السكان يتبعون حمية. وتبقى الحمية فقيرة الحريرات الطريقة الأكثر انتشاراً لعلاج البدانة. ولقد لاقت طريقة حساب الحريرات وإنقاص كل شيء يؤكل استحساناً بديهياً ولكن نتائجها غير مرضية تماماً. وتعتبر تقنيات تعديل السلوك التي تركز على ضبط المحرضات وعلى نظام تناول الطعام والدعم الجماعي والزوجي وتعزيز الإجراءات والتمرين الأكثر فعالية على مل يبدو. وهذا البرنامج المتدرج يساعد على فقدان 6 كغ تقريباً بعد عام من المتابعة. ومع ذلك يعود على الأقل 90% من الملتزمين بهذه البرامج إلى أوزانهم الأولى خلال 5 سنوات. ومن الطرق الشائعة ولكن الأقل نجاحاً هي خطط الأكل التي لا حصر لها والمعتمدة على عدم توازن

## الجدول 59-5: BMI المترافق مع ازدياد 50% من معدل الوفيات الكلي والناجم عن أسباب قلبية وعائية خلال 12 سنة في النساء والرجال

| العمر  | التعداد الكلي للسكان | BMI مع ازدياد 50% من نسبة الوفيات | نسبة الوفيات الكلية | نسبة الوفيات القلبية الوعائية |
|--------|----------------------|-----------------------------------|---------------------|-------------------------------|
| الرجال |                      |                                   |                     |                               |
| 40-30  | 3                    | 25.6                              | 27.2                | 26.3                          |
| 64-55  | 17                   | 25.6                              | 29.1                | 27.5                          |
| 74-65  | 40                   | 25.1                              | 42.1                | 33.2                          |
| النساء |                      |                                   |                     |                               |
| 44-30  | 2                    | 23.8                              | 32.1                | 26.5                          |
| 64-55  | 10                   | 25.2                              | 32.0                | 30.3                          |
| 74-65  | 27                   | 25.0                              | 40.8                | 38.7                          |

المعلومات في هذا الجدول هي لأشخاص لم يدخنوا قط

### البدانة الشديدة سريراً

يجب أولاً تجريب الحريرات بشكل صارم 200-800 كيلو كالوري يوم مع أو بدون الأدوية المقممة. ونسبة فشل هذه الطريقة 90%. وقد يكون الذين يفوق وزنهم 100 ليبرة أي 45 كغ والذين فشلت عندهم المعالجة الطبية مؤهلين للجراحة لإنقاص حجم المعدة. ويتألف رأب المعدة ذو الحزم العمودية من بناء جراب صغير ذو مخرج محصور مرتفعاً على طول الانحناء الصغير للمعدة وتتضمن عملية المجازة المعدية بناء جراب صغير أيضاً لكنه يفتح عبر عروة على الصائم بدلاً من أسفل المعدة. ويفقد المرضى بشكل عام 40-50% من زيادة الوزن خلال عام من الجراحة وتم التخلي عن إجراءات المجازات المعوية للمرضى البدينين بسبب اختلاطاتها طويلة الأمد غير المقبولة.

### القهم العصبي

### والنهم العصبي

هما اضطرابان نفسيان يتميزان بتشوش صورة الجسم وشذوذ أنماط تناول الطعام. ولا يوجد مظهر مرضي مميز لكل منهما حيث يشترك الاضطرابان ببعض المظاهر الشائعة والتي قد تتداخل مع بعضها (جدول 59-6). وأن النهم العصبي لا يترافق مع الدنف، الذي يشكل

حمية غير واضحة (مثلاً الرز فقط أو الليمون الهندي) ويكون هذا النمط ذو فائدة عابرة لأن الحمية الفقيرة بالدهن أو بماءات الفحم تصبح مملة وغير شهية بسرعة. وإن الحميات ذات الكربوهيدرات المنخفضة بشدة تكون مولدة للكتيون ومثبطة للشهية. وإن الحميات ذات الحريرات المنخفضة جداً وتعتمد على سحب معظم الأطعمة التقليدية وتضم شراء واستهلاك الوجبات غالية الثمن. ولا يجوز اتباع حمية ذات 800 حريرة أو أقل دون مراقبة طبية. ولقد حدثت أكثر من 50 حالة وفاة البعض من تسرع قلب بطيني موثق ورجفان يحدث بالوجبات منخفضة الحريرات جداً المبكرة (البروتين السائل). لم ينجح أي برنامج يحتوي على تحديد الحريرات فقط لأكثر من 12-18 شهر على الرغم من النجاح التجاري الكبير للكتب وأنظمة الحمية.

وتسبب الأدوية المقممة الإدمان وهي غير آمنة عادة وتأثيرها هامشي. ولقد امتعض مسؤولوا الصحة والعامه بشكل كبير بمعرفة أن مشاركة الخليط فنفلورامين وفنتيرمين والذي تم تسويقه في تسمينات القرن الماضي كانت سبباً للداء القلبي الصمامي. ويجب تجنب الأمفيتامينات عند المرضى بقصة إدمان المخدرات. وتستعمل المقمّمات لفترة قصيرة عند الالتزام ببرنامج يعتمد على الاستشارة الغذائية وتعديل السلوك والمراقبة الطبية الدقيقة. وعندما يتم تحديد الفيزيولوجية المرضية للبدانة بشكل أفضل ستظهر إجراءات أكثر نوعية وفعالية.

### الجدول 59-6: المعايير التشخيصية للنهم والقهم العصبيين

#### القهم العصبي

- رفض الحفاظ على وزن الجسم بعمل طبيعي أو فوق الطبيعي نسبة للعمر والطول (مثلاً: خفض الوزن إلى أقل من 85% من المتوقع أو عدم زيادة الوزن إلى المتوقع خلال فترة النمو مما يؤدي إلى انخفاض الوزن إلى أقل من 85% من المتوقع).
- خوف شديد من زيادة الوزن أو البدانة حتى ولو أن الوزن تحت الطبيعي.
- اضطراب طريقة وزن الجسم أو الشكل أو تأثير وزن الجسم أو الشكل على التقييم الذاتي غير المتزن أو إنكار خطورة انخفاض الوزن الحالي.
- الإناث بعد سن اليأس وانقطاع الطمث: أي غياب ثلاث دورات طمثية متتالية على الأقل تعتبر المرأة مصابة بانقطاع الطمث إذا عادت الدورة الطمثية فقط بعد إعطاء الهرمونات مثل الأستروجين.

#### النهم العصبي

- هجمات متكررة من تناول الطعام بشراهة وتتميز الهجمة بكل ما يلي:
  - تناول الطعام بفترات متفرقة (مدة ساعتين خلال أي وقت) وبكمية أكبر مما يأكله معظم الناس خلال نفس الفترة وتحت نفس الظروف.
  - الإحساس بفقدان السيطرة على تناول الطعام خلال الهجمة (أي شعور الشخص بأنه لا يستطيع إيقاف تناول الطعام أو التحكم بماذا أو كيف يأكل).
- سلوك معاوض غير مناسب متكرر لمنع زيادة الوزن مثل تحريض الإقياء الذاتي وسوء استعمال الملينات أو المدرات أو الحقن وأدوية أخرى والصيام والتمرين المجهد.
- حدوث تناول الطعام بسعادة والسلوك المعوض بمعدل مرتين أسبوعياً لمدة ثلاثة أشهر على الأقل.
- التقييم الذاتي متأثر بشكل ووزن الجسم.
- لا يحدث هذا الاضطراب بشكل شديد خلال هجمات القهم العصبي.

المظهر الأكثر بروزاً في القهم العصبي. وإن العلاج الأساسي لهذين الاضطرابين هو علاج نفسي رغم حدوث اختلالات هامة بسببهما.

## القهم العصبي

### الانتشار

ينتشر القهم العصبي بين النساء الأمريكيات بمعدل 0.5%. ومعدل انتشاره بين حالات انقطاع الطمث 5%-15% ويصيب هذا الاضطراب الإناث أكثر من الذكور بمعدل 10 أضعاف. وبدايته النموذجية تكون خلال المراهقة لكنه قد يحدث بعد سن اليأس. وكقاعدة، إن القهم العصبي اضطراب اجتماعي ولا يكون الجوع شائعاً فيه. وكونك نحيلاً هي إحدى حسناته. ولذلك فإن الناس المنهمكين في نشاطات كالرقص والأزياء والرياضة هم ذوو خطورة عالية.

### الآلية الامراضية والمظاهر السريرية

في الولايات المتحدة غالباً ما يهتم بشكل الجسم عند الأطفال قبل البلوغ. ويستطيع بعض الأشخاص تذكر حالات أو أحداث حُرِضت انشغال عقولهم بتخفيف الوزن حيث تحرج زيادة الوزن الطبيعية بعد البلوغ معظم الإناث. وفي البداية يتم تحديد الوارد الطعامي إرادياً وربما لا يحدث في طعام الحفلات أو الإقياء المحرض ذاتياً أو سوء استخدام المسهلات والمدرات أو اجراء التمارين المجهدة بشكل قسري. ويرى هؤلاء المرضى أبعاد أجسامهم زائدة لكن الناس حولهم طبيعيين. ويكون لدى المرضى المعالجين من القهم مستويات عالية من السيروتونين في السائل الدماغي الشوكي الذي ينقص تجريبياً الرغبة في الطعام ولكن لم يتضح فيما إذا كان ذلك سبب أم نتيجة للقهم العصبي.

وفي الحالات الوصفية لا يكون تشخيص القهم العصبي صعباً. أما في الحالات اللاوصفية التي تحدث عند الرجال والنساء المسنات مثلاً فيجب إجراء تقييم دقيق بحثاً عن الخيائات والـ AIDS وسوء الامتصاص وفرط نشاط الدرق. ويبدأ انخفاض الوزن خلال عدة سنوات من بدء الطمث وقد يحدث حتى بعد الـ 40 سنة. وانقطاع الطمث والمعرف بغياب ثلاث دورات متتالية هو القانون لانخفاض الوزن وموجهات الأفناد. وهذا العامل الأخير يمكن أن يكون بدوره أيضاً ثانوي لمستوى اللبتين المنخفض. ويعاني الرجال من نقص الشهوة الجنسية والعفانة ويمكن أن يحدث إعاقة في النمو وكسور مرضية عندما يبدأ المرض في المراهقة المبكرة.

ويظهر الفحص السريري قلة الدسم تحت الجلد وهزال الوجه وضمور الأثداء والأرداف وفرط نمو الشعر الزغبي على العنق والأطراف ويكون الـ BMI عند الإناث البالغات أقل من 18.5. ويمكن أن تكون الأطراف باردة ومزرقمة ومتوذمة بشكل خفيف. وغالباً ما يكون الجلد أصفرأ بسبب فرط كاروتين الدم. ويتباطأ القلب وتخفض الحرارة بسبب انخفاض T3، ويمكن لنقص الحجم والسكري التقه أن يسبب خفض الضغط ويمكن أن يكون الجانب النفسي المفتاح لوضع

التشخيص الصحيح. ويخاف المرضى من كسب الوزن على الرغم من نحفهم.

ولا تعتبر الموجودات المخبرية مشخصة لكن تنخفض عادة موجهاً القند وهرمونات الأمعاء ويحدث فرط نشاط قشر الكظر وانخفاض T3 وارتفاع T3 العكوس كما هو الحال عند المريض سوي الدرق (انظر الفصل 65). وقد نشاهد نقصاً شاملاً في عناصر الدم ونادراً زيادة الأحماض. وقد ينخفض السكر ويحدث السبات أحياناً ومن غير الشائع انخفاض الألبومين وارتفاع الكوليسترول. ونادراً ما ينخفض البوتاسيوم ما لم يكن هنالك اسهال. وتظهر صورة البطن الشعاعية توسع المعدة وضخامة العفج ويظهر الايكو اضطرابات في حركة الصمام التاجي وانخفاض كتلة البطين الأيسر.

### المعالجة والإنذار

يجب تقييم كل المرضى من قبل طبيب نفسي أو أخصائي نفسي خبير في معالجة القهم العصبي يعالج المرضى ذوو وزن على الأقل 65% من الوزن المثالي بنجاح خارج المشفى. أما أولئك الذين أوزانهم أقل من 65% فيعالجون داخل المشفى في وحدة العناية النفسية والغذائية وإذا لم يستطع أو يرغب المريض تناول 500 كيلو كالوري فوق الحاجة اليومية فيجب اللجوء إلى التقنية الخلالية الوريدية المحيطية (انظر الفصل 60) أو أنبوب التغذية. تتراجع المشاكل الوطائية والصماوية عادة عندما يستعيد الجسم 85% من وزنه الطبيعي ويستمر انقطاع الطمث فترة أطول لكنه يعود عادة دون أي تدخل خاص.

ويكون معدل الوفيات في القهم العصبي حوالي 6% كل عقد. ويستعيد - 50% 60% من المرضى على الأقل أوزانهم الطبيعية وعادات تناول الطعام والطموث. وفي 20% من الحالات تبقى الحالة مزمنة رغم العلاج. ويسوء الإنذار إذا وجدت مظاهر نهمية أو استمر المرض لفترة طويلة.

## النهم العصبي

### الانتشار

لقد وجد في دراسة كندية كبيرة أن انتشار النهم 11% في النساء و0.1% في الرجال. وفي دراسة أقل شمولية تبين أن 20% من طلاب الكليات يظهرون أعراض نهمية ويزداد حدوث الاكتئاب وسوء استعمال المواد خاصة الكحولية بمعدل 6 أضعاف المتوقع في عائلات المرضى النهمين. وتعتبر زيادة الوزن وترسب الشحوم محرضة للنهم تماماً كما هو الحال في القهم العصبي وإن العلامة الأساسية للنهم هي تناول المفرط للطعام. وإن الشره يجعل المريض محرراً ومزنباً وتركيزه منصباً على إنقاص وزنه لمستوى متدن. ويتم الحصول على ذلك من خلال الصيام الطويل وتحريض الإقياء الذاتي وتناول المقهيات دون استشارة الطبيب واستعمال مواد مثل المدرات والملينات. وعلى نقض مرضى القهم العصبي يشعر مرضى النهم عادة بعدم السيطرة على النفس ويرحبون بالمساعدة.

ويمكن لمرضى النهم أن يكونوا طبيعيين أو زاندي الـ BMI وقد تكون الموجودات الفيزيائية غير واضحة أو غائبة.

## آفاق مستقبلية

- تطوير الفهم للأسس البيوكيميائية والحركية لاضطرابات الموروثة للنسيج العصبي ودور الاختبارات المخبرية في التشخيص والإنذار.
- فهم أفضل للتعالية طويلة الأمد لحرارة حذر الأنهر المحاطة على الصعاب في متلازمة مارفان والحالات الأخرى التي تسبب أم دم الأنهر المساعد.
- علاج أفضل لأمراض العظم الاستقلابية في سوء تشكّل العظم.

ويمكن أن تنتج الأثقان والخدوش على ظهر اليد عن التسحج بالأسنان خلال التهوع، ويتضخم الشدقان بسبب ضخامة الغدة النكفية والغدد اللعابية الأخرى في 50% من المرضى. ويرتفع الأميلاز اللعابي في المصل. وتتناكل سطوح الأسنان الإطباقية اللسانية والحنكية والخلفية بسبب انحلال وارتشاف كالسيوم ميناء الأسنان الناتجين عن الحموض.

وقد يؤدي تناول الطعام بشراهة والإقياء المتكررين إلى انثقاب أو نزف المعدة أو المري وتشكل ريع منصفية أو نفاخ تحت الجلد. ويؤدي الاستعمال المفرط لعرق الذهب من أجل تحريض الإقياء إلى ضعف عضلي اعتلالي. وتظهر شذوذات في تحريض القلب الكهربائي بسبب سمية الامتين المستعمل. وقد يؤدي ضياع السوائل المعدية إلى قلاء استقلابي مع ارتفاع ثاني أكسيد الكربون وانخفاض الكلور الدموي. وقد يؤدي سوء استعمال المدرات إلى نقص البوتاسيوم والصوديوم كما أن اضطرابات الطمث شائعة ولكن نادراً ما يحدث انقطاع طمث.

### المعالجة والإنذار

لا يحتاج المرضى النهمين عادة إلى قبول في المشفى من مشاكلهم الفيزيائية أو النفسية. ويمكن أن يكون التدبير والمعالجة النفسي خارج المشفى مفيداً. ويجب فحص المعالجة المرضية السلوكية للطريقة التي يفكر بها المريض وتغييرها أولاً قبل تدبير القلق أو المعالجة بمضادات الاكتئاب. ويمكن أن يكون وصف دواء الديسبرامين المتبوع بدواء فلوكسيتين في حال الضرورة مفيداً أيضاً. ويتكسر ثلث المرضى على الأقل خلال سنتين من المتابعة، ومعظمهم خلال الستة أشهر الأولى ويحتاجون إلى معالجة إضافية. و يترافق النهم العصبي بزيادة خفيفة لمعدل الوفيات ويتطور عند بعض المرضى فهم عصبي. وعلى أية حال، حتى المرضى النهمين المعاجين بنجاح يبقوا تحت خطورة عالية للاعتياد على الكحول والأدوية الأخرى.

# مبادئ دعم التغذية لدى المرضى البالغين

## تقييم التغذية

القلب أو مرض كلوي داخلي المنشأ منخفضاً، ويحتاجون لكمية قليلة من الماء. أم في حالات النواسير أو وجود مفجر معدي معوي أو خلل في حفظ الكلية للماء فيجب إعطاء كميات كبيرة من الماء والشوارد.

## الحريرات والبروتين

يعطي البروتين وماءات الفهم حوالي 4 كيلو كالوري/غرام والدهسم 9 كيلو كالوري/غرام. وفي الوجبة الأمريكية النموذجية يكون 16% من الحريرات بروتيناً و37% دسم و47% ماءات فحم. ويجب تزويد البالغين الأصحاء بحوالي 30 كيلو كالوري/كغ من الوزن المثالي في اليوم. ويجب أن يشكل البروتين على الأقل 4 كيلو كالوري/كغ أو 1.5 كغ/كغ/اليوم. أما في حالات الشدة مثل الرضوض الكبيرة أو الحروق أو إصابات الأمعاء الالتهابية أو الأخماج فيجب زيادة البروتين إلى 1.5 كغ/كغ/اليوم لتجنب تدرك بروتين العضلات. والكثير من الحموض الأمينية تدعى الأساسية لأنها لا يمكن تصنيعها ويجب أن تتواجد أو تزداد إلى التغذية الإضافية. وبشكل مشابه، هنالك سلسلتان طويلتان من الحموض الدسمة الأساسية.

## الفيتامينات والمعادن

إن الشوارد المعدنية والفيتامينات لازمة للكثير من التفاعلات الاستقلابية وغالباً كتمامات أنزيمية. وعلى الرغم من أن هذه التماثل لا تستهلك في التفاعلات فإنها تفقد من الجسم ويجب أن تبدل.

## سوء التغذية

اعتماداً على قياسات وأسئلة بسيطة يمكن للطبيب أن يطور مؤشراً عالياً من الشك أن المريض يعاني من سوء التغذية. وعلى سبيل المثال، فإن المريض الذي فقد 10% أو أكثر من وزنه الطبيعي في الأشهر الأخيرة القريبة من دون المحاولة أو الذين يقيسون أقل من 90% من الوزن المثالي أو الذين يملكون BMI أقل من 18.5 يجب أن يقيموا بحذر. وأي شخص يقيس أقل من 85% من المثالي يجب أن يعتبر أنه يعاني من سوء التغذية، حتى ولو كان فقد الوزن متعمداً. وإن بعض رياضيي التحمل الأصحاء، ذوي البنية الدهنية القليلة والبناء العضلي، يؤهلون لاستخدام هذا التعريف. وعلى أية حال، إذا ما عانوا من رض أو داء حاد فإنهم يصنفون على أنهم يملكون مدخراً استقلابياً.

إن أسباب سوء التغذية عديدة (الجدول 60-2). ويمكن أن يكون هنالك نقاط عديدة تتعلق بمرضى وحيد. وعلى سبيل المثال، فإن شخصاً بالغاً ذو طاقة عالية ثانوية لسرطان يمكن أن يكون عنده قهراً

منع كل مريض تقيماً موضوعياً للحالة الغذائية. ويختلف عمق التقييم ولكن ينبغي على فريق الرعاية الصحية أن يشتمل ذلك روتينياً. ويكون لدى مرضى سوء التغذية الشديدة وارداً فقيراً أو إهمالاً لمرض موجود أو سبباً لدخول المشفى. ويتم تطبيق تقييم التغذية كجزء من الرعاية الأولية والتي تقدم للمرضى الذين يحتاجون دعماً غذائياً خاصاً أو عاماً. وتكون المعالجة غالباً أقل عنفاً مما يكون محتملاً عند وجود مرضاً حاداً أو شدات أخرى. وعلاوة على ذلك يمكن ألا يغطي التقييم اضطرابات غافلة عن المرضى أو الأطباء أو كليهما كافة بطنية أو إدمان الكحول.

لا يوجد قياساً واحداً، على سبيل الفردية. يكون كافياً لتعريف الكفاية الغذائية. وإن بالغاً بوزن 70 كيلو غراماً يتطلب بناء جسمه مخزوناً من الدسم بمقدار 15 كغ ومن البروتين 6 كغ في العضلات ومن الغليكوجين 0.4 كغ لتأمين الطاقة عندما لا يكفي الدخل الغذائي متطلبات الاستقلاب. وإن نضوب مخازن الطاقة هذه هو إحدى قياسات سوء التغذية ويدل على ذلك انخفاض في ال BMI والدهن تحت الجلد والكتلة العضلية وضومور صدغي. ويمكن لعوز الفيتامينات والمعادن، عموماً أو خصوصاً، أن يقترح مع الموجودات الفيزيائية أو وجود لأمراض معينة أو قصة لحمية. ويمكن لعدد من القياسات أن يستخدم لتقييم كفاية التغذية (جدول 60-1) وإن المتوسط السريري لا يملك الخبرة أو الوقت لتطبيق بعضها كقياس أجزاء جسم الإنسان للمقارنة المعيارية والقياس الحراري والممانعة البيوكهربائية. وهنالك قياسين شائعين نافعين هما ألبومين المصل وتعداد اللبافويات الكلي، وهما ليسا خاصين كفاية ولا حساسين. ولا يستبعد المستوى الطبيعى لألبومين المصل العوز الغذائي. ويمكن ألا يتعلق مستواه المنخفض بعدم كفاية التغذية. كما ولنقص اللبافويات أسباب متعددة خاصة استجابة ال ACTH والقشرانيات السكرية للشدة النفسية الحادة.

## متطلبات التغذية

### الماء

يحتاج البالغ يومياً حوالي 30 مل ماء/الكغ من وزن الجسم أو تقريباً 1 مل/كيلو كالوري من الطاقة. وعند المرضى المسنين والغير قادرين على التعبير عن عطشهم يتطلبون الانتباه إلى توازن السوائل عندهم. ويكون نتاج البول عند المرضى المصابين بالحن أو الودمة أو قصور

## الجدول 1-60 : عناصر الدعم الغذائي

| القصة  |
|--|
| انخفاض الوارد المعوي   |
| الكحولية وعناصر أخرى (الحريرات المنخفضة)                       |
| أعراض لداء معدي معوي   |
| فقد 10% من الوزن أو أكثر عن غير قصد                            |
| مرض شديد حديث  |
| مرض مزمن خبائة خاصة والداء الرئوي الانسدادي المزمن والإيدز     |
| الضخض الفيزيائي  |
| وزن أقل من 10% من المثالي                                      |
| دهن متفرد تحت الجلد  |
| فقد الكتلة العضلية   |
| التهاب الجلد   |
| علامات عصبية (مثل: اعتلال دماغي لفيرنكة وعلامات العمود الخلفي) |
| الموجودات المخيرية   |
| انخفاض ألبومين المصل والبروتينات الأخرى                        |
| انخفاض اللمناويات  |
| الإجراءات  |
| منسب ارتفاع الكرياتينين  |
| مقباس الحريرات   |
| الممانعة البيوكهرائية  |
| قياس توازن النتروجين   |

## الجدول 2-60 : الأسباب العامة لسوء التغذية

| انخفاض الوارد المعوي   |
|--|
| القيم بسبب داء مزمن أو حاد. المعالجة الكيميائية الاكتئاب     |
| القيم العصبي، القيم العصبي                                   |
| التقيذ بالحميات (اختبار شخصي. تحتوي نموذجياً على أغذية خاصة) |
| الحرمان الاجتماعي والاقتصادي                                 |
| ألم شاذ ناتج عن الطعام (خناق شاذ)                            |
| انخفاض الامتصاص  |
| عبور معدي معوي شاذ   |
| سوء هضم (التهاب البنكرياس، متلازمة المعى القصير)             |
| سوء امتصاص (الداء الزلاقي، داء كرون، التليف الكيسي)          |
| زيادة المتطلبات الحرورية                                     |
| داء مزمن (خبائة، COPD، إيدز، فرط نشاط الدرق)                 |
| الرضوض والحروق   |
| داء حاد (خمج)  |
| جراحة كبيرة  |
| سوء الاستقلاب  |
| مرض كبدى حاد أو مزمن   |

المرضى الذين لديهم مرضاً خاصاً لديهم معافاة سريعة وإقامة قصيرة في المشفى إذا ما استوفت المتطلبات الغذائية.

## طرق الدعم الغذائي

يجب أن يعطى الدعم بالطريق المعوي ما لم يوجد مضادات استقلاب (الشكل 1-60). معظم المرضى يتحملون التغذية المعوية. ومما يمنع

بسبب المعالجة أو الاكتئاب ولا يمتلك دعماً اجتماعياً كافياً لتزود التغذية. ويجب أن تقدم حلول سوء التغذية للسببب المختلفة.

## الدعم الغذائي

يجب اعتبار نقاط عديدة عند تزويد الدعم الغذائي المناسب. أولاً، إن اختيار المريض هاماً لأن بعض المرضى يستفيدون أكثر من الآخرين. وأكثر من ذلك. يمكن للدعم الغذائي أن يكون مكلفاً ومترافقاً مع تعقيدات خاصة إذا وصف حقناً. ثانياً، يجب الانتباه إلى وقت الدعم. وإنه لمن الأفضل أن نبدأ معالجة سوء التغذية عند المرضى في سياق الشدة، كالجراحة الكبيرة، من أن ننتظر لما بعد العمل الجراحي. ثالثاً، يجب أن يميز تركيب الدعم بانتباه خاص للموز المحدد الذي يمكن أن يتمثل عند المريض. رابعاً، وإن المدة المحتملة للعلاج يجب أن تحدد من البداية.

وإن أنماط المرضى الذين يمكن أن يستفيدوا من الدعم الغذائي مصنفة في الجدول 3-60. والمرضى الذين يبقون تغذية كافية مدة 7 أيام أو أكثر يجب دعمهم بدءاً من وقت دخولهم المشفى. وأخيراً، فإن



الشكل 1-60 : مخطط يوضح طريقة انتقاء الدعم الغذائي.

PN = تغذية وريدية. GI = السبيل المعدي المعوي



الجدول 60-3: استطبائات الدعم الغذائي المعوي (ENS) والدعم الغذائي الخلالي (PNS) لدى البالغين

| مدعومة بقوة بنتائج الدراسات                              | مدعومة بشكل متوسط بدراسات الأبحاث                               | منصوح بها من قبل نقاش الخبراء  |
|--|---|--|
| القصور التنفسي الحاد مع دعم تنفسي ميكانيكية (ENS أو PNS) | داء كبد كحولي حاد (ENS أو PNS)                                  | مرضى السرطان حسي التغذية بشدة والمصابين بالتهاب أمعاء كيميائي أو شعاعي محدد المدة (ENS أو PNS قصور كلوي مزمن) ENS أو PNS |
| الاشتداد الحاد لداء كروني (PNS)                          | قصور كلوي حاد (ENS أو PNS)                                      | قصور كلوي مرمس (ENS أو PNS)  |
| متلازمة الأمعاء القصيرة (ENS أو PNS)                     | دعم مرضى الإيدز (ENS أو PNS)                                    | التهاب المعككة الحاد والمديد > 7 أيام (ENS)  |
| سوء التغذية الشديد قبل الجراحة (ENS أو PNS)              | COPD شديد ولكنه ثابت والتليف الكبدي (ENS)                       | مرضى العناية المشددة وحالات المرض الخطير > 7 أيام (ENS أو PNS)   |
|  | داء كروني المزمن (ENS) التهاب الكولون الفرجي الحاد (ENS أو PNS) | خلل عصبي بالتغذية الشموية (ENS) قهجم عصبي مع انخفاض وزن 30٪ أو وزن حالي أقل أو يساوي 65٪ من المثالي (ENS أو PNS)         |
|  | لرصوص الكلية وروصوص الرأس (ENS)                                 | لدى أي مريض عند توقع وجود نقص تغذية شديد أكثر من 7 أيام (ENS أو PNS)   |
|  | الولوسير الحدية الشموية (PNS)                                   |  |

أو بفقر الصائم PEJ يكون ضرورياً. ويحتاج مرضى الداء المعوي الالتهابي الشديد أو الذين لديهم قصور أمعاء تالي لاحتشاء بانسداد الشريان المساريقي العلوي أو لأسباب أخرى غالباً إلى تغذية وريدية.

ويتم تزويد كل محاليل التغذية المحيطية بالحموض الأمينية أكثر من البروتين. وإن لبتران من الحموض الأمينية بتركيز 5% يكافئان 80غ من البروتينات، وتتوافر خلائط من الحموض الأمينية الخاصة لعدة أمراض من أجل التغذية الوريدية لكن لم تثبت بعد أفضليتها على خلائط الحموض الأمينية الأساسية وغير الأساسية المتوازنة. وتحتوي المحضرات الخاصة لأمراض الكلية على الحموض الأمينية الأساسية فقط للحد من الحمل الأزوتي. بينما تحتوي المحضرات الخاصة بقصور الكبد على الحموض الأمينية ذات السلسلة المتفرعة (فالين ولوزين وإيزولوزين) وتترافق الأمراض الكبدية المزمنة مع انخفاض عيار هذه الحموض الأمينية في البلازما.

وإن معظم الحريرات الموجودة في محضرات التغذية الوريدية من الدكستروز بتركيز تصل 25-30% عبر الفتحة المركزية. ويمكن استعمال مستحلبات الدسم لتغذية 20-40% من كل الحريرات ما لم يوجد مضاد استطبائ مثل التهاب البنكرياس أو قسطر الشحوم الثلاثية. وإن مستحلبات الدسم إسبوية التوتر أكثر من مفرطة التوتر وتزود الجسم بالحموض الدسمة الأساسية. ويمكن لمستحلبات الدسم أن تحد من خطورة ارتفاع السكر الشديد والتكس الشحمي الكبدي وفقر غاز الفحم بسبب زيادة إعطاء الدكستروز.

وتحتوي معظم محضرات التغذية المعوية المتوافرة تجارياً حوالى 1 كيلو كالوري إمل رغم وجود منتجات تحوي 1.5 كيلو كالوري إمل. ويتم الحصول على الحريرات عادة من بروتين الصويا ونشاء أو شراب الذرة والزيت النباتي. وبما أن الكثير من مائيات الفحم في هذه المستحضرات مركبة فإن حلوية هذه المركبات منخفضة نسبياً 500-300 ميلي أوسمول، ولن تسبب الحجوم المتوسطة إسهالاً ومعظم هذه المحضرات خالي من اللاكتوز والفولتين ويخلف القليل من الفضلات.

استعمال الأمعاء للتغذية: المخمصة المعوية وضمور الأمعاء وزيادة النفوذية غير المرغوبة للجراثيم. ويسمح الامتصاص عبر الأمعاء الدقيقة لمعظم الغذيات أن تصل إلى الدوران المعوي الكبدي وبالتالي تنخفض تموجات سكر وشحم الدم ويقوم الكبد باستخلاص الغذيات خلال المرور الأول وتتحرض الاستجابات الصماوية تجاه التغذية. وبالمقابل فإن التغذية الوريدية المركزية عبر الوريد تحت الفتحة أو الوداجي الباطن تختلط بمضاعفات آلية بسبب ادخال الفتحة عند 4-6% وتتضمن هذه المضاعفات الريح الصدرية والنزف الصدري وأذية الأوعية والاضغاث العضدية والقناة الصدرية. وتحدث المضاعفات الخمجية لدى حوالى 5% من المرضى الخاضعين لتغذية محيطية وتتضمن خمج القنية والمدخل وخراجات انتقالية والتهاب شغاف القلب الأيمن. ويكون ارتفاع السكر الشديد واضطرابات السوائل واضطراب التوازن الحامضي القلوي واضطراب الشوارد أكثر عند استخدام التغذية الوريدية ما لم توجه عناية كبيرة للتفاصيل.

وتستعمل التغذية الوريدية المحيطية PPN عبر وريد في الذراع أو اليد لإعطاء التغذية الجزئية أو الكاملة لمدة أقصاها أسبوعين. وبعدها يصبح الدخول إلى الوريد والتعامل معه صعباً. ولا يمكن أن تحتوي محاليل التغذية لـ PPN أكثر من 10% دكستروز وتستخدم الد5% نموذجياً (الجدول 60-4). وتؤدي المحاليل مرتفعة الحلوية إلى التهاب الوريد الخثري المؤلم. لذلك هنالك حاجة لحجوم كبيرة نسبياً من PPN لإعطاء عدد متوسط من الحريرات، ويجب أن يكون المريض قادراً على تحمل هذه الحجوم.

وفي كثير من الأحيان يكون لدى السريريين خيارات محددة في انتقاء طريق الإعطاء. والتغذية عن طريق الأنبوب الأنفي المعدي لا يمكن أن يكون عملياً أبداً كخطة معالجة تستمر 4-6 أسابيع حتى عند تطبيق أبوب صغير القطر 6-12 فرنسي من السيليكون أو البولي يوريثان. ولذلك فإن ادخال منظار داخلي عبر الجلد بفقر المعدة PEG يورثان، ولذلك فإن ادخال منظار داخلي عبر الجلد بفقر المعدة PEG

الجدول 60-4: المحتويات الغذائية النموذجية لمحاليل التغذية الخلالية المحيطية PPN والمركزية CPN

| المكون الغذائي                   | CPN و PPN                  | CPN                        | PPN               |
|----------------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------|
| حريرات غير بروتينية              | 4.5 ميلي مكافئ             | 1 كيلو كالوري مل           | 0.5 كيلو كالوري / |
| الدكسترون                        | 31 ميلي مكافئ              | 20% (680 كيلو كالوري/التر) | 5%                |
| الدهم                            | 4.5 ميلي مكافئ             | 3% (272 كيلو كالوري/التر)  | 3.8%              |
| الشوارد/التر                     | 5 ميلي مكافئ               |                            |                   |
| الشرجبات                         | 35 ميلي مكافئ              |                            |                   |
| الصاديوم                         | 12.5 ميلي مكافئ            |                            |                   |
| البوتاسيوم                       | 29.5 ميلي مكافئ            |                            |                   |
| الكالسيوم                        |                            |                            |                   |
| المغنيزيوم                       |                            |                            |                   |
| النشربيات                        |                            |                            |                   |
| الكالسيوم                        |                            |                            |                   |
| الفوسفات                         |                            |                            |                   |
| الأسيتات                         |                            |                            |                   |
| العناصر الزهيدة/اليوم            |                            |                            |                   |
| الزنك                            | 2.5 ملغ                    |                            |                   |
| النحاس                           | 1 ملغ                      |                            |                   |
| المغنيز                          | 0.25 ملغ                   |                            |                   |
| الكروم                           | 0.01 ملغ                   |                            |                   |
| الفيتامينات المتعددة/اليوم       | حمض A.D.E.B1.B2، البيوتين، |                            |                   |
| البيانتونين، النياسين، B6, C, K. | قارورة واحدة               |                            |                   |

المرضى الذين يستخدمون HPN مصابين بالسرطان. وتقارب الكلفة السنوية للمعالجة ب HPN 55 ألف دولار تقريباً للشخص الواحد. بينما تقارب الكلفة السنوية للمعالجة بال HETF 10 آلاف دولار. ولقد استعمل دعم التغذية المنزلي في داء كرون لمدة 20 سنة وحسن ذلك البقاء بشكل عام. وما يزال استعمال دعم التغذية المنزلي لإطالة الحياة لأسابيع أو أشهر في حالات المرض النهائي والشيخوخة المتأخرة موضع جدل ونقاش. وبغض النظر عن الكلفة يجب معرفة فيما إذا كان الدعم الغذائي في هذه الحالات يطيل الحياة فعلاً أم أنه يطيل عملية الموت.

### الفيتامينات والمعادن

تحتوي المحاليل المعوية التجارية على الفيتامينات والشوارد والمعادن الزهيدة بكميات كافية تؤمن الحاجة الغذائية إذا أعطيت بمعدل 2-3 لتر/اليوم. ومعظمها يحوي على أقل من 2 غ صوديوم وهذا مقبول في حالات تحديد الملح.

وتحتوي المحاليل الوريدية روتينياً على شوارد قابلة للانحلال في الماء وخليط من الفيتامينات بالإضافة إلى كميات عيارية من المعادن الزهيدة والاستثناء الملحوظ هو الفيتامين B12 والذي يجب أن يعطى بالعضل كل شهر خلال التغذية الوريدية طويلة الأمد. وكذلك السيلينيوم والموليبدنيوم اللذين يصبحان منخفضين في الجسم بعد عدة أشهر.

وعالماً ما ينصح فريق الدعم الغذائي في المشفى بإعطاء خليط عياري من الشوارد كالذي في الجدول (4-60) ولكن يجب على الأطباء مراقبة المريض بدقة وإعطاء تراكيز مختلفة عندما يستطع ذلك.

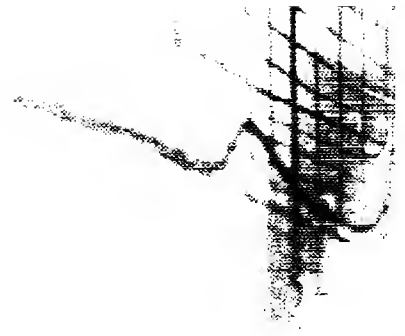
### دعم التغذية المنزلي

يتلقى أكثر من 300000 أمريكي تغذية بالأنبوب المعوي المنزلي (HETF). ومن الاستطبابات الرئيسية لاستعماله الخباثات 40% من المرضى واضطرابات البلع العصبية 30%. وقد ازدادت الحاجة له بسبب سهولة وضع أنبوب تنعيم المعدة تنظيرياً.

ويتلقى 50 ألف أمريكي على الأقل التغذية الوريدية المنزلية HPN. وهذا العدد يتجاوز الانتشار السنوي في بقية العالم. ومن الاستطبابات المقبولة عادة: داء كرون ونقص تروية الأمعاء والنواسير واضطرابات الحركة المعوية المعوية. وفي الولايات المتحدة يكون حوالي 40% من

### أفاق مستقبلية

- يجب على الأطباء ومزودي الرعاية الصحية الآخرين أن يحسنوا تدريجياً ثقافة غير المتخرجين والمتخرجين وفوق المتخرجين حول التغذية وسوء التغذية وأضرارها على الرعاية الصحية والدعم الغذائي.
- يجب أن يميز الأشخاص ذوي التغذية المضطربة مع تغذية خاصة أو سوء تغذية عام مبكراً ويرشحون من أجل العلاج.
- سوف يظهر التحليل الاقتصادي أن الانتباه للاحتياجات الغذائية ستقتد تكاليف الرعاية الصحية في كلا الشوطين القصير والطويل.
- سوف يزداد عدد المرضى الخاضعين للتغذية المعوية المنزلية بسرعة



### فيزيولوجيا البروتين الشحمي المصوري

تتضمن الحمية الأمريكية النموذجية 50-120 غ من الدسم (TG) بشكل رئيسي) يومياً ويمثل هذا 40% من الدخل الحروري وإنه أكثر من ضروري أو مرغوب به للغالبية الغالبة من الناس. وتشتمل الحمية الغريبة على حوالي 400-500 مغ من الكوليستيرول يومياً والتي تقدر بـ 50% أو أكثر من النموذجي.

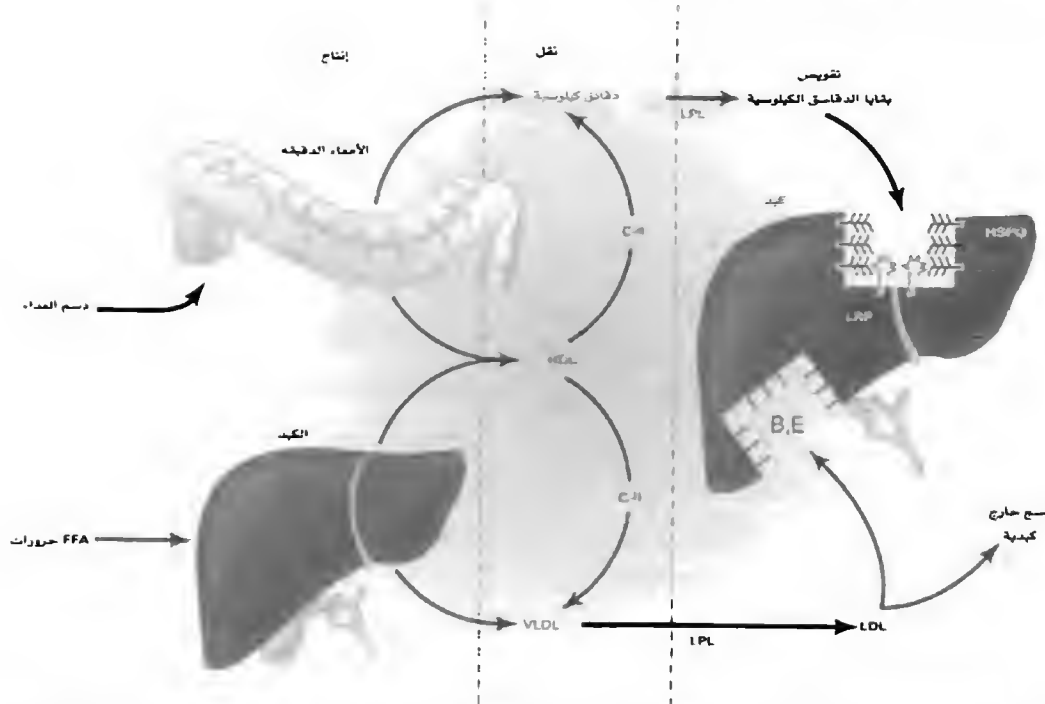
وتتحلمه TG الحميات بالليباز البنكرياسي ثم تمتص من قبل خلايا المخاطية المعوية ثم تفرز في الأوعية للمفاوية المساريقية على شكل دقائق كيلوسية (شكل 1-61). ويحول الكبد الـ FFA، الفائض عندما يكون هنالك حريرات اضافية في الحمية، إلى TG ويفرز 10-30 غ من الـ VLDL TG اضافي إلى البلازما يومياً. ويكتسب كل من الـ VLDL والدقائق الكيلوسية صميم البروتين الشحمي C-2 (apo C-2) من الـ HDL البلازمي. وإن الـ apo C-2 هو تميم أنزيمي حيوي لأنزيم LPL الذي يتوضع على البطانة الشعرية للنسيج العضلي والشحمي. وبعد الحلمة يتحول الفائض من الدسم الفوسفورية والكوليستيرول وصميم البروتين إلى HDL وتزداد كتلة الـ HDL. وتتم تصفية البقية الباقية من حلمة الدقائق الكيلوسية والـ TG بسرعة من الدم بوساطة الكبد وهي في الحالة الطبيعية لا تتراكم في المصورة. ويتوسط هذه العملية apoE على سطح الدقائق الكيلوسية والذي يرتبط إلى بروتين غليكانات سلفات الهيبارين والمسؤولة عن التصفية السريعة لبقية الباقية من الدقائق الكيلوسية من المجرى الدموي. وبعد ذلك يرتبط apoE الموجود على سطح الدقائق الكيلوسية بشكل نوعي مع البروتين التابع لمستقبل الـ LDL والـ LRP والمتواجد على غشاء الخلية الكبدية ويتم إدخاله ضمنها (الشكل 1-61).

وتتم إزالة بعض بقايا الـ VLDL 30-50% أيضاً وبشكل مباشر بوساطة الكبد وتتحول البقية إلى IDL وإن الـ IDL ذو عمر قصير بطبيعته ويتأثر أنزيمات الليباز يتحول إلى المركب المنقوض النهائي للـ VLDL وهو الـ LDL (شكل 1-61) وبالمقارنة مع الـ VLDL الذي يبقى 20 دقيقة في البلازما فإن LDL يبقى جائلاً في الدوران 2-4 أيام معتمداً على مستقبلات الـ LDL المتاحة. وعلى الرغم من أن الـ LDL يشكل طبيعياً 70 من الكوليستيرول المصوري الكلي وتكون لجزيئات صغيرة أكثر ما تكون فضلات استقلابية. وتجري معظم عملية الإزالة للـ LDL من المصورة عندما يرتبط apoB الموجود على سطح LDL مع مستقبل LDL على غشاء العديد من الأنسجة خاصة الكبد. ويزال حوالي 75% من الـ LDL عن طريق مستقبل الـ LDL

يشير مصطلح دسم إلى مواد يمكن أن تحل في مذيبات غير قطبية، والأنواع الرئيسية في الخلية البشرية تشمل الحموض الدسمة والدسم الفوسفوري والسفينغولية والدسم الفوسفاتية والفيتامينات المنحلة (A.D.E.K) والستيرول. وإن كل الدسم ذات الوظائف العملية لجسم الانسان يمكن أن تتصنع داخلياً. عدا بعض الفيتامينات والحموض الدسمة غير المشبعة طويلة السلسلة. وتنتج الأخطاء الهامة للاستقلاب عن خلل في التركيب خاصة عند تقويض الجزيئات الكبيرة. ويتم تدرك جميع الأنماط من الدسم. ويتعطم معظمها إلى أجزاء بسيطة تخدم كطلائع أو وقود أو كليهما. وإن كلا الصنفين من الدسم والمناقشين في هذا الفصل، الفليسيريدات الثلاثية TG والكوليستيرول، يتركان ويتعطمان. ولها قبل كل شيء خصوصية سريرية لأنها تلعب دوراً أساسياً في الآلية الإراضية للتصلب العصيدي.

وتتركب الفليسيريدات الثلاثية من ثلاث سلاسل من الحموض الدسمة الحرة FFA وترتبط مع الفليسيرول برابط استيري. ويمكن أيضاً لـ FFA أن تتأستر مع الكوليستيرول لتشكل البروتين الشحمي منخفض الكثافة بشدة VLDL وهي عضو أساسي للغشاء الدسم. وتؤكسد كمخزن للطاقة وخاصة في حالة الصيام أو التمارين أو الحمية عالية الدسم. وإن أكسدة الـ FFA في المتقدرات تنتج الأسيوتأسيات المفضلة عن الفلوكوز في القلب والكبد والكلية كمصدر للطاقة. وخلال التمارين في الحيوانات يتزود 60% أو أكثر من العضلات الهيكلية بالطاقة من الـ FFA. وإن الكوليستيرول والـ TG غير منحل في الماء وتقل في تيار الدم وتدخل الخلايا وتخرج منها مرتبطة مع الدسم الفوسفورية وطليلة الدسم البروتينية في جزيئات الدسم البروتينية وإن اسم هذه الجزيئات يعتمد على مدى انتشارها بعيداً عن منحدر الكثافة (الجدول 1-61). وهنالك عشرة من طليلة الدسم البروتينية مميزة بشكل جيد ومرتبة أبجدياً ومرمزة بجينات موزعة ضمن المجين وتجتمع على سطح العديد من الدسم الفوسفورية وتشكل طليلة الدسم الفوسفورية مذيلة الدسم الفوسفورية والمميزة بمستقبلات الغشاء الخلوي وتخدم كطليلة أنزيم.

وإن الاهتمام الأكثر بالدسم البروتينية والـ TG ناجم عن علاقتها الإراضية بالتصلب العصيدي. وإذا ما كان تركيز هذه اللبيدات في البلازما إيجابياً فإن ذلك يترافق مع حدوث التصلب العصيدي ومن اختلاطاتها الـ TG والـ LDL والـ IDL والجزيئات الباقية Lpa. وإن زيادة تركيز الـ HDL يتناسب عكساً مع زيادة خطر الداء القلبي الوعائي.



الشكل 59-1: الاستقلاب الطبيعي للبروتين الشحمي المصوري (انظر إلى النص من أجل التفاصيل) BF = مستقبل غشائي للبروتينات الشحمية ويحتوي على APOB و APOE مشابه لمستقبل LDL - C-II تميم البروتين الشحمي C-II. FFA حموض دسمة حرة HSPG = بروتين غليكان سلفات الهيبارين IDL = بروتين شحمي متوسط الكثافة LDL = بروتين شحمي منخفض الكثافة LRR = البروتين المرتبط بمستقبل LDL, LPL = بروتين شحمي لبياز VLDL = بروتين شحمي منخفض الكثافة بشرة.

مبدئياً إلى سطح HDL حيث يصبح ركيزة للأنزيم المصوري ليستين. كولستيرول أستيل ترانس فيراز LCAT والذي ينقل الحموض الدسمة من الفوسفاتيديل كولين إلى موقع مجموعة الهيدروكسيل 3 في الكولستيرول. وهذا ينتج استيرات الكولستيرول التي تنتقل من سطح HDL المحب للماء إلى نواة HDL الكاره للماء. عندها يصبح سطح الـ HDL حراً لكي يتوافق مع المزيد من الكولستيرول في نواة الـ HDL وتنقل بواسطة بروتينات مصورية وتصبح المصدر الأكبر لاستيرات الكولستيرول الموجودة في الدقائق الكيلوسية و VLDL و LDL. إن الفائدة من تعريف صمائم البروتينات الشحمية لتتعارض مع صفوف الدسم البروتينية. في الممارسة السريرية غير محددة تماماً. وتقترح الدراسات الحديثة أن نسبة apoB-100 إلى apoA-1 تشكل الدليل الأفضل للتنبؤ بخطر الداء القلبي الوعائي من نسبة كولستيرول الـ HDL على كولستيرول الـ LDL والتي استخدمت لسنوات من قبل الأطباء والمخابر السريرية.

### تقييم تراكيز

#### بروتين المحلل الشحمي

يجب قياس تركيز الدسم المصوري الانتخابي بعد صيام ليلة ويفضل 14 ساعة. وإن أغلب المخابر السريرية تركز على المجموعات الكبيرة. وتقيس مباشرة مركبات تحوي TG والكولستيرول الكلي (C) و HDL-C وإذا ما كانت تراكيز الـ TG أقل من 400 مع/دل فيمكن أن يحسب الـ VLDL-C بتقسيم تراكيز الـ TG على 5 وهكذا تحسب تراكيز الـ LDL-C كالتالي:

| الجدول 61-1 خصائص البروتينات الشحمية |                |                                |                         |
|--------------------------------------|----------------|--------------------------------|-------------------------|
| صنف البروتين الشحمي                  | النشا          | مجموعات صميم البروتين الرئيسية | الدسم الرئيسي           |
| الدقائق الكيلوسية                    | الأمعاء        | E.CB-48                        | ثلاثية الغليسيريد       |
| VLDL                                 | الكبد          | I.CB-100                       | ثلاثية الغليسيريد       |
| IDL                                  | تقويض VLDL     | F <sub>2</sub> B-100           | الكبدني                 |
| LDL                                  | تقويض IDL      | B-100                          | TG واستيرات الكولستيرول |
| LPA                                  | الكبد          | B-100(A)                       | استيرات الكولستيرول     |
| IDL                                  | الكبد والأمعاء | E.A1-A2                        | استيرات الكولستيرول     |

وتقريباً ثلثا هذه الكمية تزال عن طريق الكبد. يفرض البروتين الشحمي LPA من الكبد ويشكل 10% أو أقل من كامل البروتين الشحمي المصوري، ويشغل أحياناً مشابهة لمولد البلاسمين و يترافق مع خطر الأذية الوعائية. ويخلق التباين المورثي بين الناس 100 تركيز مختلف وهذه المستويات تكون أقل تأثيراً بالحمية والعادات ومعظم الأدوية الخافضة للدسم.

ويفرض الـ HDL إلى المصورة من قبل الأمعاء والكبد. و يترافق مع الكولستيرول والدسم الفوسفورية عندما يتم نقلها خارج الخلية بواسطة الناقل المرتبط مع TPA ويمتص الكولستيرول بشكل أساسي

الجدول 61-2: مقارنة المستويات المرتفعة من الـ LDL-C عند البالغين

| فئة الخطر                   | هدف الـ LDL مع / دى | المستوى الأول لـ LDL-C مع / دى | المستوى الأولى للمعالجة الدوائية |
|-----------------------------|---------------------|--------------------------------|----------------------------------|
| 1. RF                       | 160                 | 160 >                          | 190                              |
| 2. RF 10 سنوات الخطر 10-15% | 130                 | 130 >                          | 160                              |
| 3. RF 10 سنوات الخطر 15-20% | 130                 | 130 >                          | 130                              |
| CAD أو خطر قصاص CAD         | 100                 | 100 >                          | 130                              |

توصيات لوجبة معالجة البالغين. برنامج التعليم القومي للكوليستيرول 2001 يتضمن عوامل الخطورة للداء القلبي الإكليلي HDL < 40 مجم/دلى أكبر من 40 سنة وأنى أكبر من 45 سنة أو في سن اليأس دون اعاصه للأستروجين قصة عائلية لـ CHD قبل 55 سنة والذخني وفرط البوتر الشرياني والداء السكري و-C-HDL أقل من 35 مع / دى وإن عامل الخطورة يفسط من الحصار في حال دى HDL أكبر أو يساوي 60 مع / دى وإن خطر غير سموت لـ CAD السريري قد جمعت من قبل معادلة دراسة في قدامنها. بشكل مساو لخطر الـ CAD داء السكري الذي يتطلب علاج

الداء الشرياني الإكليلي RF عامل لخطر T&C غيرات بقيا حياة العلاجية

## الدسم والداء الوعائي

$$\text{LDL-C} = \text{الكوليستيرول الكلي} - (\text{HDL-C} + \text{VLDL-C})$$

$$= \text{الكوليستيرول الكلي} - (\text{HDL-C} + \text{TG}/5)$$

لقد بينت دراسات تدخلية في التسعينات أن انخفاض الكوليستيرول في الوجبات والأدوية والجراحة تنقص خطورة تطور أو استمرار الـ CHD. وعموماً، فإن سقوط 1% في الـ LDL-C يرافقه انخفاض حوالي 2% من المرض كنقطة نهائية. ولقد بينت دراسات تدخلية أن جدار الوعاء يبدي انحساراً صغيراً ولكن واضحاً من منطقة التصلب العصيدي. وإن العلاج بالسستاتينات قد خفض مستويات الـ LDL-C حوالي 35% وسطياً وانخفضت نسبة الوفيات عند الرجال بالـ CHD حوالي 30%. ولقد استفاد طيف واسع من تعداد المرضى، ويشمل ذلك النساء والمسنين، من السستاتينات في كلا الدائنين القلبيين الأولي والثانوي في تجارب تدخلية (الجدول 61-3). وإن هذه النتائج المؤثرة مع ذلك، كوقاية ثانوية، سيئة جداً لخفض الخطورة قبل أن يظهر الدليل السريري للداء الشرياني الساد.

ولا يزال هنالك مناقشة كبيرة حول الثمن الفعلي لإنتاج التعداد العام لاضطرابات الدسم وعلاج المرضى دون داء إكليلي والذين يملكون ارتفاعاً في الكوليستيرول. وبناءً على علاقة المجال المثبتة من قبل البرنامج التثقيفي القومي للكوليستيرول NCEP فإن 27% من الأمريكيين البالغين سيصنفون على أنهم يملكون (كوليستيرول مرتفع

ويواجه أطباء الرعاية الأولية قضية إلى أين تتج شذوذات الدسم البروتينية ومتى تتحلل مبدئياً. ويجب قياس مستويات الكوليستيرول عند الأطفال ذوو أبوين مصابين بشذوذات في الدسم البروتينية أو الداء القلبي الإكليلي CHD أو السكتة الدماغية أو داء الشرايين المحيطية والتي تتطور قبل الـ 55 سنة. وإن المسح الروتيني عند أطفال آخرين غير منصوص به، ويجب أن تحدد مستويات الكوليستيرول الكلي في المصل والـ HDL عند كل بالغ خلال الـ 20 سنة، وليس هنالك ضرورة لإعادة اختبار قيمة الكوليستيرول الكلي الأقل من 200 مع/دلى في أي وقت وإن مستويات أعلى من 200 مع /دلى يجب أن تقود إلى قياس الكوليستيرول الكلي والـ TG والـ HDL بعد صيام لمدة 14 ساعة. وإن اختصاراً مشابهاً يظهر عند البالغين المصابين بالداء الوعائي بالدرجة الأولى أو اضطراب في الدسم. وإن مستويات الـ HDL-C الأقل من 35 مع/دلى عند الرجال والأقل من 45 مع/دلى عند النساء مهمة لأنها تزيد خطر الداء الشرياني الساد. وإذا ما كانت مستويات الـ TG أكثر من 500 مع/دلى يجب أن تؤخذ معالجة خاصة لفرط الفليسريدات الثلاثية. وإن المستويات العالية من الكوليستيرول الكلي المقدرة بشكل شائع بـ 600-2000 مع / دلى تكون عادة نتيجة زيادة في الدقائق الكيلوسية والـ VLDL ولذلك لا يمكن تفسير المستويات المرتفعة من الكوليستيرول بدون معرفة مستويات الـ TG.

وإن استراتيجية المداواة المعتمدة على الـ LDL مبنية في الجدول 2-61. لاحظ أن المعالجة تتطلب مرافقة كلية لمعالجة عوامل الخطورة عند المريض للتصلب العصيدي. (انظر الفصل 9).

يعتقد أن المستويات العالية من الـ HDL تمنع وقاية من الـ HDL لا تتطلب معالجة. وإن المستويات المنخفضة للـ HDL هي واحدة من عناصر متلازمة الاستقلاب والتي تتضمن أيضاً فرط التوتر الشرياني والبدانة الشاذة عدم تحمل الجلوكوز. وتشير الدلائل المستمرة على أن المستويات المنخفضة من الـ HDL-C تدل على تعديل مستمر أولي للعوامل الأخرى يشمل الارتفاع المتوسط للـ LDL (100-130 مع/دلى).

الجدول 61-3: عدد السكان الذين انخفضت عندهم العلاج بالسستاتينات

### الحوادث الإكليلية

|   |
|---|
| الرجال متوسطي العمر بفرط الـ TG دون CHD معروف                 |
| الرجال متوسطي العمر مع مستويات كوليستيرول متوسطة وبحث المستوي |
| للـ HDL ودون CHD معروف  |
| الرجال متوسطي العمر بفرط الـ TG والنساء مع CHD معروف          |
| الرجال والنساء السكريين مع CHD                                |
| الرجال المسنين (60 سنة مع CHD                                 |
| الرجال والنساء مع مجازة قلبية                                 |

(والهـ 30% الآخرين ك) ارتفاع حدي). بالإضافة إلى ذلك فإن نصف النساء بعد سن اليأس تقريباً لديهن مستويات الكوليستيرول الكلي والـ C - LDL 240 ملغ/دل و160 ملغ/دل على التوالي، وإن تخمين 100000 شخص سليم بشكل واضح يستدعي علاجاً سنوياً لحماية 70 حالة وفاة سببها الداء القلبي.

ومع ذلك، يوجد موافقة عامة على أن الأكل الذي يحوي كمية أقل من الدسم المشبعة والكوليستيرول وتطبيق الحمية والتمارين لإنقاص الوزن تحسن صحة أغلب الناس. وتقتصر معلومات تمهيدية انخفاضاً هاماً في مستويات الكوليستيرول خلال التسمينات ولقد انخفضت معدلات الداء الوعائي منذ بدايات السبعينات. وإن هذه الجهود وغيرها من الجهود الصحية العامة (مثلاً: وقف التدخين والوعي لضغط الدم) لها أثر أكثر من التداخلات السريرية المميزة. وعلى أية حال يمكن أن نصل إلى الوقت الذي نقلل به العائدات من جهود الكثافة السكانية.. وإن تدبير المرضى يعتمد على عوامل الخطورة الخاصة بهم والمتضمنة مستويات الـ TG, LDL, HDL, Lp(a) وإن أهمية ذلك ستزداد في العقد الأخير.

## المبادئ العامة في تدبير اضطرابات الدسم

إن معالجة اضطرابات الدسم تتطلب مقاربة جهازية (الجدول 61-4). وعلى العموم، يجب أن يوثق الشذوذ مرتين قبل أخذ العلاج. ويكون نصف الأشخاص المتأثرين تقريباً حساسين للحمية (يحصلون على انخفاض >10% للـ TG أو L أو LDL-C ويمكن وصف شدة الحساسية بشكل عدواني (مثلاً: تطبيق حمية السملك. الخضار لمدة 2-3 أسابيع) الجدول 61-5 أو بشكل تدريجي (مثلاً: تطبيق حمية الـ NCEP درجة 1 أو تثنين وإذا كان ضرورياً تطبيق الحمية درجة 2).

الجدول 59-3: الخطوط العريضة لعلاج فرط البروتينات الشحمية

أولاً

- توثيق الاضطراب مرتين بعد صيام 14 ساعة خلال الحمية الأمريكية النموذجية. ويصنف بشكل مؤقت كمشكلة بالكوليستيرول أو الـ TG
- فحص الكوليستيرول الكلي و TG و HDL.
- تقييم إمكانية التحكم بتعديل الحمية (مثلاً: حمية السملك والخضار) لثلاثة أسابيع ثم تعيد الفحص بعد أسبوعين ثم بعد ثلاثة أسابيع.
- يعود إلى الحمية التقليدية المنخفضة الشحم (التي تتضمن 30% من الشحم وتنبأ متساوية بين الشحوم عديدة عدم الإشباع ووحيدة عدم الإشباع والمشبعة) لمدة 4 أسابيع ثم تعيد الفحص.
- في حال لم نصل إلى النقيم المرجوة نضيف دواءً مخفضاً للشحوم أو دعماً غذائياً وتعيد الفحص بعد 4 أسابيع من كل تغير في النظام.
- التقييمات:
- يحافظ المريض على تسجيل الشحوم على لوحة متابعة ويكون لديه إمكانية سريعة للوصول إلى نتائج للاختبار.
- التكرار الأدبي لمتابعة نتائج التجربة هو كل 6-4 أشهر.

الجدول 59-3: حمية السملك والخضار

الأطعمة والأشربة المسموح بها:

طعام بحري يتضمن السمك والبطلينوس والمحار والقرنفس والسكالوب وجراد البحر (باعتدال).

الخمر

معكرونة (بالزيت النباتي وصلصة البندورة وصلصة البطانيوس حسب الرغبة)

بطاطا (بالسمن النباتي)

الرز

الحضار (كلها)

المواكه (عدا الأفوكادو) وخضير أخواكه

الزيت النباتي والسمن النباتي والمايونيز

زبدة الفول السوداني

المكسرات (عدا جوز الهند والمكاداميا)

الحبوب (عدا الحبوب ذات الطبيعة الحبيبية)

الحلوى منخفضة الدسم (خبز فطير و Ry Krisp ورقائق الحبوب المحمص)

كمكة طعام الملائكة (قليلة النمل)

حليب خالي الدسم (ليس 2%)

القهوة والشاي والحبوب

الكحول

الشراب غير الحليبي (الغنية بالقهوة و poly-rich و poly-perx)

الأطعمة الممنوعة

اللحم (متضمنة اللحم الأحمر)

السلع المعلبة (متضمنة الحلوى وشرائح البطاطا)

السلع المحمصة (متضمنة البيض والبريد والجبن)

المصاع

ممنوعة

«لوجات السريعة

ممنوعة

ثم يعاد فحص المريض لمرة والأفضل مرتين خلال خضوعه لهذه الحمية. وتعطي النتائج نقطة مرجعية لكل حمية مستقبلية والتدخل الدوائي. وإذا ما أنقصت الحمية الكوليستيرول والـ LDL إلى القيم الهدفية (انظر الجدول 61-2) أو قيمة الـ TG إلى أقل من 120 مع أدل. فيمكن أن يعطى ذلك مجاًلاً واسعاً أكثر للتحكم بقائمة الطعام. وفي حال لم يتم التوصل إلى القيم المطلوبة فعدها يؤخذ العلاج الدوائي بعين الاعتبار (الجدول 61-6) وتكون المطاوعة أحسن ما يمكن عندما يصنع المرضى لائحة بمستويات الشحوم لديهم ويكونون جاهزين للتعامل مع نتائج الفحوص ويخضعون لفحوص متابعة كل 3-4 أشهر. ويجب تقييم تأثيرات الدواء بفترة لا تتجاوز 1-2 شهر وفعالية كل دواء بشكل عام قبل التوصية بالمشاركات.

## علاج فرط TG الدم

### الحمية

إنقاص استهلاك الدسم هو العلاج الوحيد للمرضى الذين لديهم عوز البروتين الشحمي ليباز أو التميم. C2 ويتم الاقتصار على مدخول يومي للدسم يقدر ب 25 غ بوساطة تحديد جميع الأطعمة الغنية بالدسم ومن ضمنها تلك المصنوعة من زيوت الخضار. وإن البالغين الذين لديهم فرط شديد بالـ TG ولديهم مستويات تفوق 1000 مع/دل يجب أن يتبعوا أيضاً حمية قليلة الدسم وقليلة الكحول والوصول إلى

الجدول 61-6: أنوية فرط شحوم الدم

| الصف الدوائي   | الألية  | التأثيرات الجانبية  |
|--|---|---|
| <b>مشاكل LDL-C</b>   |   |   |
| الراتنجيات (كوليستيرامين، كولستيبول، كوليستيولام)                                | طرح الحموض الصفراوية ويعرض زيادة تنظيم مستقبلات LDL                     | امساك وعدم ارتياح بطني  |
| الفيبيرات (جمفيبروزيل، فينوفيبيرات)  | يثبط إنتاج VLDL الكبدية ويزيد من استقلاب VLDL                           | حصىات صفراوية وغثيان  |
| النياسين   | غير واضحة يثبط تحرر FFA من الخلايا الشحمية ويزيد من اصطناع LDL، VLDL    | هبات ساخنة وحكة ويزيد من اختبارات الوظيفة الكبدية                     |
| الستاتينات (أتورفاستاتين، سيريفاستاتين، وفلوفاستاتين، برافاستاتين، وسيمفاستاتين) | يثبط التصنيع الحيوي للكوليستيرول ويعرض على زيادة تنظيم مستقبلات LDL     | يزيد من اختبارات الوظيفة الكبدية ويزيد من CPK وألم عضلي والتهاب عضلي. |
| <b>مشاكل TG</b>  |   |   |
| الفيبيرات (كلوفيبيرات وجيمفيبيرات وفينوفيبيرات)                                  | يحفز فعالية البروتين الشحمي ليباز يثبط تحرر FFA يثبط إنتاج VLDL الكبدية | كما في الأعلى كما في الأعلى أصفر                                      |

عالية من TG 1000-10000 مع أدل وعندما يكون السبب المبدئي لفرط TG هو الدقائق الكيلوسية وتكون مستويات الكوليستيرول مرتفعة بشكل معتدل 250-500 مع أدل فإن الفيبيرات تكون أقل فعالية من تقييد الدسم. ويمكن أن يكون النياسين فعالاً في مرضى ارتفاع TG معتدل 500-1000 مع أدل ويضيف تأثيرات مفيدة ل HDL. LDL وتكون جرعة البدء 100 مع يومياً ثلاث مرات بعد الطعام ثم تزداد ببطء لتصل إلى 1.5-4.5 غ/يوم. ويجب أن يكون المريض والطبيب على دراية بقدرة النياسين على إحداث سمية كبدية (خاصة الشكل طويل الأمد) وفرط حمض البول في الدم وفرط سكر الدم والهبات الساخنة وتزول الأخيرة بعد أسابيع من العلاج ويمكن أن تصبح مخيفة إذا ما تم أخذ الأسبرين قبل 30 دقيقة من النياسين وإن زيت السمك (بسبب w3 الحمض الدسم) ينقص إنتاج VLDL الكبدية وهي شائعة ولكنها لا تزال قيد التجربة لمعالجة فرط TG وإن الجرعة المؤثرة الصغرى 12-16 غ/اليوم مقسمة على جرعات وتنقص مستويات TG عادة 40% في فرط TG المعتدل 500-1500 مع أدل.

ويمكن للفيبيرات وزيت السمك أن يزيد من مستويات LDL بينما تنقص مستويات VLDL والكوليستيرول وأحياناً. قد ترتفع مستويات LDL فوق 160 مع أدل ( انظر الجدول 61-2) ويجب أن يوازن هذا التأثير الغير مرغوب به مع الهدف الكامن.

## علاج فرط كوليستيرول الدم

### الحمية

إن تحديد الدسم المشبعة في الحمية رئيسي في انخفاض الكوليستيرول و TG كليهما. وغالباً ما تستخدم مانيات الفحم بدلاً من الدسم المشبعة ولكن زيادتها تؤدي إلى ارتفاع TG وخفض HDL وتعتبر الدسم وحيدة عدم الإشباع بدلاً أفضل للدسم المشبعة ويؤدي تقييد الكوليستيرول إلى انخفاض إضافي قليل في LDL وعملياً، يلجأ إلى حمية سمك خضار

الوزن المثالي للجسم والتمارين المنظمة لخفض مستويات TG إلى أقل من 500 مل/دل وإن الأشخاص ذوي ال TG المنخفض يستفيدون من الحمية القريبة من حمية سمك خضراوات (انظر الجدول 61-5) وإن هذه الحمية الصارمة تخفض مستويات الكوليستيرول نموذجياً 15-20% ومستويات TG 30-40% في فرط ال TG. وإن الهدف الكبير الثاني من الحمية هو خفض محتويات الجسم الدسمة وإن أغلب TG تبدي تحسناً ملحوظاً عند خفض الوزن بنشاط وتتحقق درجة كافية بعد نقص الوزن. وأخيراً، يجب حصر تناول الكحول إلى وجبة أو اثنتين أسبوعياً. أحياناً يصحح هذا المشكلة لوحده و إذا كانت مستويات TG 300 مع أدل أو أقل لا تدعم بالحمية ونقص الوزن والبرامج الرياضية ثم تأتي المعالجة الدوائية.

### التمرين

تنخفض مستويات ال TG بعد حتى جلسة رياضية واحدة. وكذلك أظهر التمرين قدرته على زيادة فعالية البروتين الشحمي ليباز ولقد تم ذكر فعالية تمارين الإيروبيك المنظمة في المرضى الذين لديهم فرط TG متوسط إلى خفيف بوضوح وبشكل متكرر وهذه التمارين لديها إمكانية كبيرة لتسهيل خسارة الوزن ويجب أن يكون هدف البرنامج 45 دقيقة من التمرين تحت الأعظمي ولخمسة أيام في الأسبوع ويجب أن يتم توضيح نمط التمرين ومدته وشده من قبل أخصائي الصحة لتسهيل المطاوعة..

### الأدوية

يحسن صنف الفيبيرات (انظر الجدول 61-60) إنتاج طليعة A1 والبروتين الشحمي ليباز من خلال peroxisome مستقبلات a النشطة المشبعة ويعرض أكسدة ال FFA في peroxisome. وتؤثر الفيبيرات والجيمفيبيرات في مرضى اضطراب شحوم الدم بيتا وفي الآخرين ذوي مستويات VLDL عالية والتي تكشف بوجود مستويات عالية من الكوليستيرول الكلي 500-1000 مع أدل بالإضافة إلى مستويات

(انظر الجدول 61-3). ويقترح دليل النمو الجسدي على أنه يجب البدء باستعمال الستاتين فوراً بعد احتشاء العضلة القلبية وإهمال الدسم الجانبية للبالاسما. وتعتبر الستاتينات مناسبة لمرضى فرط الكوليستيرول عند أي عمر والذين لديهم أساس للـ CHD وللبالغين الآخرين الذين لديهم ارتفاع شديد في الكوليستيرول (مستويات LDL > 190 مع/دل) وإن الستاتين غالي ولكنه جيد التحمل ويعطي استجابة ممتازة. ويمكن أن يسبب الستاتين لوحده أو عند مشاركته خصوصاً مع النياسين والفيبرات والسيكلوسبورين التهاباً عضلياً أو حتى انحلال في العضلات المخططة. وإن زيادة الترانس أميناز الكبدية ومستويات الكرياتينين الفوسفوكيناز كنتيجة للستاتين متعلقة بالجرعة والتي تجعل بعض الأطباء كارهين لتحديد الجرعة بـ 80 مع/دل لتحقيق انخفاضاً أعظماً في مستويات LDL.

لا يستحسن استعمال الفيبرات في فرط الكوليستيرول البسيط فهي تؤدي إلى خفض مستويات LDL نموذجياً فقط 8-10 % ولكنها يمكن أن تسبب نتائج مثيرة عند بعض المرضى.

وفي العديد من المرضى وخاصة أولئك المصابين بارتفاع الكوليستيرول العائلي متفاير اللواقح يحتاجون إلى دوائين أو ثلاثة لتحقيق ضبط كافٍ. ولقد استخدمت الراتجات مع النياسين مع الستاتين أو الراتجات مع الفيبرات بشكل واسع. وتفيد أيضاً الراتجات أو الستاتينات مع زيت السمك في المرضى ذوي ارتفاع الشحوم المختلط. ويستجيب فرط كوليستيرول الدم العائلي متمثل اللواقح بشكل غير كافٍ للحمية ويمكن أن يتطلب زرع كبد. وأخيراً فإن لمعالجة الميضة للأستروجين بعد سن اليأس يمكن أن تخفض مستويات LDL بشكل هام بينما ترفع مستويات HDL.

## ارتفاع LDL:

### فرط كوليستيرول الدم متعدد المورثات

إن حوالي 60-70 % من مستويات الكوليستيرول أو LDL يتحدد وراثياً، مع باقي المساهمات من العمر والجنس والحمية وعوامل أخرى. وإن طبيعة هذه التأثيرات المورثة غير معروفة وإن الأشخاص الذين يقعون فوق المستوى الطبيعي لديهم خطورة حدوث داء قلبي وعائي CHD وإن الـ 50% الأعلى منهم يشكلون حوالي 80% من حالات CHD وإن تغيير مستويات LDL تشارك بكلا الوقائيتين الأولية والثانوية للداء الوعائي، وعتبات العلاج التأسيسي والأهداف تختلف بوجود عدداً من عوامل الخطورة الأخرى (انظر الجدول 61-2).

### فرط كوليستيرول الدم العائلي وحيد المورثة

حوالي 1 من 500 شخص في أمريكا الشمالية لديه اضطراب وحيد المورثة ينتج شذوذاً في مستقبلات LDL (انظر الجدول 61-1) وتحوي خلاياها حوالي نصف العدد الطبيعي من المستقبلات الوظيفية ويؤدي هذا إلى ارتفاع الكوليستيرول الكلي إلى حوالي 370 مع/دل وارتفاع تراكيز الـ LDL إلى أكثر من الضعف ويتظاهر ارتفاع LDL في السنة الأولى من العمر وبترافق بالقوس القرنية الشبكية والصفرومات على وتر آشيل والأوتار الباسطة لليدين وزيادة خطورة CHD أكثر من الأقارب

لمعرفة الاستجابة للحمية (انظر الجدول 61-5). ووسطياً، يخفض الشخص ذو فرط الكوليستيرول الكوليستيرول الكلي 12% (المدى 0-40 %) بهذه الحمية. وعندما نجد أن أولئك الذين خضعوا للحمية قد تطور عندهم فرط كوليستيرول الدم ثانية فيكون السبب عادة عدم الالتزام بالحمية ويمكن أن تكشف بالطلب من المريض إكمال الحمية 7 أيام ومراجعة النتائج معه. ويكون تطبيق الحمية ذو صعوبة كبيرة عند الأشخاص كثيري السفر والذين يتناولون طعامهم في المطاعم بكثرة. وعندما درس تعداداً كبيراً من الناس تكون معظم الحميات المنخفضة الكوليستيرول مخيبة للآمال حيث تؤدي إلى انخفاض الكوليستيرول الكلي بنسبة وسطية 5% فقط.

### التمرين

على الرغم من أن تركيز LDL يكون أقل بـ 10 % من القيم المعيارية عند ممارسي رياضات التحمل مقرونة بالعمر والحمية وخصائص أخرى فلا يؤدي التمرين المعتدل لوحده عادة إلى انخفاض ملحوظ في مستوى LDL وعلى أية حال، فإن للتمرين المنظمة أثراً حسناً في رفع مستويات HDL وخفض TG.

### الأدوية

بالنسبة للمرضى الذين لا يحققون الهدف من مستويات LDL بعد الحمية والتمرين فإن اعتبارات عدة تتحكم في اختيار المعالجة الدوائية. وإن التوازن بين الجهد الكامن للتأثيرات الجانبية والفوائد المحتملة تضيق أهمية لأن الدواء يوصف عادة لسنوات ومعظمها غالي الثمن قليلاً.

وتعمل الراتجات على ربط الحموض الدسمة في الأمعاء، وتزيد المعالجة من إفراز البراز وتقص من إعادة الربط الكبدي وتقص مستويات الكوليستيرول من خلال زيادة اصطناع الحموض الدسمة. وتعتبر الراتجات (انظر الجدول 61-6) آمنة وفعالة وهي الأدوية الوحيدة المناسبة للأطفال وتكون جرعة البداية حفتين أو مظهرتين قبل العشاء وتكفي هذه الجرعة في العديد من المرضى ذوي فرط الكوليستيرول المعتدل ونادراً ما تحتاج إعطاء أكثر من 6 وحدات يومياً بسبب ارتفاع الكلفة والانزعاج. ويمكن الوقاية من الإمساك أثناء إعطاء الراتجات بإعطاء زبدية نخالة القمح أو الذرة ومع ذلك تستمر النفخة في بعض المرضى. وإن عضواً جديداً، كولي سيفيلام، يعطى على شكل أقراص ولديه تأثيراً جانبياً معدياً معوياً ضعيفاً. ولا تعطى الراتجات في حالات ارتفاع TG حيث يجب إنقاصها إلى أقل من 300 مع دل قبل استعمالها في ارتفاع الشحوم المركبة أو المعقدة.

وإن النياسين مفيد في ارتفاع الـ LDL وتطبق نفس المحاذير المطبقة عند استعماله في ارتفاع TG.

وتثبط الستاتينات هيدروكسيل ميثيل غلوتاريل تيميم (HMG-) A (COA) ويديوكناز بشكل تنافسي والذي يحدد معدل الإنشاء الحيوي للكوليستيرول. ويؤدي تثبيطه إلى زيادة مستقبلات LDL الكبدية وتخفض مستويات الـ LDL نموذجياً 25-50% وتعتبر الستاتينات حجر الزاوية في الوقاية الأولية والثانوية من داء تصلب الوعائي العصيدي. ولقد تبين أنها تمنع كلا الأمراض القلبية المميتة (احتشاء العضلة القلبية وجراحة المجازات الإكليلية) وتطيل الحياة في العديد من المرضى



بحماض كيتوني سكري حاد فعادة ما يكون خفيفاً (مستويات TG -800 250مع/دل) ويستجيبون أيضاً للأنسولين. وأن أهمية فرط TG في خطورة الأمراض الوعائية مثار جدل. ولقد أجمعت المعاهد الوطنية للصحة بالتشاور على أن مستويات TG الأقل من 250مع/دل هي مستويات مقبولة. وإن تلك التي تتراوح بين 250-500مع/دل على الحدود فقط القيم الأعلى من ذلك هي غير طبيعية. وبالرغم من ذلك فإن مستويات TG في المجال الطبيعي الأعلى (250-120مع/دل) هي الأكثر انتشاراً في جمهرات مرضى CHD. وضمن هذا المجال تكون العلاقة العكسية بين TG وHDL أكثر قوة. وإن لمرافق فرط TG والسكري والبدانة وفرط التوتر الشرياني جهوداً كبيرة لشرح دورها المستقل في المرض الوعائي.

### اضطراب شحوم الدم بيتا

يتميز هذا المرض بتراكم بقايا الدقائق الكيلوسية والIDL في الصورة. وينجم عن الاختلاف تماثل اللواقح لنوع التميم E (E2) والذي يرتبط مع LDL بشراهة أقل من التميم E3 وE4 (انظر الشكل 61-1) ويقود هذا إلى عيب في التصفية الكبدية لبقايا الدقائق الكيلوسية وكذلك تقويض غير فعال للIDL إلى LDL وبشكل أقل شيوياً يسبب تباير اللواقح لنوع من التميم E شكلاً جسيماً قاهراً لاضطراب شحوم الدم بيتا. ويختلف التميم E2، والذي يحدث بنسبة 12% من الأمريكيين، عن التميم E3 الطبيعي وE4 بسبب طفرة مورثية تسبب استبدال حمض أميني وحيد. وتحدث تماثلية اللواقح للتميم E2 بنسبة 2-1% من السكان، في حين لا يتطور فرط شحوم الدم إلا عند أقلية كنتيجة لهذا الاضطراب. ويحدث فرط شحوم الدم بيتا فقط إذا كان E2 تماثل اللواقح اضطراباً إضافياً مثل قصور الدرق أو فرط TG الدم العائلي وهذا الاضطراب متوقع عند الأشخاص الذين لديهم مستويات مرتفعة لكل من الكولستيرول وTG ويتطلب التشخيص كشف تماثل اللواقح للتميم E2 أو الغنى غير الطبيعي للVLDL بالكولستيرول، وإذا كانت نسبة الكولستيرول إلى TG في الموماسة بالتبذ الفائق أعلى من 1:0.4 فإن احتمال وجود اضطراب شحوم الدم بيتا قائم. وإن هذا الشكل من الاضطراب يسبب صفرومات راحية اندفاعية محدبة بالإضافة إلى مرض وعائي محيطي إكليلي. وهذه الحالة تستحق الكشف عنها لأنها شديدة الحساسية لإنقاص الوزن والحميات المنخفضة الكولستيرول والأدوية مثل جيمفبيريول وفينوفبرات ومثبطات الHMG-CoA (الستاتينات).

### فرط شحوم الدم المشترك العائلي

يصف عائلات لديها خليط من اضطرابات شحوم الدم والتي تظهر انعزالها كخلة جسمية قاهرة. ويمكن أن يكون لدى الأفراد المتأثرين مستويات عالية من VLDL وLDL أو كليهما. وربما يكون الشذوذ الأساسي فرط نتاج VLDL والمرضى الذين لا يقوضون شكل فعال من VLDL يتظاهرون فقط بفرط TG. بينما أولئك الذين يحصل لديهم

غير المصابين بـ25مرة. وتكون فرصة حدوث احتشاء عضلة قلبية 50% عند الرجال متغايري اللواقح بعمر 50 سنة وعند النساء بحدود 10-20% ويكون تركيز الكولستيرول في المصابين تماثلي اللواقح أو متغايري اللواقح بالنسبة لأليلين شاذين (لواقح متغايرة مركبة) 1000-650مع/دل ويظهر داء صفرومي شديد وتكون الوفاة النموذجية بالداء القلبي الوعائي قبل عمر الثلاثين.

## ارتفاع مستوى الدقائق الكيلوسية وVLDL، IDL

### الاضطرابات المتظاهرة في الطفولة

إن حصول الصفرومات الاندفاعية والتهاب الشبكية بتشمع الدم وتضخم الطحال والكبد والألم البطني في الرضع أو الأطفال الصغار يشير إلى عيب بدئي في عملية تصفية الدقائق الكيلوسية وVLDL ويمكن أن يحدث هذا نتيجة عوز البروتين الشحمي ليباز (المقاسة في البلازما بعد إعطاء حقنة من الهيبارين) أو عوز طليعة C2 تميم البروتين الشحمي ليباز. وإن هذه الشذوذات ذات انتشار أقل من 1-2 في المليون.

### الاضطرابات المتظاهرة في مرحلة البلوغ

يتقوض كلاً من VLDL والدقائق الكيلوسية بالبروتين الشحمي ليباز وهو أنزيم قابل للإشباع ويفضل الدقائق الكيلوسية، لذلك عادة ما تتراكم VLDL أولاً إلى أن تتجاوز مستويات TG 500مع/دل. وعند المستويات المرتفعة يساهم كلاً من الدقائق الكيلوسية وVLDL في فرط TG ونادراً ما يوصى بإجراء الفحوص لتجديد هذه المساهمة المستقلة لهذين البروتينين الشحامين ويجب الاقتصاد على إجراء فحوص البروتين الشحمي ليباز. وطليعة C2 على الحالات المتظاهرة في الطفولة ويبدو أن معظم فرط TG في البالغين ينجم عن فرط انتاج VLDL على الرغم من أن عيباً في التقويض هو المسؤول عن جزء من المرض.

وإن فرط TG المتوسط إلى الشديد شائع نسبياً في الرجال والنساء الأكثر من 30 سنة. والخلل عادة وراثي ويترافق عادة مع متلازمة استقلابية (المشار إليها سابقاً بمتلازمة X). ويمكن أن يزداد فرط TG بالسمن وحتى استهلاك الكحول بكميات معتدلة والأستروجينات خارجية المنشأ والأدوية مثل المدرات وحاصرات المستقبلات المقوية للأدرينالين B. وإن الأسباب الشائعة الثانوية هي الداء الكلوي مع البيلة البروتينية وكلا فرط نشاط وقصور الدرق والقشرانيات السكرية خارجية وداخلية المنشأ والسكري نمط 2 ويمكن أن يحدث فرط شديد للTG (مستويات TG تتراوح بين 2000-6000) في المرضى الذين لديهم عوز مزمن بالأنسولين وحماض خفيف جداً. ويمكن تصحيح هذا الاضطراب تماماً بتطبيق الأنسولين. أما فرط TG الحادث في المصابين

تقويض فعال جداً يتظاهر لديهم فقط بازدياد مستويات الكوليستيرول وLDL أما الآخرون فيتظاهرون بارتفاع مشترك للـ (VLDL) والكوليستيرول (ميم). وإن التقصي العائلي ضروري للحصول على تشخيص موثوق به ولكن غالباً ما يستخدم هذا الواسم بشكل قليل لوصف تشارك ارتفاع VLDL, LDL وتحدث الاضطرابات بشكل متكرر في مرضى الداء الوعائي الانسدادي وإن المرضى المتأثرون غالباً ما يحتاجون إلى حماية وعدة أدوية خافضة للشحوم للوصول إلى تراكيز شحمية طبيعية.

### أفاق مستقبلية

- التشديد بقوة على المعالجة المبكرة حتى في الارتفاع المعتدل LDL-C مع اختلاف في المقاربات وخصوصاً الستاتين في الوقاية الأولية.
- فهم أفضل لما يدعى بآثار الستاتين ودوره في تداخل العظام والخرف
- تطوير تحمل الأدوية لزيادة HDL-C تحسين الطرق للكشف المبكر عن التصلب العصيدي دون صنع والتي تخلق دلائل إضافية للتغيرات

## اضطرابات المعادن والبروتينات المعدنية

### داء ويلسون

داء ويلسون أو التكدس الكبدي العديسي عن خلل في اطرار نحاس. وإن تكدس هذا المعدن يسبب ضرراً للعديد من الأعضاء حيث يتأثر الكبد والدماغ أولاً. وهو مرض وراثي يصيب الناس في مختلف العالم بمعدل 1 بال 30000 تقريباً.

### استقلاب النحاس الطبيعي

يعتبر النحاس من العناصر النادرة الضرورية وتتم المتطلبات الفيزيولوجية بالتوازن بين الدخول الحموي والاطراح الكبدي. ويتناول الإنسان 5-1 مع/اليوم ويحوي جسم البالغ على 100-150 مع من النحاس. ويمتص النحاس من الجزء الداني للأمعاء ثم يؤخذ بسرعة إلى الكبد، العضو الأساسي لاستقلاب النحاس، ويلعب الكبد دوراً هاماً في نقل وتخزين وطرح النحاس. ويرتبط أكثر من 95% من نحاس المصل مع السيرولوبلازمين وهو بروتين بلازمي وافر. وإن دوره نقل النحاس إلى النسيج حول الكبد والتي يشكل بها عند استقلاب النحاس الطبيعي في نقص السيرولوبلازمين. ويطرح النحاس طبيعياً إلى الطرق الصفراوية بنمط منظم والمتعلق بتركيز النحاس في الكبد.

### الآلية الامراضية

يورث داء ويلسون بصفة جسمية مقهورة ولقد وجدت الطفرات في مرضى داء ويلسون على مورثة معينة ATP7B والتي ترمز الناقل للنحاس ATPase وينقل هذا البروتين النحاس عبر غشاء الخلية. فعلى سبيل المثال، يعتبر بروتين داء ويلسون أساسي لتصدير النحاس من الخلايا الكبدية إلى الطرق الصفراوية وينقل نحاس العصارة الخلوية أيضاً بروتين داء ويلسون عبر فجوات الغشاء الخلوي للخلايا الكبدية حاوياً طليعة السيرولوبلازمين المصنعة حديثاً. وفي غياب الناقل لا ينقل النحاس وتفرز طليعة السيرولوبلازمين في الدم حيث يتم تحويلها بسرعة. ولذلك فإن مستويات السيرولوبلازمين المنخفضة تعتبر علامة مشخصة مساعدة لداء ويلسون (الجدول 62-1) وترسب النحاس ببطء في الكبد في داء ويلسون ثم في أعضاء أخرى. وتعتبر المستويات العالية من النحاس عوامل خطورة لتوليد أنماط أكسجينية نشطة. والتي تساهم في الضرر النهائي للعضو. وإن سوء وظيفة الكبد، وهي المظهر الأكثر شيوعاً في الطفولة، تهر عادة بعد السنة السادسة من العمر. وتختلف المظاهر من التهاب الكبد الحاد إلى المزمن

والقصور الكبدي المتري ويكون لدى معظم المرضى دليلاً في خزعة الكبد لبعض التشمع الناتج عن ضرر الاشباع بالنحاس وإن المظاهر العصبية. في سوء وظيفة النواة القاعدية الجانبية، هي المظاهر البدئية في أكثر من 60% من المرضى وتسيطر المظاهر الباركنسونية باضطراب المقوية والصلل العضلي والرجفان. ويحضر نسب قليلة من المرضى بتغيرات في الشخصية أو اكتئاب أو ضعف معرفي. وكلها تشير إلى أذية القشر المخي بترسبات النحاس. وتترافق موجودات تشمل فقر دم انحلاسي (تفاعل كومبس سلبي) وضرر كلوي (تحصي كلوي ومتلازمة فانكوني مع بيلة حموض أمينية وبيلة سكرية). ولقد تم تسجيل لا نظميات قلبية وتحلل العضلات المخططة وآلم مفصلي وسوء وظيفة صماوية.

### التشخيص

إن ترافق الاختبارات المخبرية تدعم تشخيص داء ويلسون بقوة كما هو ملاحظ في الجدول 62-1. وسيكون عند المرضى سيرولوبلازمين منخفض في 95% من الحالات ولكن يمكن أن يكون لدى البعض مستويات طبيعية لأن السيرولوبلازمين من مرتكسات الطور الحاد حيث يزداد أثناء الالتهاب. وينخفض نحاس المصل ببطء وعادة ما يرتفع نحاس المصل الغير مرتبط مع السيرولوبلازمين. وهناك دائماً تقريباً زيادة ملحوظة في نحاس المصل > 100 مكغ/اليوم والتي تزداد بالمعالجة الخالبة. وتشير خزعة الكبد عادة إلى تشمع عقدي صغير وتكسر عقدي وتكدس النحاس وزيادة المحتوى النحاسي. وإن حلقة كايزر فليشر، والتي هي ترسبات صفراء بنية إلى خضراء في محيط القرنية، تدعم التشخيص بقوة. ويمكن أن يظهر الـ MRI للنوى القاعدية تنكساً أو دليلاً يقترح ترسب النحاس. وإن الاختبارات الجينية متاحة. وعلى الرغم من الحقيقة القائلة بوجود 100 طفرة معروفة فإن مخابر معينة تقدم هذه الخدمة فقط. وفي المجموعات العرقية المختلفة يمكن أن يكون من العملي أن نحدد الطفرات الجينية والتي تؤكد داء ويلسون ونقدم الصانح الجينية الهامة لأعضاء العائلات المتورطة.

### المعالجة

يعبر داء ويلسون اضطراباً وراثياً قابلاً للعلاج. ولذلك، إنه لمن الهام أن نعتبر هذا التشخيص في أي شخص يحضر بتظاهرات أو أعراض

الجدول 62-1: قحوص النحاس الشخمة في داء ويلسون

| الاختبار  | المستوى في الأصحاء | المستوى في داء ويلسون |
|---|--------------------|-----------------------|
| المحتوى الكبدي من النحاس (مكغ/غ من الوزن الجاف) | 10-50              | 100-2000              |
| سيرولوجيا المصل (مكغ/دل)                        | 20-45              | 0-20                  |
| نحاس المصل (مكغ/دل)                             | 70-160             | 25-70                 |
| نحاس البول (مكغ/اليوم)                          | 3-35               | 100-1000              |

الجدول 62-2: مشعرات الحديد عند الأصحاء والمصابين بداء الصباغ الدموي

| المشعر                                 | مستويات الأصحاء | مستويات الصباغ الدموي |
|--|-----------------|-----------------------|
| حديد المصورة (مكغ/دل)                  | 50-150          | 180-300               |
| السمة الرابطة للحديد الكلية (مكغ/دل)   | 250-375         | 200-300               |
| نسبة اشباع الترانسفيرين                | 20-40           | 80-100                |
| فيريتين المصورة (نانوغ/مل)             | 10-200          | 900-6000              |
| حديد البول بعد اعطاء 0.5 غ             | 0-2             | 9-23                  |
| ديسفيروكسانمين                         |                 |                       |
| حديد الكبد (مكغ/100 مع من الوزن الجاف) | 30-140          | 600-1800              |

وتعاد دورة الحديد في الجهاز الشبكي البطاني، ويمتص الحديد في العفج وتكون كفاية الامتصاص منظمة. لذلك يستجيب العفج لمتطلبات الحديد ويمكن أن يزيد الامتصاص بشكل كافٍ في وقت عوز الحديد. ويفقد 1 مع من الحديد يومياً كنتيجة للخلايا المنتبذة. وتزداد هذه الكمية مع خسارة دم الطمث والولادة وتزداد هذه الخسارة بامتصاص 1-3 مع من الحديد يومياً في الأشخاص العاديين على الرغم من زيادة هذه الكمية في داء الصباغ الدموي.

وإن الكبد هام لتخزين ونقل الحديد فيخزن الحديد على شكل فيريتين في الكبد ويفرز الفريتين من الكبد مرتبطاً بشكل ايجابي مع مخازن الحديد الكبدية. وتفرز الخلايا الكبدية البروتين الناقل للحديد وهو الترانسفيرين ويدور مرتبطاً مع الحديد بنسبة 20-40 % تقريباً (الجدول 62-2) وإن الحديد المرتبط مع الترانسفيرين هو المخزن الرئيسي للحديد في النسيج خارج الكبد والتي تحوي مستقبلات الترانسفيرين. وبعد أن يتم الالتقام الخلوي لمستقبلات الترانسفيرين يتحرر الحديد في الوسط الحامضي في الأوعية داخل الخلوية (باطني) ثم تعاد دورة الترانسفيرين ليتحرر على سطح الخلية.

### الآلية الامراضية لداء الصباغ الدموي

هنالك خمسة أنماط وراثية معروفة للداء، وتعرف الأسس الوراثية لأربعة أنماط من هذا الاضطراب وإن كل منتجات الجين المتأثر لها دور في حركة الحديد الخلوي. وفي حالتين ترمز المورثة المسؤولة مستقبلات الفريتين أو الترانسفيرين وفي الحالة الثالثة. الشكل الأكثر شيوعاً للداء الموروث. قد ولد اكتشاف الجين تبصراً جديداً في أساس استتباب الحديد. ولقد تم مناقشة الشكل الموروث للداء فقط في هذا المجال.

وإن الشكل الأشيع للداء الموروث ينتج عن خلل في الجين التي ترمز بروتين يدعى HFE ولذلك فإن الاسم HFE يرتبط بداء الصباغ الدموي.

كبدية أو للنوى القاعدية أو شخصية غير مفسرة. وإن الهدف من العلاج أن نعيد استقلاب النحاس الكبدي الطبيعي. وإن الحمية الفقيرة بالنحاس تحدد الامتصاص ويجب البدء بالعلاج 3-1 غ من د بنسيلامين مقسمة إلى جرعتين أو أربعة. ويجب وصف البيروودوكسين عند أخذ البنسيلامين. ويجب أن يزداد الفراغ البولي من النحاس 1-5 مع/اليوم وتتحسن الأعراض خلال 4 أشهر من العلاج وربما نحتاج جرعة منخفضة من البنسيلامين مدى الحياة. والتي يجب ألا توقف فجأة بسبب زيادة خطر انكسار المعاوضة الكبدية الحاد. وبعد جرعة عالية من المعالجة الخالبة يمكن أن نزود الحمية بأسيتات الزنك أو السلفات 150 مغ/اليوم لأن الزنك يثبط شبكة امتصاص النحاس بجعل الأمعاء الصغيرة تنتج البروتين الخالب للنحاس الميتيلوثيونين ويطرح النحاس المرتبط مع الميتيلوثيونين من قبل خلايا الامتصاص المعوية. ويمكن أن يعوض التزويد بالفيتامين E المضاد للأكسدة. والمأخوذ بالطعام. بعض الضرر العضوي الناتج عن الأنماط الأكسجينية الفعالة. ويجب أن يتم تحليل البول وتعداد الدم خلال أخذ البنسيلامين.

وقبل البدء بالمعالجة بالبنسيلامين فإنه لمن الهام أن نعطي جرعة اختبار منه لأنه يحرض تفاعلاً مفرط التحسس قوي كفاية لمنع 10% من المرضى أن يأخذوا الدواء. ويمكن أن تحدث الحمى والاعتلال الغدي للمفاوي ونقص التعداد الخلوي والذئبة الحمامية والمتلازمة النفروزية ويعتبر التريتين البديل العلاجي الموصوف بقوة للبنسيلامين وخاصة عند أولئك ذوي التفاعل مفرط التحسس. وإن زراعة الكبد حتى من متبرعين أحياء يحملون جيناً فعالاً لداء ويلسون قد نجحت في أولئك ذوي الفشل الكبدي المتقدم.

### داء الصباغ الدموي

هو الحالة التي تتسبب فيها مخازن الحديد الكبيرة بالخلل في أعضاء عدة ويمكن أن يكون موروثاً أو ثانوياً (مثلاً. ناتجة عن نقل الدم المتكرر) وفي هذا الموضع نحن مهتمون فقط بالداء الموروث.

### استقلاب الحديد الطبيعي

تحوي وجبة البالغ على 1 مغ من الحديد وإن أكثر من نصفها على شكل خضاب. ولتحقيق متطلبات الحديد اليومي لتكوين الكريات الحمر.

### التشخيص

في المراحل الباكرة يعتبر فرط الفرتين واشباع الترانسفيرين فوق 50٪ هي العلامات الوحيدة للداء (الجدول 62-2) ويتم حساب اشباع الترانسفيرين بالعلاقة حديد المصل \ TIBC حيث TIBC السعة الكلية الرابطة للحديد. وتكون قياسات المخابر الحديثة عادة عبارة عن ترانسفيرين المصل وتحسب الـ TIBC كـ 1.4 مرة من مستويات ترانسفيرين المصل. وإذا ما ارتفعت هذه القيم بشكل كبير يجب إعادة الفحص بعينة دموية على الريق وتعتبر خزعة الكبد الطريقة الوحيدة لتحديد فيما إذا كان التليف موجوداً أم لا ولتبيان زيادة المحتوى الكبدي من الحديد (الجدول 62-2) (الفحص الذهبي) لتشخيص الداء. ويمكن أن تقدم الفحوص المورثية عند الشخص ذوي مشعرات الحديد المرتفعة التشخيص للشكل الوراثي من الداء. ويجب ألا تستخدم الفحوص المورثية لمسح المرضى ذوي الداء القلبي غير المعروف لأن لها قيمة تنبؤية ايجابية محدودة. ويظهر MRI فائدة في تحديد الحمل الحديدي الكبدي الزائد.

### المعالجة

تكون النجاة عند المرضى المعرضين بدون علاج مدة 5 سنوات 10٪ وإن التشخيص الباكر للداء أساسي لأن المعالجة يمكن أن تمنع اختلاطات هامة مثل التشمع وسرطانة الخلية الكبدية. وتبقى التهاب المفاصل المؤكد وقصور الأضداد والتليف الكبدي معندة على العلاج على الرغم من أن العلاج المناسب ذو تقدم بطيء. وتتضمن المعالجة الفصادة لإزالة الحديد من الجسم ويمكن أن تزيد الـ 10 سنوات من النجاة عند المرضى ذوي التشمع بنسبة 75٪ ولأن مصدر الحديد الخارجي هو الحماية فإنه لمن الهام أن نزيل تزويد الحديد من وجبة المريض بالداء. ولأن الفيتامين C يساعد على امتصاص الحديد فمن الحكمة أن ننصح بعدم التزود به. ويمكن لوحدة الدم، الحاوية على أكثر من 250 مع من الحديد، أن تزال أسبوعياً ويحمل المرضى ذوي التحميل الزائد للحديد الفصادة أسبوعياً لأشهر دون أن يصابوا بفقر الدم. ويجب أن تقاس مشعرات المصل دورياً خلال المعالجة بالفصادة. وتتضمن الأهداف ابقاء الفرتين تحت 50 نغ/مل واشباع الترانسفيرين تحت 30٪. وبعد أن يتم تحقيق هذه الأهداف يجب المحافظة على الفصادة 2-5 مرات في السنة لمنع عادة ترسب الحديد. وإنه لمن الهام عند مرضى الداء الكبدي المثبت أن يتجنبوا السموم الكبدية الأخرى مثل الكحول. وينصح المرضى ذوي التحميل الزائد للحديد أن يتجنبوا الطعام البحري والمحار النيئ من المياه الدافئة. ويعتبر الحديد مثبطاً غذائياً للنمو لكائن مثل Vibrio ولذلك فإن مرضى التحميل الزائد للحديد عند خطر زائد لتجثم شديد من المحار النيئ.

### البورفيريا

هي اسم يطلق على مجموعة من الأمراض الموروثة أو المكتسبة والمتراكمة مع خلل في تصنيع الهيم. ويعتبر الهيم تيمياً أساسياً لتصنيع

وتقع هذه المورثة قرب MHC المتوضعة على الصبغي 6 مع ملاحظة أن أنماطاً معينة من MHC (مثلاً ضد A3 للكريات البيض البشرية) تورث مع الداء. وإن بروتين HFE شبيه بالـ MHC والذي يتطلب مرافقة الميكروغلوبولين B2 ليعمل. وفي حال غياب الـ HFE أو الميكروغلوبولين B2 يتطور لدى الفأر تحميل زائد للحديد مشابه لداء الصباغ ويرتبط HFE بقوة إلى مستقبلات الترانسفيرين وينظم ألفته ليربط الترانسفيرين. وإن أكثر من 85 ٪ من المرضى في شمال أوروبا لديهم طفرتين تتداخلان مع وظيفة TFE. وتنتج الطفرة الأكثر شيوعاً في المرضى عن استبدال التيروزين بالسيستوزين الطبيعي في الموقع C282Y وتكون هذه الطفرة أكثر تواتراً في شمال أوروبا وتشير الموجودات إلى ولع البيض لداء الصباغ. وإن طفرة C282Y توجد عند 10-1 في البيض في الولايات المتحدة. ولذلك فإن 400-1 من البيض يحملون طفرتين منها. وعلى أية حال، فإن سيطرة الداء قريبة من 4000-1. لذلك فإن نسبة قليلة من الناس ذوي الطفرتين سيتطور لديهم الداء. وينتج هذا شرحاً هاماً لماذا تكون القيمة التنبؤية الايجابية لاختبارات الجين منخفضة ولماذا تمتلك الاختبارات الجينية قيمة محدودة في الفحص الماسح. وعلى أية حال فإن الفحص لـ C282Y أو غيرها من الأليلات الطافرة الشائعة H63D تكون مفيدة عند الأشخاص ذوي التحميل الزائد للحديد لتحديد التشخيص على أنه داء وراثي.

وإن الخلل الأساسي في الداء الموروث هو زيادة امتصاص الحديد الغذائي. وإن زيادة طفيفة في كفاية الحديد المتص مقرونة بعدم القدرة على إفراغه تقود إلى زيادة في مخازن الحديد الكبدية كنتيجة زمنية. وبزيادة هذه المخازن يفرز الكبد فرتين أكثر ويصبح ترانسفيرين المصل مشبعاً بزيادة مع الحديد. وتبدي خزعة الكبد زيادة في مخازن الحديد في الخلايا الكبدية المفصولة بخلايا كوبفر. ويمكن أن تقود المخازن العالية من الحديد إلى توليد أنماطاً من الجذور الأكسجينية السامة النشطة وتليف وتشمع.

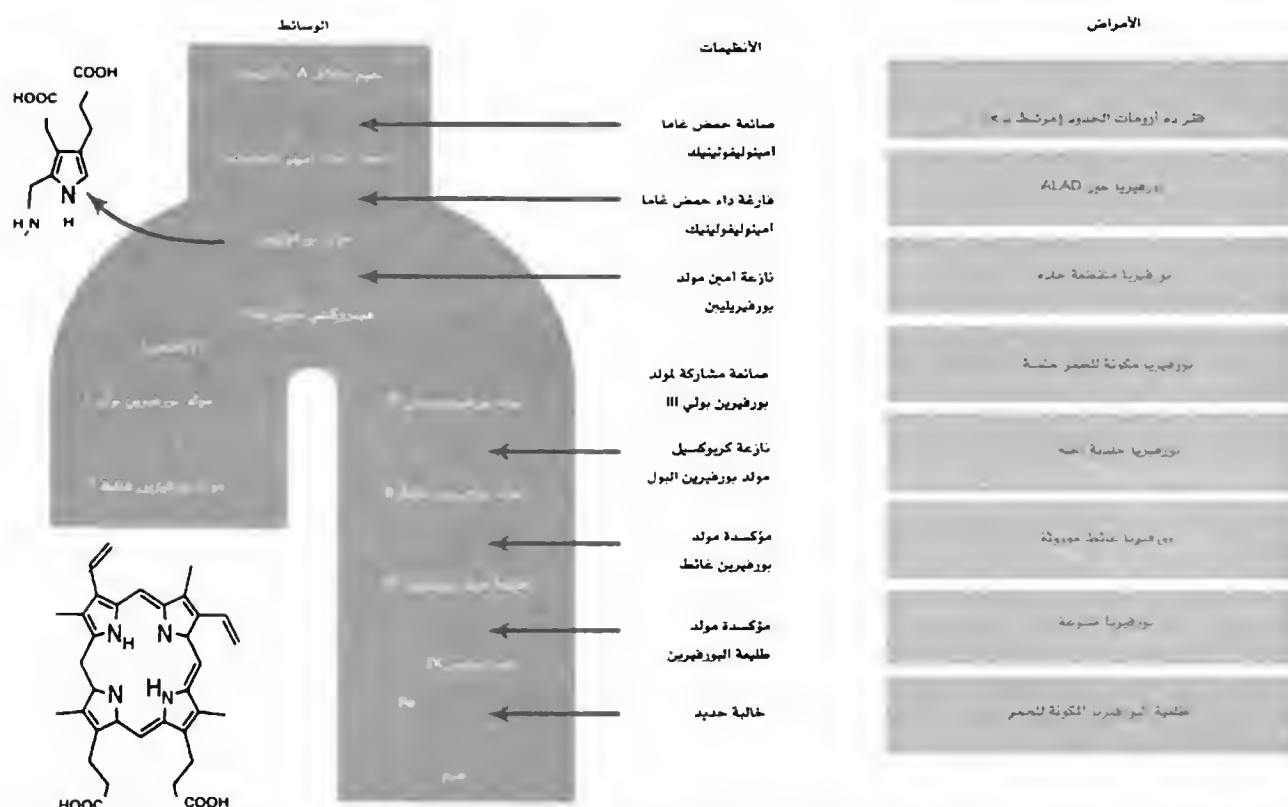
وتشمل الأعراض الباكرة للداء التعب والوسن والألم المفصلي وعدم الارتياح في الربع العلوي الأيمن وبسبب ازدياد السعة الكبدية للتخزين الآمن للحديد يصل اشباع الترانسفيرين جزئياً إلى 100٪ ويترسب الحديد في أنسجة أخرى. وينتج الترسب في الفشاء الزليل التهاب المفاصل المسبب بالحديد. وتتضرر الخلايا بيتا في جزر البنكرياس وينتج عن ذلك الداء السكري الناتج عن عدم كفاية الأنسولين. ويمكن أن يسبب الحديد اعتلال عضلة قلبية حاصر مما يجعله ميالاً للشذوذات في جهاز النقل. وينتج عن ذلك لا نظميات. ويمكن أن ينتج قصور الأضداد التالي لقصور النخامى عنانة وعدم انتظام طمهي وسن يأس مبكر. وإن سوء تلوين الجلد، غالباً البني الرمادي والمشار إليه بالبرونزاج يعد ميزة للداء المتأخر وإن ثلاثية الداء السكري البرونزي والفشل الكبدي الكلاسيكية هي التظاهرات المتأخرة والتي من النادر ملاحظتها اليوم. ويجب أن يناضل الأطباء من أجل تمييز الأعراض المبكرة والأكثر عمومية من التعب والتهاب المفاصل لأن المعالجة يمكن أن تمنع ضرر العضو الدائم.

الجدول 62-3: بعض الأدوية المؤهبة لحدوث هجمات البورفيريا الحادة المتقطعة

- Barbiturates
- Carbamazepine
- Chlorpropamide
- Chlordiazepoxide
- Danazol
- Dapsone
- Ergot preparations
- Estrogens
- Ethanol
- Glutethimide
- Griseofulvin
- Meprobamate
- Oral contraceptives
- Phenytoin
- Progesterin
- Pyrazinamide
- Sulfonamide antibiotics
- Theophylline
- Tolbutamide
- Valproic acid

الخصاب والبروتينات معينة، تشمل أنزيمات السيستوكروم p-450 في الكبد. وينتج نقي العظام أكثر من 80% من هيم الجسم في الحالة الثابتة لدعم تكوين الكريات الحمر. وينتج الكبد حوالي 15% من الهيم الكلي ولكن تصنيعه يمكن أن يزداد 10 أضعاف. فعلى سبيل المثال، سيتصنع الهيم بسبب تعاطي الأدوية التي تحرر الأتريم الحاوي على الهيم من أجل إزالة السمية. وإن انتاج تصنع الهيم الكبدية يشكل الأساس في الملاحظة الهامة أن أدوية معينة تحرض هجمات البورفيريا (الجدول 62-3).

وتنتج البورفيريا بسبب عوز جزئي لواحد من سبعة أنزيمات مسؤولة عن إنتاج الهيم كما هو ملاحظ في الشكل 62-1. وتترافق هجمات البورفيريا مع ترسبات لوسائط كيميائية حيوية في سبيل تصنيع الهيم والتي تتقدم على عوز الأنزيم (الشكل 62-1) وإن بعض هذه الوسائط سام. وإن صنفا البورفيريا الكبيران هما نقي العظام والكبدية. وتعتمد على حسابات العضو في التحميل الزائد لوسائط تصنيع الهيم (الجدول 62-4). وتمتلك البورفيريات الكبدية بداية حادة لألم عصبي وعائي ناتجاً عن ترسب الوسائط المبكرة لتصنيع الهيم ALA (الشكل 62-1) وإن زيادة البورفيرين، المنتجة في بورفيرية نقي العظم، تتوضع في الجلد وتمتص الضوء. ويسبب هذا حساسية للضياء وينتج تظاهرات جلدية مثل نفاطات التعرض للشمس. ويصف هذا المقطع ثلاثة أنواع من البورفيريا والتي تعتبر الأكثر شيوعاً ويشمل الملامح الكيميائية الحيوية والسريية لهذه الاضطرابات.



الشكل 59-1: سبيل الصنع الحيوي لهيم والأمراض الرتية لاستقلاب البورفيرين إن الأنظمة الثلاثة الأخيرة والأساسية هي أنظمة التقدرات أما الأربعة الباقية فهي أنظمة عصارة. إن فقر الدم ذو الأومات الحديدية المرتبطة بالصفيى الجنسى (X) لا يعتبر كبورفيريا بشكل كلاسيكى.

الجدول 1-42: تصنيف البورفيريات حسب العقم المتح لظلال الهيم

| المصدر    | البورفيريا                     | الاضطراب                       | نوعية | جندية | التحريض بالأدوية |
|-----------|--------------------------------|--------------------------------|-------|-------|------------------|
| الكبد     | بورفيريا ALA دتي غيرال         | نازح ج                         | -     | -     | +                |
|           | بورفيريا حادة متقطعة           | 100000/10                      | -     | -     | +                |
|           | بورفيريا جلدية مناعية          | غير محددة ولكنها الأكثر شيوعاً | -     | -     | +                |
|           | البورفيريا الوراثية            | نازحة                          | +     | -     | +                |
|           | بورفيريا مشبعة                 | غير نازحة                      | +     | -     | +                |
| نقي العظم | لبورفيريا الكمية للحمر الخلقية | نازحة                          | -     | -     | -                |
|           | طليعة البورفيريا الكمية للحمر  | عدة مئات في كل تعال            | -     | -     | -                |

### البورفيريا الحادة المتقطعة AIP

تعتبر اضطراباً وراثياً جسياً قاهراً ينتج عن انخفاض فعالية الأنزيم نازح أمين مولد البروفوبيلين PBG إلى النصف أو أقل. وتحت الظروف العادية فإن نصف فعالية الأنزيم تكفي لمنع البورفيريا وأيضاً فإن أكثر من 90٪ من الناس ذوي نصف فعالية الأنزيم لا يتلقون الهجمات. وإن PBG نازح الأمين هو الأنزيم الثالث في سبيل التصنيع الحيوي للأنزيم (انظر الشكل 1-62). وعندما يتحدد يكون هنالك ترسبات لوسيطين في السبيل قبل هذا الأنزيم ALA, PBG (الشكل 1-62) ويعتبر المستوى العالي لـ PBG في البول خلال الهجمات هي الملح التشخيصي الرئيسي. ويتحدد التشخيص بوجود عوز في فعالية PBG نازح الأمين في الكريات الحمر.

وكما تشير كلمة حاد ومتقطع فإن الهجمات الحادة متعلقة بالدورية في AIP وإن الموجودات الحادة يمكن أن تكون مثيرة ومهددة للحياة. وإن الألم البطني الذي يعتبر نتيجة للانسمام العصبي، يكون موجوداً في 90٪ من المرضى ذوي الهجمات الحادة. ويمكن أن يكون الألم البطني شديداً كفاية ليستقصى جراحياً من أجل الألم الحاد ويمكن أن يترافق بالغثيان والقيء واضطراب وظيفة الأمعاء. ويستدل على الاعتلال العصبي بنقص الحس والضعف العضلي والتي يمكن أن تشمل الأعصاب القحفية والتفسية. وتكون الأعراض الودية عالية وغالباً ما تترافق مع فرط الضغط وتسرع القلب. وتشمل تظاهرات الجملة العصبية المركزية القلق والزورية والاكتئاب والنوبات والافراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار.

ويعاني معظم المرضى من الهجمات البدئية بعد البلوغ وتشمل محرضات الهجمة الأدوية وخاصة تلك التي تنتج جملة السيبتوكروم 450 وتضم الباربيتورات والكاربامازيبين والسلفون أميد (انظر الجدول 3-62) ويمكن لتقليل الحريات والصيام والجراحة والخمخ أن يحرض الهجمات أيضاً.

ويبدأ علاج AIP بالوقاية وإن الخل الحروري الكافي وخصوصاً مائيات الفحم هامة. وتجنب المحرضات مثل الكحول والأدوية المزعجة أيضاً هامة. وتعتبر المخدرات آمنة للسيطرة على الألم ويمكن أن

نستعمل حاصرات بيتا الأدرينالية للسيطرة على تسرع القلب وفرط الضغط. وإن إعطاء أشكال الهيم وريدياً مثل الهيمتين مؤثرة في خفض استمرارية وشدة الهجمات وربما بتثبيط التصنيع الكيميائي الحيوي للهيم وبذلك تبطل ترسبات الوسائط السامة ALA, PBG.

### البورفيريا الجلدية المتأخرة PCT

هي الشكل الأشيع للبورفيريات وتبدي المظهر الرئيسي لها وهي النفاطات المتسببة عن تعرض الجلد للشمس وينتج هذا عن ترسب اليوروبورفيرينوجين والمتعلقة بوسائط تصنع الهيم. والتي تمتص الضوء وتسبب حساسية ضوئية. وإن PCT تنتج عن انفاض فعالية أنزيم نازح كربوكسيل مولد البورفيرين البولي UROD وإن أكثر من ثلاث حالات من أصل أربعة تكون متقطعة. وتكون القصة العائلية سلبية للأقارب المتأثرين ولا تكون هنالك طفرة في المورثة UROD المرمزة للأنزيم. وإن عناصر مثل الهرمونات والكحولية وزيادة تحميل الحديد تكون محرضات. ويحمل العديد من المرضى ذوي التحميل الزائد لحديد PCT المرضية طفرات على مورثة HFE. وتحدث أغلب الحالات الأخرى PCT في الأشخاص متخالفي اللواقع للطفرة في UROD. وفيهم، تحرض محرضات AIP نفسها أعراض PCT. ونادراً، تبدي الحالات الشديدة وراثية جسمية متحية وليس نتيجة طفرات في UROD.

تبدأ PCT نموذجياً في مرحلة مبكرة من البلوغ بمظاهر تحت جلدية حويصلات وفقاعات وهشاشة جلدية وتتضمن المعالجة تجنب المثبرات وإزالة أي تواجد للحديد بواسطة الفصادة وإعطاء الهيماتين والكلوروكين للحالات المعقدة.

### البورفيريا المكونة للحمر EPP

تنتج EPP عن عوز في الأنزيم الأخير في التصنيع الحيوي للهيم، فيروكيلاتاز. وبسبب هذا الحصر المتأخر في السبيل تتجمع كميات كبيرة من طليعة البورفيرين (انظر الشكل 1-62) وتنتج سلسلة من الأضرار الجلدية الخطيرة كما هو ملاحظ في PCT ويمكن أن يسبب التعرض قصير الأمد للشمس احمرار ووذمة تقترح الوذمة الوعائية.

وتكون الحويصلات والفقااعات أقل شيوعاً من PCT. ويعتبر تجنب الشمس واستعمال واقي شمسي فعال الوقاية الرئيسية. وتكون B-كاروتين معالجة مساعدة والتي يمكن أن تحدد الضرر التأكسدي للتعرض للشمس.

#### أفاق مستقبلية

- مماثلة العوامل التي تحمي الشخص ذو النمط الوراثي الضار بالصحة من تطوير داء الصباغ الدموي وداء ويلسون واليورقيريا. وتطوير الأدوية ومعالجات المقاربة الأخرى والمبنية على هذه المعرفة
- توسيع استراتيجيات المسح الفعالة المبنية على المشعرات البيو كيميائية لداء الصباغ الدموي مع زيادة الناس الذين يدخلون في المعالجة عند المراحل المبكرة لهذا المرض.



## الاضطرابات الموروثة للسيج الضام

يرى تحت المجهر الالكتروني. لكل ألياف السيج الضام. وإن العديد من الطفرات التي تسبب اضطرابات الكولاجين الشديدة، سواء النمط 1,2,3، تنتج عن استبدال Gly,X,Y مع حمض أميني يميز الثلاثية الحلزونية و الذي بدوره يمنع تشكيل الليفات الطبيعية. وتتضمن جميع أنماط الـ OI المأ عظمياً ينتج عن انخفاض اللحمة العضوية للعظم وهذا بدوره يقود إلى التضاعفات السريرية لتخلخل العظام متضمنة الكسور. وتتراوح شدة الحالات المتنوعة من الموت حول الولادة إلى التشخيص في المراهقة المتأخرة. ويكون الشكل المعتدل عادة نتيجة انخفاض في تصنيع سلسلة طليعة الكولاجين (1) بينما يكون الشكل الشديد نتيجة استبدال حمض أميني وحيد والذي يميز الثلاثية الحلزونية. وإن النتيجة السابقة في انخفاض كمية الكولاجين نمط 1 الطبيعي بينما يسبب الأخير إنتاج الأرجحية لألياف الكولاجين الشاذة و التي تمزق بشدة ECM أو العظم والأنسجة الأخرى. وإن شكل الـ OI الملاحظ في البالغين يتضمن وبشكل كامن أنسجة متعددة بالإضافة إلى العظم وتشمل العين (الصلبة الزرقاء أو الزرقاء الرمادية) والأذن (فقد السمع) والأسنان (الهشاشة وسوء التلون وحالة معروفة بسوء تكون العاج) (الجدول 1-63) ويتضمن الهيكل نتائج من الكسور والتي تكون سائدة خصوصاً في الطفولة وبعد الاياس، وقامة قصيرة موروثة وسوء تشكل العظم في حال غياب الكسر. وتتركز المعالجة تقليدياً على استجابة للمشاكل بتصحيح عظمي للتشوهات ووضع سفود في نقي العظم للعظم الهش. وإن العوامل التي تثبط البيانات تحت الدراسة لتحسين الكثافة العظمية ومنع المضاعفات.

### متلازمة اهلمر دانلوس

تتشارك التغيرات في متلازمة اهلمر دانلوس (انظر الجدول 1-63) المختلفة في الجلد والأربطة. وكلها تنتج عن شذوذات سواء في تصنيع الكولاجين أو في الأنزيمات المتورطة في العملية التالية للترجمة لتصنيع الكولاجين وإذا ما تورطت الأربطة فقط فإن التشخيص متلازمة عدم الثباتية أو فرط الحركية، غير EDS، يجب أن تضاف. ويكون جلد المريض في EDS مفرط التمدد ويمكن أن يسحب بعيداً البنى التي تحته ويعود إلى وضعه الأصلي عند تحريره. ويمكن أن تسبب الرضوض الصغرى جروح فاقية. وتسمح المفاصل الصغيرة والكبيرة مفرطة التمدد ويمكن أن تكون غير ثابتة وأكثر المشاكل العظمية

الخاصة الخارج خلوية ECM والتي تدعى أيضاً السيج الضام، مهيئاً لكل النسيج والأعضاء. بالإضافة إلى ذلك، يتطلب عدداً من سلائف الميزة ECM طبيعية. مثل هجرة الخلايا خلال التكون الجنيني ونقل الضوء خلال الزجاج ونشر الأكسجين والنتروجين خلال الوسائد المتاخمة للأربطة والعمود الفقري، مرونة الأربطة. ونقل القوة بواسطة الأوتار. ولذلك فيمكن لأي شذوذ وراثي أو مكتسب لأي من المكونات البيوكيميائية المثبة لـ ECM أن يكون لها تأثيرات واسعة وكبيرة على الصحة. وتشمل المكونات الرئيسية ألياف الكولاجين والألياف المرنة والمادة الأساسية غير المتبلورة. وكلها تختلف حسب النسيج ومرحلة التطور وإن الجينات التي ترمز البناء الأولي والنقل النهائي للتحويل في نديات الشخص المكونة من ECM تكون متبعثرة في الجينات البشرية. وتعد الطفرات في هذه المورثات أكثر من 200 اضطراباً موروثاً للسيج الضام. ولقد علمنا اكتشاف السبب والامراضية لهذه الحالات تماماً كبيراً حول الوظيفة الطبيعية لـ ECM ولقد تم إثبات العديد من الحالات في الطفولة ولكن بعضها لا يتم تشخيصه حتى المراهقة أو البلوغ.

ويعرض هذا الفصل أربعة من أشيع المجموعات لهذه الاضطرابات والتي تصادف في طب البالغين ويتميز كل واحد منها بملامح في أنظمة أعضاء متعددة والتي تتدرج بشدتها.

### سوء التشكل العظمي OI

إن متلازمات الـ OI غالباً ما تكون نتيجة لطفرة في واحدة أو أخرى من المورثتين اللتان ترمزا سلسلة طليعة الكولاجين والتي تتحد لتكون البروتين الأكثر انتشاراً في الجسم البشري الكولاجين نمط 1 وهو الجزيء الليفي الأصلي ذو النهايتين الكرويتين والوسط المؤلف من الحلزون الثلاثي. وتتزوج جزيئين من طليعة الكولاجين من (1) مع جزيئ من (2) حالما تغادر الخلية وتتعدل باتحاد سلاسل داخلية مع هدر كسلة متعددة وإضافة سكريات وانقسام لجزء من نهاية طليعة الببتيد الأمينية والكربوكسيلية ويعتمد تكوين الكولاجين ذو الحلزون الثلاثي على تكرار ثلاثيات Gly-X-Y حيث تكون X,Y بقايا بولية وهيدروكسيبرولية مسيطرة. وتنظم جزيئات الكولاجين ذو الحلزون الثلاثي في الشخص إلى الليفات لتنتج نمط الارتباط المميز والذي

الجدول 63-1: بعض الاضطرابات الموروثة للليفات الكولاجين

| الاضطراب            | الوراثة                     | الخلل الرئيسي       | التظاهرات السريرية الكبرى  |
|---------------------|-----------------------------|---------------------|--|
| سوء التشكل العظمي   |                             |                     |  |
| نمط 1               | جسمية قاهرة                 | طفرة COL1A1, COL1A2 | قامة قصيرة و كسور و سوء تشكّل العظم و صلبة زرقاء و فقد السمع و سوء تشكّل العاج في بعض العائلات   |
| نمط 2               | مختلفة ناتجة عن طفرات جديدة | طفرة COL1A1         | كسور رحمية و موت الوليد بسبب الفشل التنسي  |
| نمط 3               | حسمية قاهرة<br>حسمية مقهورة | متعددة المورثات     | قامة قصيرة و سوء تشكّل عظمي شديد   |
| نمط 4               | حسمية قاهرة                 | طفرة COL1A, COL1A1  | كسور أكثر شدة من النمط 1 و لون طليعة طبيعي   |
| متلازمة اهلر دانيوس |                             |                     |  |
| النمط الكلاسيكي     | حسمية قاهرة                 | طفرة COL5A1         | فرط تمدد و جلد هش مع بديات رقيقة و واسعة و فرط حركية المفاصل                                     |
| النمط الوعائي       | حسمية قاهرة                 | طفرة COL3A1         | تمزق الشرايين الكبيرة والأحشاء والرحم و جلد هش و متبدل و سهل التكدم و فرط حركية المفاصل المتنوعة |
| نمط فرط الحركة      | حسمية قاهرة                 | ?                   | فرط حركية المفاصل و فرط تمدد الجلد المتنوع ولكن المعتدل و نديبات شاذة                            |

متلازمة مارفان بالإضافة إلى عدد من الحالات التي تشترك بالتظاهرات.

ونورث متلازمة مارفان بنمط جسي قاهر و إن حوالي 30% من الحالات لها أحد الأبوين مصاب و ينتج هذا طفرات جديدة والتي تحدث سواء في البيضة أو النطفة، وتؤثر التظاهرات على أعضاء عدة (الجدول 63-2) ويكون المرضى النموذجيين طويلي القامة بشكل غير متناسب مع أذرع و سيقان طويلة، وجنف وتشوه في الصدر الأمامي ولديه قصر بصر وخلع في العدسة/الجسمية وتوسع في جذر الأبهر. وإن الموجودة الأخيرة تجعل الأبهر ميالاً إلى التوسع والذي يزيد من معدلات الوفيات. ويتعرض المرضى أيضاً لاسترواح الصدر العضوي وتوسع القناة العصبية في العضو العجزي القطني والذي يمكن أن يسبب ألماً جذرياً.

ويجب أن يتابع الناس ذوي متلازمة مارفان سنوياً على الأقل بالإيكو الصدري لقياس قطر جذر الأبهر والوظيفة الصمامية. ويحدث قلنس الأبهر عندما يتسع الجذر بشكل معتدل ويمكن أن يكون قلنس التاجي المضاعفة الهامة لانسدال الصمام الشائع جداً. ويجب أن ينصح المرضى لتجنب التمارين العنيفة والرياضة التصادمية. وإن العلاج المزمع بعاصرات بيتا الأدرنالجية مثل الاتينولول يؤخر معدل توسع الأبهر وينقص خطر التوسع. وعندما يتوسع الجذر إلى 50 مم عند البالغ فيجب أن يعطى اعتباراً للإصلاح الوقائي للجذر سواء بطعم مركب أو بوحدة من المقربات الجديدة والتي تستبدل الجذر في حين تحافظ على الصمام لأصلي.

وإن فحص FBNI من أجل الطفرات له فائدة قليلة في تشخيص الحالات المشبوهة لأن الطفرة في هذه المورثة يمكن أن تسبب أيضاً بعض الحالات التي تلتبس غالباً مع متلازمة مارفان مثل النمط MASS

خطورة تشمل خلع الورك الولادي و الجنف الشديد و تمزق الأربطة والعضلات والقدم البيوسة. ويتعرض بعض مرضى EDS خصوصاً للفتوق. وإن الشكل الأكثر خطورة لـ EDS هو الشكل الوعائي (النمط 4 في التصنيف القديم) والذي ينجم عن عوز في الكولاجين نمط 3 ولأن هذا الكولاجين هو المكون الرئيسي لـ ECM في جدر الشرايين والرحم والأمعاء يتعرض الناس ذوي متلازمة ED الوعائي لتمزق خطير في هذه الأعضاء. وينقص المعدل المتوقع للحياة إلى النصف ويعتبر الحمل وقت التعرض للهجوم الخاص عند النساء ذوات EDS الوعائي. وإن المعالجة لكل أشكال EDS هي عرضة بشكل كبير ويمكن أن يستجيب الشكل الحديبي العيني لجرعات عالية من فيتامين C. ويتبني على المرضى ذوي الشكل الوعائي تجنب النشاطات العنيفة وأولئك ذوي الرضوض الفيزيائية ويجب أن تقدم استشارة وراثية لكل المرضى في مرحلة الطفولة.

### متلازمة مارفان

تنتج متلازمة مارفان عن شذوذات في بروتين الفيبيرلين -1 الموجود كلياً خارج الخلية. وهو غني بالسيستين ويزن 350 كيلو دالتون ويشكل روابط معكوسة ثائية الكبريت والتي تعتبر المكون الرئيسي للليفات الدقيقة خارج خلوية. ويشكل مع اللاستين والليفات الدقيقة الألياف المرنة والتي تعطي المرونة لجدر الأوعية والأوتار والوصلات والجلد. وتقوم الليفات الدقيقة بوظيفة هامة أخرى مستقلة عن اللاستين مثل بناء منطقة زون في العين والتي تصق العدسة إلى الجسم الهدبي، وتزود القوة لأنسجة معينة متضمنة الجلد والجافية وتخدم كمنظم لإنتاج السيبتوكين خلال التطور. ويرمز الفيبيرلين -1 بـ FBNI. المورثة الكبرى على الصبغي 15، حيث وجدت أكثر من 400 طفرة تسبب

الجدول 63-2: تظاهرات متلازمة مارفان والاضطرابات المتعلقة بها

| الاضطراب                  | الوراثة     | الخلل الرئيسي                   | التظاهرات السريرية الكبرى  |
|---------------------------|-------------|---------------------------------|--|
| متلازمة مارفان            | جسمية قاهرة | طفرة FBN1                       | حلق العدسة الجسمية وقصر بصر و ساد وتوسع جذر الأبهر وتوسع الأبهر والصمام الأبهري وانسداد الصمام التاجي وطول القامة الغير متوازن وتشوه في الصدر الأمامي و حنف وفرط حركية الأربطة وتعدد الجافية واسترواح الصدر. |
| المنكبوتية                | جسمية قاهرة | طفرة FBN2                       | التقزم الوراثي للأصابع والمرفق والركبة. والحنف وتفتت حلزون الأذن.  |
| أم الدم الأبهرية العائلية | جسمية قاهرة | طفرة متعددة FBN1 على loci اثنين | توسع الأبهر القريب أو البطني تسلخ الأبهر القريب أو الصدري البعيد، وتشوه حدار الصدر   |
| النمط MASS                | جسمية قاهرة | FBN1. loci غير معروفة العدد     | انسداد الصمام التاجي وقصر بصر وقامة طويلة غير متوازنة تشوه في الحدار الأمامي للصدر و ضمور الأثلام ويمكن أن يكون قطر جذر الأبهر فوق الحد الطبيعي و لكن لا يكون عادة متطوراً.                                  |

فإن كلا النمطين نتيجة طفرة في المورثة ABCC6 والتي تقع على 16p13.1 وترمز البروتين الفشائي القادر على ربط ATP. وكيف أن الطفرة في هذه المورثة تنتج الملامح السريرية فهذا غير واضح. وتركز المعالجة على المقاربات التقليدية للعديد من أنظمة الأعضاء والتي يمكن أن تتأثر.

انسداد الصمام التاجي وشذوذ الأبهر. تغيرات هيكلية وتغيرات جلدية) وأم دم أبهرية عائلية. وبالإضافة إلى ذلك، فإن البحث في الطفرات مكلف وينجح فقط في 75-80٪ من الحالات بوجود متلازمة مارفان لأسباب غير معروفة. ومع ذلك، يجب على كل مريض متلازمة مارفان أن يتلقوا نصائح وراثية مفصلة والبعض سيتابع التحليل المورثي لغاية التشخيص قبل الولادة.

## الصفرومات الكاذبة المرنة

تعتبر الصفرومات الكاذبة المرنة اضطراباً ثانوياً لـ ECM لأسباب معروفة ولكن بآلية مرضية غير واضحة. وإن السمة المرضية هي تكلس الألياف المرنة ويصبح جدار الشرايين الصغيرة والشريينات قاسياً ومتسككاً والتي تقود الأوعية المتشكلة إلى ارقاء صعب وتنعكس خاصة على النزف المعدي المعوي وتكون النتيجة الأخيرة في الاقفار الكللي والمرضى الوعائي المحيطي. وربما ينتج فرط التوتر عن مرض وعائي كلوي، وهو شائع، كما ينخفض النبض المحيطي وغالباً ما يترافق مع العرج. وإن الكسر في الصفيحة المرنة للجلد ينتج صفة آفات (جلد الدجاج المنتوف). أو الصفرومات الكاذبة في أماكن ضغط الثياب مثل الرقبة والمفصّل والحفرة الابطية. ويمكن أن تحدث التغيرات الجلدية باكراً في منتصف المراهقة ويمكن أن يصبح الجلد رخواً وفضفاضاً. وإن الكسر في الغشاء المرن في الشبكية ينتج الخطوط الوعائية. وإن الفقد التدريجي للرؤية في النزوف المجهرية والأوعية الجديدة هي المضاعفة الكبيرة. وتكون العائلات التي تبدي وراثية جسمية متنحية أكثر شيوعاً من تلك التي تخضع لوراثة جسمية سائدة. وعلى أية حال.

## أفاق مسددة تقبلية

- تطوير الفهم للأسس البيو كيميائية والجزيئية للاضطرابات الموروثة للنسيج الضام ودور الاختبارات المخبرية في التشخيص والإنذار.
- فهم أفضل للفعالية طويلة الأمد لحراحة جذر الأبهر المحافظة على الصمام في متلازمة مارفان والحالات الأخرى التي تسبب أم دم الأبهر الصاعد.
- علاج أفضل لأمراض العظم الاستقلابية في سوء تشكل العظم

## الغدد



- 64 - المحور الوطائي النخامي
- 65 - الغدة الدرقية
- 66 - الغدة الكظرية
- 67 - علم الغدد الصم التناسلية الذكرية
- 68 - الداء السكري
- 69 - نقص سكر الدم

## المحور الوطائي النخامي

### من الناحية التشريحية:

تزن الغدة النخامية pituitary بين 500-900 ملغ، وتتوضع في قاعدة الدماغ ضمن السرج التركي sella turcica. ضمن العظم الوددي sphenoid ويحدها من الوحشي الجيب الكهفي cavernous، الذي يمتد على الشريان السباتي والأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس. ويسير التصالب البصري فوق الوجه العلوي لها، ويفصله عنها الغشاء السرجي للأم الجافية dura. ويشكل سقف الجيب الوددي أرضية السرج التركي. وتشكل ثلثي الغدة ما يسمى بالفص الأمامي، في حين يشكل الثلث المتبقي الفص الخلفي.

تتلقى الغدة التحامية الأمامية توعية دموية غنية، التي تأتي بشكل أساسي من الباززة الأنسية للوطاء hypothalamus عبر الدوران البابي الوطائي النخامي. ويتم نقل الهرمونات الوطائية المحرزة والمثبطة عبر الدوران البابي الوطائي النخامي مباشرة إلى خلايا مختصة في الغدة النخامية الأمامية، حيث تقوم بتنظيم تركيب وإفراز الهرمونات النخامية الموجهة (الشكل 64-1).

إن كل نمط من الهرمونات النخامية الأمامية، وهي الهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH) وهرمون النمو (GH) والبرولاكتين (PRL) والهرمون الحاث للدرق (TSH)، يتم إفرازه من قبل نمط خلوي نخامي مختص. ويتم إفراز الهرمون اللوتيتيني الموجه للقند (LH) والهرمون المحرض لنمو الجريب (FSH) من نفس الخلايا. تشكل هرمونات GH وPRL وACTH هرمونات عديدة الببتيد، في حين أن FSH وLH وTSH تشكل بروتينات سكرية تشترك بنفس الوحدة الفرعية ألفا في حين تتميز كل منها بوحدة فرعية أخرى خاصة. يتم تركيب الأرجنين فازوبريسين AVP (والذي يعرف أيضاً بالهرمون المضاد للإدرار ADH) في النويات فوق البصرية وجانب البطينية في الوطاء وينقل عبر المحاور العصبية الطويلة إلى الفص الخلفي للغدة النخامية (الجدول 64-1). حيث يتم تخزينه ليصبح متوافراً للإفراز عند التحريض. كذلك يتم تخزين الأوكسيتوسين في النخامى الخلفية ويتم إفرازه منها.

### الهرمونات النخامية الأمامية

#### الفيزيولوجيا والاختبارات

#### هرمون النمو

يتشكل هرمون النمو من ببتيد ذو 191 حمض أميني، مع وزن جزيئي يبلغ 22000 دالتون. يتحرز إفرازه بواسطة الهرمون الوطائي المحرض لهرمون النمو GHRH الذي يتألف من 40 و44 حمض أميني، ويتشبط بتأثير السوماتوستاتين الوطائي. تقوم هذه العوامل الوطائية بالارتباط مع الخلايا النخامية الموجهة الجسمية وتنظم إفراز هرمون النمو. يرتبط هرمون النمو مع مستقبلات في الكبد ويحرض إفراز عامل النمو المشابه للأنسولين I (IGF-I)، الذي يجول في الدم مرتبطاً مع

البروتينات الرابطة، والذي يعتبر IGF-BP3 أكثرها أهمية. يقوم IGF-I بتوسط معظم التأثيرات المحرزة للنمو التي يملكها هرمون النمو. كذلك يقوم هرمون النمو بالتأثير على استقلاب السكريات.

#### تقييم احتياطي هرمون النمو:

إن الاختبارات المحرزة التي تحرض الموجهات الجسمية ضرورية لتقييم عوز هرمون النمو. لأن المستويات القاعدية لهرمون النمو كثيراً ما تكون منخفضة جداً حتى لدى الأشخاص الطبيعيين. ويعتبر نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين (اختبار تحمل الأنسولين) الاختبار المثالي في تقييم احتياطي هرمون النمو. يتم إعطاء الأنسولين وريدياً بجرعة 0.05-0.15 وحدة/كغ بقصد إنقاص مستوى غلوكوز الدم إلى 50% من مستواه البدئي أو إلى مستوى 40 ملغ/دل، مع أخذ عينات متعاقبة من القياس لمستوى هرمون النمو والغلوكوز في المصل. يعتبر نقص سكر الدم معرضاً فعلاً لإفراز هرمون النمو. وتظهر الاستجابة الطبيعية بمستوى قمي لهرمون النمو يتجاوز 5 نانوغرام/مل خلال 60 دقيقة. كما يعتبر التسريب المشترك للأرجنين وGHRH ذو حساسية ونوعية مشابهة لنقص سكر الدم المحرض بالأنسولين في تحريض إفراز هرمون النمو. كما أن المستحضرات الفموية للبروبرانولول ول-دوبا (وهي طليعة للدوبامين والنور أدرينالين) تحرض أيضاً إفراز هرمون النمو من الموجهات الجسمية النخامية. وتعتبر الاختبارات باستخدام الأرجنين ول-دوبا والبروبرانولول أكثر أماناً لدى المرضى كبار السن أو المرضى المصابين بآفات عصبية مركزية. مقارنة مع نقص سكر الدم المحدث بالأنسولين. ويتم إجراء عدة اختبارات لتشخيص عوز هرمون النمو لدى نفس المريض. لأن 90% فقط من الأشخاص الطبيعيين يستجيبون بشكل كافٍ لاختبار واحد. ويمكن استخدام مستويات IGF-I كاختبار مسح في عوز هرمون النمو، حيث أن مستويات IGF-I تنظم بتأثير هرمون النمو. ويعتبر انخفاض مستوى IGF-I مشعراً لعوز هرمون النمو. ويكون نقص مستويات IGF-I استجابة لإجراء الاختبارات المحرزة لإفراز هرمون النمو.

#### اختبارات فرط إفراز هرمون النمو:

يتم إفراز هرمون النمو بنمط نبضي، وتعتبر القياسات العشوائية لمستويات هرمون النمو غير ذات قيمة. كما أن التشنج والجوع والقلق والنمط الأول من الداء السكري والحالة الحادة للمرض يمكن أن ترافق مع فرط إفراز هرمون النمو. وفي جميع الأحوال يعتبر قياس مستويات IGF-I مشعراً مفيداً لفرط إفراز هرمون النمو لأن هذا المستوى لا يتقلب خلال اليوم، وترتفع مستويات IGF-I لدى جميع مرضى فرط إفراز هرمون النمو تقريباً. وهناك اختبار بسيط ونوعي وعملي لفرط إفراز هرمون النمو يتم فيه إعطاء الغلوكوز فمويًا، حيث يؤدي الإعطاء الفموي 100جرام من الغلوكوز إلى كبح مستويات هرمون النمو لأقل من 1 نانوغرام/مل بعد 120 دقيقة لدى المتطوعين

الجدول 63-1: المحور الهرموني النخامي - العضو المستهدف

| الهرمون الوطائي                    | الخلية النخامية المستهدفة | الهرمون النخامي المتأثر         | الغدة المحيطة المستهدفة | الهرمون المحيطة المتأثر  |
|------------------------------------|---------------------------|---------------------------------|-------------------------|--|
| المحرضة                            |                           |                                 |                         |  |
| الغضن الأمامي للغدة النخامية       |                           |                                 |                         |  |
| الهرمون المحرر للحاثة الدرقية TRH  | الموجّهات الدرقية         | الهرمون الحاث للدرق TSH         | الغدة الدرقية           | التبروكسين T <sub>4</sub><br>ثلاثي يودو التبرونين T <sub>3</sub> |
|                                    | موجّهات الحليب            | البرولاكتين                     | الثدي                   |  |
| الهرمون المحرر لهرمون النمو GHRII  | الموجّهات الجسمية         | هرمون النمو GH                  | الكبد                   | عامل النمو المشبه بالإنسولين (IGF-I)                             |
| الهرمون المحرر لموجّهات الغدة GnRH | موجّهات القند             | الهرمون اللوتيني LH             | المبيض                  | البروجسترون  |
|                                    |                           | الهرمون المحرض للجريب FSH       | الخصيتين                | التستوسترون  |
|                                    |                           |                                 | المبيض                  | الأستروجين   |
|                                    |                           |                                 | الخصيتين                | الايستيجين   |
| الهرمون المحرر للحاثة القشرية      | الموجّهات القشرية         | الهرمون المؤجّه لقشر الكظر ACTH | الغدة الكظرية           | الكورتيزول   |
| الغضن الخلفي للغدة النخامية        |                           |                                 |                         |  |
| القاروبيرمين                       |                           |                                 | الكلية                  |  |
| الأوكسيتوسين                       |                           |                                 | الرحم، الثدي            |  |
| المخبطة                            |                           |                                 |                         |  |
| السوماتوستاتين                     | الموجّهات الجسمية         | GH                              |                         |  |
|                                    | الموجّهات الدرقية         | TSH                             |                         |  |

### البرولاكتين

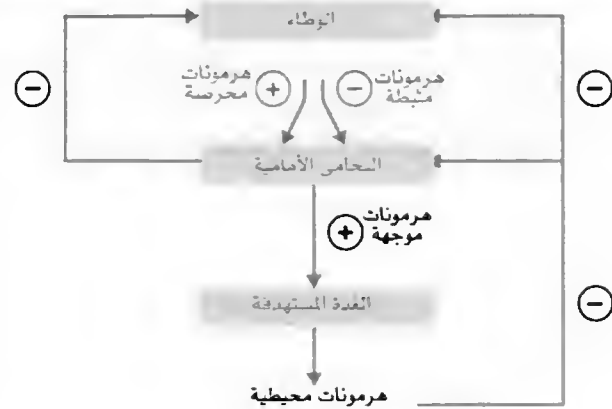
البرولاكتين PRL هو عديد ببتيد مؤلف من 198 حمض أميني وزنه الجزيئي 22000 دالتون، يتم تركيبه وإفرازه من قبل موجّهات الحليب lactotroph في الغدة النخامية. ويخضع إفراز البرولاكتين لتنظيم مثبط مسيطر من قبل الدوبامين الوطائي، مما يؤدي إلى معدل إفراز قاعدي منخفض. وتعتبر TRH وعديد الببتيد المعوي الفعال وعائياً عوامل محررة للبرولاكتين. ويكون إفراز البرولاكتين نوبياً. يؤدي الإستروجين إلى زيادة إفراز البرولاكتين القاعدي والمحرّض، في حين أن الستيرويدات القشرية السكرية والـ TSH تؤدي إلى التقليل من إفراز البرولاكتين المحرض بالـ TRH. تزداد مستويات البرولاكتين خلال الحمل. وبعد الولادة، تؤدي البرولاكتين إلى تحريض إنتاج الحليب. إلا أن استمرار الإرضاع لا يحتاج بالضرورة إلى مستويات عالية من البرولاكتين، وينخفض إفراز البرولاكتين القاعدي في حين يحافظ منعكس المص لدى الرضيع على الاستمرار بالإرضاع.

#### تقييم فرط إنتاج البرولاكتين:

تستخدم مستويات البرولاكتين القاعدية في تقييم فرط برولاكتين الدم. ويعتبر وجود مستويات قاعدية لبرولاكتين الدم أعلى من 200 نانوغرام/مل مشعراً قوياً لوجود أورام غدية adenoma مفرزة للبرولاكتين (راجع أورام البرولاكتين فيما بعد).

#### الهرمون المحرض للدرق:

الهرمون المحرض للدرق TSH هو هرمون بروتيني سكري ذو وزن جزيئي 28000 دالتون، يتركب ويفرز من قبل الخلايا الموجهة الدرقية في الغدة النخامية. يتحرّض إفراز TSH من قبل هرمون واطائي ثلاثي الببتيد TRH. كما أن التأثير التثبيطي للسوماتوستاتين الوطائي يزيد



الشكل 64-1: التنظيم بالتغذية الراجعة للمحور الوطائي-النخامي-الغدة المستهدفة.

الأصحاء. وفي ضخامة النهايات، يمكن أن تزداد مستويات هرمون النمو، أو تبقى دون تغيير أو تنخفض (لكن ليس أقل من 1 نانوغرام/مل) بعد إعطاء الفلوكوز الفموي. وتعتبر اختبارات IGF-I والكبت بالفلوكوز الفموي أساسية في التأكيد المخبري لفرط إفراز هرمون النمو لدى مرضى ضخامة النهايات (كما سنشاهد لاحقاً). إن 20-50% من مرضى ضخامة النهايات يظهرون زيادة عجائبية في إفراز هرمون النمو بعد إعطاء الهرمون المحرر للموجّهات الدرقية TRH، والتي عادة ما تثبط إفراز هرمون النمو.

الكورتيزول في البلاسما الوظيفة الكظرية النخامية الوطائية أفضل ما يمكن. إن وجود مستوى للكورتيزول عند الساعة الثامنة صباحاً أقل من 5 مكغ/دل يشير إلى قصور كظري. ويمكن استخدام مستويات ACTH المقاسة بنفس الوقت في تمييز القصور الكظري البدئي عن الثانوي. تكون مستويات ACTH طبيعية أو مرتفعة في القصور الكظري الناجم عن آفة كظرية بدئية في حين تكون منخفضة أو غائبة في القصور الكظري الثانوي لقصور واطائي. نخامي. كما تقيّد مستويات ACTH أيضاً في تحديد سببية متلازمة كوشينغ (راجع الفصل 66).

**تقييم احتياطي ACTH.** يتم إجراء اختبار تحريضي لتقييم كفاية احتياطي ACTH تحت ظروف الشدة. وعند الشك بوجود قصور في الوظيفة الكظرية، يعتبر إجراء هذه الاختبارات مخاطرة شديدة. ويجب مراقبة المرضى بشكل لصيق من قبل طبيب. يؤدي عوز ACTH الطويل الأمد إلى ضمور كظري. لذلك يمكن تقييم حالة ACTH بشكل غير مباشر عبر قياس احتياطي الكورتيزول الكظري. إن إعطاء 250 مكغ من cosyntropin (= cortrosyn [1-24] ACTH صناعي) وريدياً أو عضلياً يؤدي إلى زيادة 7 مكغ/دل أو أكثر في كورتيزول المصل. أو مستويات قمة أكثر من 18 مكغ/دل خلال 60 دقيقة عند الأشخاص الأصحاء. وتشير الاستجابة غير الكافية إلى ضعف في إفراز ACTH النخامي أو قصور كظري بدئي. وهناك العديد من الدراسات الحديثة التي تشير إلى أن التحريض منخفض الجرعة (1 مكغ) لـ ACTH يؤمن اختباراً أكثر حساسية من الجرعة 250 مكغ فوق الطبيعية تلك.

إن اختبار نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين الموصوف سابقاً كمحرض لتحريض GH النخامي يؤدي أيضاً إلى تحريض المحور الوطائي النخامي الكظري. حيث أن الحصول على مستوى قمّي للكورتيزول يبلغ 18 مكغ/دل على الأقل أو تضاعف المستوى القاعدي للكورتيزول بعد 30-45 دقيقة من بدء نقص سكر الدم يؤكد وجود احتياطي كافٍ من ACTH. ويعتبر نقص سكر الدم المحرض بالأنسولين الاختبار الأكثر دقة وموضوعية في تحديد الاستجابة الإفرازية لـ ACTH تجاه الشدة. ويعتبر هذا الاختبار مضاد استقطاب في المرضى كبار السن ولدى المرضى المصابين بآفة دماغية وعائية أو اضطرابات اختلاجية أو آفة قلبية وعائية. ويجب أن يكون الطبيب حاضراً دوماً أثناء إجراء الاختبار. يؤدي CRH المشتق من الفئس (1 مكغ/كغ وريدياً) إلى تحريض مباشر على موجات القشر في النخامي لإفراز ACTH. مع قمة تحدث خلال 15 دقيقة وقمة أخرى تالية تحدث بعد 30-60 دقيقة. إن مرضى القصور الكظري التالي لقصور نخامي لا تحدث لديهم أية استجابة بإفراز ACTH بعد إعطاء CRH. في حين أن القصور الوطائي يؤدي إلى حدوث قمة متأخرة. كما أن المرضى المصابين بأورام غدية في الخلايا النخامية الموجهة للقشر الكظري غالباً ما يظهرون استجابة متسارعة بإفراز ACTH بعد إعطاء CRH. في حين أن الأورام المفرزة لـ ACTH الهاجرة لا تحدث أية زيادة تالية على مستويات ACTH.

**تقييم فرط إفراز ACTH.** إن الأورام الغدية النخامية في الخلايا الموجهة لقشر الكظر في داء كوشينغ أو الأورام الهاجرة المفرزة لـ ACTH تؤدي إلى فرط إفراز ACTH وفرط كورتيزول الدم. وقد تمت مناقشة التشخيص في الفصل 66.

### موجهات القند (LH وFSH):

يتم تنظيم إفراز موجهات القند من LH وFSH عبر الهرمون الوطائي المحرر لموجهات القند GnRH. وهو ببتيد مؤلف من 10 حموض أمينية

التأثير الراجع السلبي للهرمونات الدرقية المحيطة على إفراز TSH يرتبط الـ TSH على مستقبلات في الغدة الدرقية thyroid ويفعل الأدينيلات سيكلاز. ويحرض قنص اليود وتركيب وتحرير الهرمونات الدرقية وهي التريوكسين T4 وثلاثي يودو التيرونين T3. وبدورهم، يقوم الـ T4 وT3 بتطبيق تأثير راجع سلبي مثبت على الإفراز النخامي لـ TSH والوطائي لـ TRH.

### تقييم إفراز TSH:

يتم قياس الـ TSH بوسائل عالية الحساسية (وسائل قياس مترية مناعية شعاعية). والتي يمكن أن تميز وبدقة مستويات منخفضة وطبيعية وعالية لـ TSH. قد ألقت الوسائل العالية الحساسية لقياس TSH الحاجة لأية اختبارات أخرى. ولدى مريض القصور الدرقي hypothyroidism، يشير انخفاض مستوى الـ TSH إلى قصور درقي مركزي (ثانوي) في حين أن ارتفاع المستوى يشير إلى قصور درقي بدئي.

### الهرمون الموجه لقشر الكظر:

الهرمون الموجه لقشر الكظر ACTH هو ببتيد مؤلف من 39 حمض أميني، يتم تركيبه كجزء من جزيء طليعة مؤلف من 241 حمض أميني (هو البروأوبويوميلاونوكورتين). والذي ينقسم فيما بعد بتأثير أنزيمي إلى بيتا ليبوتروبين (LPH) و ACTH وبيتيد جامع، وبيتيد ذو حمض أميني انتهائي في الفص الأمامي للغدة النخامية. من ثم ينقسم الـ ACTH إلى هرمون محرض للخلية القتامية ألفا (N-acetyl-ACTH [1-13]-NH<sub>2</sub>-[α MSH]) وبيتيد شبيه بموجه قشر الكظر (ACTH [18-39])، في حين أن بيتا-LPH ينقسم إلى LPH وبيتا-endorphin. يقوم الهرمون الوطائي المحرر لموجه قشر الكظر CRH. وبدرجة أقل ADH. بتحريض إفراز الـ ACTH من الخلايا النخامية الموجهة لقشر الكظر. يقوم ACTH بتحريض تركيب وإفراز الكورتيزول من الغدة الكظرية. ويحدث الكورتيزول تأثيراً سلبياً راجعاً على إفراز ACTH وCRH. يتم إفراز ACTH بشكل نبضي ويخضع لتنظيم ليلي نهاري، حيث يصل إلى مستوياته القصوى في الساعات البكرة قبل الاستيقاظ، ويتلو ذلك انخفاض ثابت حتى أواخر الليل. ويؤدي كلاً من الشدة النفسية والجسدية إلى زيادة إفراز ACTH والكورتيزول. في حين أن الستيروئيدات القشرية السكرية تثبط إفراز ACTH بالإضافة إلى تركيب وتحرير CRH وADH. كذلك يحافظ الـ ACTH على حجم الكظر عبر زيادة تركيب البروتين.

### تقييم إفراز ACTH:

يؤدي الإفراز الزائد لـ ACTH إلى حدوث متلازمة كوشينغ Cushing، والتي يمكن أن تتجم عن ورم غدي نخامي (داء كوشينغ) أو إفراز هاجر منتبذ لـ ACTH (راجع الفصل 66). يؤدي عوز ACTH إلى قصور كظري قشري، مع انخفاض في إنتاج الكورتيزول والأندروجينات الكظرية. يتم تنظيم إفراز الألدوسترون بشكل أساسي عبر محور الرنين. أنجيوتانسين، لذلك يبقى إفراز الألدوسترون سليماً.

**مستويات ACTH القاعدية.** تعتبر القياسات العشوائية لمستويات ACTH القاعدية غير مقبولة بسبب انخفاض نصف عمره في البلاسما والنمط النبضي لإفراز الهرمون. إن تفسير مستويات ACTH في البلاسما يحتاج إلى تقييم مرافق لمستويات كورتيزول البلاسما. وحيث أن ACTH يقوم بتنظيم إفراز الكورتيزول، لذلك تعكس مستويات

## التقييم الشعاعي العصبي للغدة النخامية

يؤدي وجود مظاهر سريرية تقترح سوء وظيفة وطائفة نخامية إلى ضرورة إجراء تقييم شعاعي عصبي للوطاء والنخامي من أجل تأكيد وجود وامتداد الآفات. ويجب أن يسبق هذه الدراسات التصويرية تقييمًا غذياً صمواياً، لأن حوالي 10٪ من التعداد السكاني الطبيعي يخفي أوراماً غدية مجهرية نخامية غير وظيفية وغير عرضية تكون قابلة للكشف بالتصوير بالرنين المغناطيسي MRI.

يعتبر MRI العملية التصويرية المفضلة لتقييم الآفات الوطائية النخامية. يمكن كشف آفات صغيرة يصل قطرها إلى 3-5 مم عبر إجراء MRI بمستويات سهمية وإكليلية بفواصل 1.5-2 مم. وتستخدم مادة الغادولينيوم الظليلة للمساعدة في تمييز الآفات النخامية الصغيرة عن النسيج النخامي الأمامي الطبيعي.

تعرف الأورام الغدية المجهرية microadenoma بأنها آفات نخامية قطرها أصغر من 10 مم. ويمكن أن لا يتم كشف الآفات ذات القطر أقل من 5 مم بالرنين وقد لا تؤدي إلى تبديل قوام النخامى الطبيعية. في حين أن الآفات التي تكون أكبر من 5 مم يمكن أن تسبب انحرافاً للسويقة النخامية وتحديداً للحافة النخامية العلوية.

وتعرف الأورام الغدية العيانية macroadenoma بأنها آفات نخامية قطرها أكبر من 10 مم. ويتم تمييزها بسهولة عن النسيج النخامي الطبيعي المحيط بالمرنان. ويمكن أن تؤدي إلى حدوث انحراف واضح للسويقة النخامية إلى الجانب المقابل. وكثيراً ما تتراقق الأورام التي تتجاوز 15 مم مع امتداد فوق السرج بالإضافة إلى ضغط وتبدل موقع التصالب البصري. ويمكن للمرنان أيضاً أن يظهر الامتداد الجانبي لورم غدي كبير نحو داخل الجيب الكهفي.

تشكل متلازمة السرج الفارغ empty sella السبب الأكثر شيوعاً لسرج ضخم، وتتجم عن انفتاق الغشاء العنكبوتي عبر غشاء سرجي غير مطاوع، سواءً بعد جراحة نخامية أو تشمع، أو بنجم عن آفة ولادية بدئية.

## الآفات النخامية والوطائية

تعتبر الأورام الغدية النخامية المترافقة مع فرط إفراز هرموني أكثر الآفات النخامية شيوعاً. وتكون التظاهرات السريرية الأبرك عادة هي الأعراض والعلامات المميزة الناجمة عن فرط الإفراز الهرموني. وفيما بعد، إذا كان الورم من ضمن الأورام الغدية العيانية، تبدأ الأعراض المرضية لضخامة الورم بالظهور، وتتضمن الصداع والاضطرابات البصرية (اضطرابات الساحة البصرية والشفع) وضخامة السرج والقصور النخامي. يمكن أن يحدث فقدان للبصر بشكل مرافق للآفات الوطائية أو النخامية ويتظاهر نموذجياً بشكل عمى شقي صدغي ثنائي الجانب. ويجب إجراء تقييم عصبي عيني، بما فيه دراسة الساحة البصرية. وقد تكون اضطرابات الساحة البصرية العلامة البدئية لأورام نخامية غير مفرزة. ويمكن أن يؤدي امتداد الأورام الكبيرة جانبياً نحو الجيب الكهفي إلى انضغاط الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس وتؤدي إلى شفع أو اضطرابات في حركات

يتم إفرازه بشكل نبضي. ويتم تنظيم التثبيط السلبي بالتقييم الراجع عبر الاستيروئيدات المنسلية (الإستروجين والتستوسترون) والبيتيدات (الإنهيبين والأكثيفين). يتم إفراز LH وFSH بشكل نبضي، متوافق ومتزامن مع التحرير النبضي لل GnRH. إن تحرير GnRH يحدد بدء حدوث البلوغ ويخلق موجات موجات القند في منتصف الدورة والضرورية للإباضة. تملك الاستيروئيدات المنسلية تأثيراً إيجابياً وسلبياً راجعاً على إفراز موجات القند. كما أن عديد الببتيد المنسلية الإنهيبين، الذي يتم إنتاجه في الخلايا المحببة المبيضية وخلايا سيرتولي الخصوية، يحدث تأثيراً مثبطاً سلبياً على إفراز FSH. في حين أن الأكثيفين يقوم بتحريض إفراز FSH. يقوم FSH وLH بالارتباط مع مستقبلات موجودة في المبيضين والخصيتين وتحرض إفراز الاستيروئيدات الجنسية (بشكل مسيطر LH) بالإضافة إلى تحريض تكون الأعراس (بشكل مسيطر FSH). يقوم LH بتحريض إفراز الاستيروئيدات المنسلية من قبل خلايا لايدغ الخصوية والجريبات المبيضية. وعند النساء، تؤدي موجة LH الإباضية إلى تمزق الجريب ومن ثم تشكل الجسم الأصفر. ويؤدي FSH إلى تحريض تكون النطف في خلايا سيرتولي عند الرجال وتطور الجريبات عند النساء.

## تقييم المحور الوطائي النخامي المنسلية

تختلف مستويات LH وFSH حسب العمر وخلال الدورة الطمثية عند النساء. تكون مستويات موجات القند قبل البلوغ منخفضة، وترتفع المستويات لدى النسوة بعد سن اليأس. تكون مستويات LH وFSH لدى الذكور نبضية لكنها أقل تموجاً منها عند النسوة. خلال الطور الجريبي من الدورة الطمثية، ترتفع مستويات LH بشكل ثابت، مع تناقص في منتصف الدورة يحرض الإباضة. وترتفع مستويات FSH خلال المرحلة الباكرة من الطور الجريبي، وتخفض في المرحلة المتأخرة منه، مع قمة في منتصف الدورة تتزامن مع موجة LH. وينخفض كلاً من LH وFSH بعد الإباضة. يتم قياس مستويات FSH وLH عند الرجال على ثلاث عينات مأخوذة بفواصل زمني 20 دقيقة، يتوافق مع الإفراز النبضي الطبيعي.

إن تقييم موجات القند والاستيروئيدات القشرية لدى النساء يعتبر أكثر تعقيداً. إلا أن النسوة ذوات الدورات الطمثية المنتظمة والتركيز الطبيعي للبروجسترون المصلي خلال الطور اللوتينيني نادراً ما يحدث لديهم قصور مميز في موجات القند. ولدى النسوة المصابات بغياب الطمث، يمكن أن يؤدي قياس المستويات المصلية لـ LH وFSH والإستراديول والبرولاكتين وموجه القند المشيمي البشري hCG إلى التمييز بين (1) القصور المبيضي البدئي، مع ارتفاع مستويات FSH وLH وبقاء مستويات البرولاكتين طبيعية، و(2) فرط برولاكتين الدم، مع ارتفاع مستويات البرولاكتين ووجود مستويات طبيعية أو منخفضة لـ LH وFSH والإستراديول أثناء الطور الجريبي. و(3) الحمل، مع إيجابية hCG ومستويات طبيعية أو مرتفعة للبرولاكتين، مستويات طبيعية أو مرتفعة لـ LH ومستويات مرتفعة للإستراديول.

يتم تشخيص عوز موجات القند بشكل أفضل عبر القياس المتزامن لمستويات موجات القند في المصل وتركيز الاستيروئيدات المنسلية. يؤدي وجود مستويات منخفضة أو طبيعية لـ FSH وLH مع وجود مستويات منخفضة للتستوسترون (عند الرجال) أو الإستراديول (عند النساء) إلى تأكيد التشخيص. ويؤدي وجود مستويات منخفضة من الاستيروئيدات المنسلية مع وجود مستويات مرتفعة لموجات القند إلى تشخيص القصور المنسلية البدئي.



الجدول 64-2: سببية القصور النخامي

| نمط الآفة | السبب   |
|-----------|---|
| خثنية     | سوء تصنع عشوائي بحري<br>متلازمة Prader-Willi<br>متلازمة Lourance-Moon-Biedl<br>عوز معزول هرمون أو عامل تحرير في النخامى الأمامية  |
| ورمية     | أورام نخامية<br>أورام غدية مغررة<br>أورام غدية غير مغررة<br>أورام وراثية<br>الورم القحفي المتطوي<br>الورم العجائى<br>الورم الجسري<br>الورم البشري<br>الورم نظير الشرايى<br>الورم الدبقي<br>المفوما<br>الورم التحائى<br>السرطانات النخاعية |
| أوتشاحية  | داء الهيموكروماتوز<br>الهيستوسايتوز من نمط خلايا لانغر هانس<br>الساكروئيد<br>السرطانة الانتقالية (نُدَى وقصات)<br>الداء النشواني amyloidosis  |
| إنتانية   | التدور<br>الغفلور<br>الإفريقي   |
| رض        | الترص والنزف القحفي   |
| هيزيائي   | الإشعاعات المؤينة<br>فص السويقة<br>الحراحة  |
| وعائية    | التحر النخاعي بعد الولادة (متلازمة شيل)<br>السكتة النخامية<br>أم الدم السباتية  |

المنعكسات. ويمكن تمييز القصور الدرقي الثانوي عن البدني عبر وجود مستويات منخفضة لـ TSH جائلة في الدوران مع وجود مستويات منخفضة للهرمون الدرقي.

عوز موجهاً القند. يؤدي القصور المنسلي من منشأ مركزي خلال الطفولة إلى فشل الدخول في البلوغ الطبيعي. حيث يتأخر نمو الأنداء عند الفتيات وينقص مقدار شعر العانة والإبط، ويحدث لديهن غياب طمث بدئي. وعند الصبيان، يبقى القضيب والخصيتين صغير الحجم ويكون شعر الجسم خفيفاً ومتناثراً. تعتبر الهرمونات الجنسية ضرورية لإغلاق المشاش في العظام الطويلة. لذلك، في حالات عوز موجهاً القند المعزول، يستمر النمو (مع بقاء هرمون النمو سليم) بسبب فشل التحام المشاشات. مما يؤدي إلى مراهقين طوال القامة مع نسب تماثل المخصيين (نسبة القسم العلوي إلى السفلي أقل من 1/1). وعند النساء البالغات، يتظاهر القصور المنسلي بضمور الثديين وفقدان

العضلات العينية خارج المقلة. يجب نفي القصور النخامي لدى هؤلاء المرضى، ويجب قياس مستويات البرولاكتين لديهم.

## القصور الوطني

لدى الأطفال والبالغين الصغار، يعتبر الورم القحفي البلعومي السبب الأكثر شيوعاً للقصور الوطني. كما أن الأورام البدئية في الجملة العصبية المركزية مثل الأورام الجسرية pinealoma والأورام البشراية dermoid ونظيرة البشراية epidermoid تسبب قصوراً وطنياً عند المراهقين. وتتضمن التظاهرات السريرية للأورام التي يمكن أن تحدث قصوراً وطنياً كلاً من فقدان الرؤية، وأعراض ارتفاع التوتر داخل القحف (الصداع والإقياء) وقصور الوطاء (بما فيها فشل النمو) والبيبة التفهة. وتشمل الاضطرابات الوطنية اضطرابات العطش (والتي تؤدي إلى التجفاف أو العطش الشديد وتعدد البيلات) واضطرابات الشهية (والتي ينتج عنها فرط الجوع والبدانة) واضطرابات تنظيم الحرارة والسلوك والوعي (وما ينتج عنه من نعاس وعدم استقرار عاطفي). تعتبر البيبة التفهة diabetes insipidus تظاهرة شائعة للآفات الوطنية ويندر حدوثها في الآفات النخامية البدئية. يتأكد التشخيص بالمرنان. وبسبب حدوث القصور النخامي بشكل متكرر مع آفات وطنية، يجب إجراء تقييم كامل لوظيفة النخامى الأمامية.

يعالج الورم القحفي البلعومي بالاستئصال الجراحي ومن ثم المعالجة الشعاعية. ونحتاج عادة في الأنماط الأخرى من الأورام الوطنية إلى إجراء الخزعة لوضع التشخيص النسيجي قبل الاستئصال الجراحي، لأن بعض هذه الأورام (مثل dysgerminoma) قد يكون حساساً للمعالجة الشعاعية.

## القصور النخامي

ينتج القصور النخامي عن نقص إفراز واحد أو أكثر من الهرمونات النخامية. وتتجم المتلازمة سواءً عن تخرب الغدة النخامية الأمامية أو عن سوء وظيفة الغدة النخامية تالي لموز عوامل وراثية مثبطة/محرضة تقوم عادة بتنظيم الوظيفة النخامية. يمكن أن ينجم القصور النخامي عن آفات خلقية أو مكتسبة (الجدول 64-2) ويكون القصور النخامي عادة مرضاً بطيئاً غادراً. وقد تؤدي الآفات النخامية إلى فقدان هرمون وحيد أو هرمونات عديدة.

## المظاهر السريرية

عوز هرمون النمو. يتظاهر عوز هرمون النمو خلال مرحلة الرضاعة والطفولة بتراجع النمو وقصر القامة وهبوط سكر الدم الصيامي. في حين يمكن أن تتظاهر متلازمة عوز هرمون النمو عند البالغ بزيادة النسيج الشحمي البطني وتراجع القوة وتحمل الجهد، مع كتلة جسمية هزيلة متناقصة وزيادة الكتلة الشحمية، والضعف النفسي الجسمي للمريض. وغالباً ما يكون عوز هرمون النمو عند البالغ مترافقاً مع أعراض أخرى لقصور النخامى الشامل.

عوز الحاشة الدرقي TSH. يؤدي عوز الحاشة الدرقي إلى قصور وظيفي وتغيرات في الغدة الدرقيّة. وتتضمن المظاهر السريرية للقصور الدرقي كلاً من الكسل والإمساك وعدم تحمل البرد وبطء القلب وخسارة الوزن وضعف الشهية وجفاف الجلد وتأخر زمن استرخاء

عرضاً متكرراً، وعادة ما ينجم عن الضغط على الفشاء السرجي. وعند امتداد الورم إلى المسافة حول السرج، قد ينضغط التصالب البصري، مما يؤدي إلى عمى شقي صدغي ثنائي الجانب أو ضعف صدغي ثنائي الجانب علوي. ويؤدي الامتداد الجانبي نحو الجيب الكهفي إلى حدوث آلام عينية أو شفع أو انسداد جفني نتيجة لسوء عمل الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس. ويؤدي انضغاط النسيج النخامي السليم المحيط بالورم النخامي المتضخم إلى نقص إفراز واحد أو أكثر من الهرمونات النخامية الموجهة، مما يؤدي إلى ظهور أعراض وعلامات القصور النخامي. وتؤدي الآفات النخامية المخربة إلى فقدان الهرمونات، والذي يتبع نظاماً خاصاً: في البدء هرمون النمو. ويلتوهُ LH وFSH، ومن ثم TSH وACTH.

### الأورام المفردة للبرولاكتين

من ضمن الأورام المفردة للبرولاكتين، تعتبر الأورام المجهرية هي النمط الأكثر شيوعاً عند النساء. في حين أن الأورام العيانية تكون أكثر شيوعاً عند الرجال. يؤدي فرط برولاكتين الدم عند النساء إلى حدوث قصور منسلي ناجم عن قصور موجهات القند، والذي يؤدي إلى عوز الإستروجين. تكون مستويات موجهات القند عادة طبيعية في المصل وتخفض مستويات الستيروئيدات الجنسية. يؤدي البرولاكتين إلى تثبيط النمط النبضي في إفراز موجهات القند ويثبط تموج LH في منتصف الدورة، مما يؤدي إلى اللاباضة. وعند الرجال المصابين بفرط برولاكتين الدم، تكون مستويات التستوسترون عادة مثبطة.

### المظاهر السريرية

بغض النظر عن سبب فرط برولاكتين الدم، تكون المظاهر السريرية واحدة. وكثيراً ما يتم تمييز الأورام المفردة للبرولاكتين بشكل أبكر عند النساء، اللواتي تصبن باضطرابات طمثية وعمق. بالمقارنة مع الرجال، الذين يصابون بتناقص القدرة الجنسية والعانة.

يحدث لدى حوالي 90% من النساء المصابات بفرط برولاكتين الدم غياب للطمث وغياب للحليب أو عمق. وإذا بدأ ظهور الورم قبل بداية الطمث، يمكن أن تصاب المراهقات بانقطاع طمث بدئي. تعتبر الأورام المفردة للبرولاكتين مسؤولة عن 15-20% من انقطاع الطمث الثانوي. وتترافق اللاباضة مع حدوث العمق. ويمكن لانقطاع الحليب أن يسبق أو يرافق أو يتلو الاضطرابات الطمثية، وقد لا يكون واضحاً سريرياً، وقد يكشف فقط خلال فحص الثدي.

قد يؤدي عوز الأستروجين إلى حدوث آلام عظمية وجفاف مهلي ونوب توهج وفرط تهيج. يحرض البرولاكتين إنتاج الأندروجينات الكظرية، وقد يؤدي فرط الأندروجينات إلى زيادة الوزن والشعرانية. ويمكن أن يترافق فرط برولاكتين الدم مع القلق والاكتئاب.

يصاب الرجال عادة بفقدان القدرة الجنسية والعانة نتيجة للقصور المنسلي. وغالباً ما يتأخر ربط هذه الأعراض مع حالة ورم نخامي مفرز للبرولاكتين، الأمر الذي يؤدي إلى تأخير متكرر في التشخيص حتى ظهور علامات الإصابة البصرية والصداع والقصور النخامي.

### التشخيص

هنالك العديد من الحالات الفيزيولوجية (مثل الحمل والشدة وتحريض الحلمة) وبعض الأدوية المعينة (الفينوتيازينات، الميتيل دوبا، السيميتيدين، الميتوكلوبراميد) وبعض الحالات المرضية (القصور الدرقي، القصور الكلوي المزمن، آفات جدار الصدر) التي تؤثر على

شعر العانة والإبطيين، وغياب طمث ثانوي. ويتطور لدى الرجال المصابين بقصور منسلي ضمور في الخصيتين وتناقص الطاقة الجنسية وعانة وفقدان شعر الجسم.

**عوز ACTH.** يؤدي عوز ACTH إلى قصور كظري، وينتج عنه الكسل والضعف والفتيان والإقياء والتجفاف وهبوط التوتر الانتصابي والسبات. وفي حالة عدم تقديم العلاج، تنتهي الحالة بالوفاة.

**عوز ADH (الفازوبريسين).** يحدث عوز الفازوبريسين في حالات قصور النخامي الخلفية ويؤدي إلى بيلة تقهه مع تعدد بيلات وعطش شديد وبيلة ليلية.

### التشخيص

لقد تمت مناقشة تشخيص عوز الهرمون النخامي سابقاً عند دراسة كل هرمون على حدة.

### المعالجة

يجب أن يتلقى مرضى قصور النخامي الشامل إعاضة كافية من التيروكسين والستيروئيدات القشرية والستيروئيدات الجنسية المناسبة. ويجب أن يتم إعطاء الأطفال المصابين بقصور القامة الناجم عن عوز هرمون النمو معالجة معيضة لهذا الهرمون. ويتم حالياً تقييم فعالية وسلامة المعالجة المعیضة لهرمون النمو عند البالغين الذين يصابون بعوز هرمون النمو. تؤدي المعالجة بالتستوسترون عند الرجال إلى استعادة الطاقة الجنسية وقدرة الإنجاب، ونمو شعر الجسم، والقوة العضلية. كما تؤدي المعالجة المعیضة بالأستروجين عند النساء إلى الحفاظ على الصفات الجنسية الثانوية ومنع حدوث نوبات التوهج الحارة. كما يمكن إعطاء موجهات القند البشرية وhCG عضلياً أو إعطاء GnRH تسريباً وريدياً لإحداث الإباضة. وعند المرضى المصابين بعوز مشترك لكل من TSH وACTH، يجب تعويض الستيروئيدات القشرية السكرية قبل التيروكسين، لأن التيروكسين يمكن أن يثير القصور الكظري وقد يسبب قصوراً كظرياً حاداً.

### أورام النخامي

تتضمن النخامي خمسة أنماط خلوية، وكل منها (لوحده أو بالمشاركة مع نمط آخر) يمكن أن يعطي منشأ لورم نخامي غدي، والتي تفرز هرمونات مميزة للنمط الخلوي الخاص. يمكن أن تكون الأورام النخامية أيضاً غير وظيفية، ومثل هذه الأورام لا تفرز هرمونات فعالة حيوياً، لكنها يمكن أن تفرز وحدة فرعية ألفا الشائعة في الهرمونات البروتينية السكرية. تعتبر أورام البرولاكتين هي النمط الأكثر شيوعاً من الأورام النخامية المفردة. عادة ما تكون الأورام النخامية تتشؤات سليمة. وهنالك بعض الدراسات حول وجود سرطانات نخامية مع انتقالات بعيدة.

يتم تشخيص الأورام النخامية المفردة عادة عن طريق مجموعة من العلامات والأعراض الناجمة عن فرط إفراز الهرمون النخامي الموجه النوعي. تؤدي الأورام الغدية المفردة لهرمون النمو إلى ضخامة نهايات، في حين تؤدي الأورام المفردة للبرولاكتين إلى غياب طمث وغياب الحليب عند النساء وقصور جنسي عند الرجال، أما الأورام الغدية المفردة لا ACTH فتؤدي إلى حدوث داء كوشينغ. يمكن للأورام الغدية النخامية الكبيرة (مفردة أو غير مفردة) أن تؤدي إلى علامات وأعراض ناجمة عن الضغط على البنى المجاورة. ويعتبر الصداع

الجدول 64-2: المظاهر السريرية لضخامة النهايات

| التبدلات                       | التظاهرات                   |
|--------------------------------|-----------------------------|
| التبدلات الحسية                |                             |
| تبدلات نهايات الأطراف          | ضخامة اليدين والقدمين       |
| التبدلات العضلية الهيكلية      | الآلام المفصليّة            |
|                                | بروز الفك السفلي            |
|                                | سوء الأسنان                 |
|                                | عشوائية بفق العنق           |
|                                | خلل العضلات التدريجي        |
| التبدلات الجلدية               | تقرق                        |
| التبدلات الكولوية              | البثورات                    |
|                                | الشرطانية                   |
| التبدلات القلبية الوعائية      | اعتلال العضلة القلبية       |
|                                | ارتفاع الضغط الشرياني       |
| الاضطرابات الحشوية             | اللسان                      |
|                                | الدرق                       |
|                                | الكبد                       |
| التبدلات الصماوية والاستقلابية |                             |
| السكري                         | اضطرابات طمثية              |
|                                | انقطاع الحليب               |
|                                | نقص القدرة الحسية           |
| اضطرابات استقلابية             | نقص تحمل السكر              |
|                                | الداء السكري                |
| الشحوم                         | فرط التعرق الثلاثية في الدم |

## المعالجة

تعتبر الجراحة المجهرية عبر الوتدي المعالجة البدئية المفضلة. وتؤدي إلى تراجع سريع في مستويات هرمون النمو مع تناقص معدلات الأمراض الجراحية. وتكون نسب الشفاء متناسبة مع حجم الورم قبل العمل الجراحي، وتصل إلى معدلات نجاح تبلغ 90% لأورام ذات حجم صغير أو متوسط (>2سم). وتعتبر المعالجة الشعاعية طريقة فعالة في إنقاص معدل فرط إنتاج هرمون النمو، لكن الوقت المطلوب لبدء تأثيره قد يطول لأكثر من 20 سنة. وتكون نسبة حدوث القصور النخامي عالية. تشمل المعالجة الطبية عادة استخدام مشابيه السوماتوستاتين، لأن البروموكريبتين (وهو مشابه للدوبامين) يكون فعالاً في كبت هرمون النمو عند أقلية فقط من مرضى ضخامة النهايات. يعتبر الأوكتيرويد أسيتات (مشابه للسوماتوستاتين طويل الأمد) فعالاً جداً في إنقاص مستويات هرمون النمو وIGF-I إلى الطبيعي لدى الغالبية العظمى من مرضى ضخامة النهايات المعالجين به، وقد أشير في بعض الدراسات إلى أنه يؤدي إلى انكماش الورم في بعض الحالات. يتم إعطاء هذا الدواء عبر الحقن تحت الجلد ثلاثة مرات يومياً. ونحتاج إلى معالجة مستمرة. وتشمل التأثيرات الجانبية هنا كلاً من الإسهال ونوب المفص البطني وتطبل البطن وتشكل الحصيات المرارية غير العرضية. وقد تمت الموافقة على مستحضر مخزن يعطى عضلياً بجرعة شهرية من أجل السيطرة على فرط إفراز هرمون النمو في ضخامة النهايات.

## الأورام النخامية المفرزة لـ ACTH

لقد تمت مناقشة هذه الأورام في الفصل 66.

إفراز البرولاكتين. هذه الحالات يمكن أن تتوافق مع ارتفاع معتدل بمستويات برولاكتين الدم. لكن وجود مستويات قاعدية للبرولاكتين في الدم تتجاوز 200 نانوغرام/مل يشير عادة إلى ورم مفرز للبرولاكتين. ويجب تأكيد التشخيص بالمرنان.

## المعالجة

تؤدي المعالجة الطبية بمشابه للدوبامين (البروموكريبتين أو الكابريغولين) إلى استعادة الوظيفة المنسلية والقدرة على الإنجاب لدى الغالبية العظمى من المرضى. ويؤدي مشابه الدوبامين إلى انكماش الورم لدى مقدار كبير من مرضى الأورام الغدية العيانية. وتستطب الجراحة عبر الوتدي لدى مرضى الاضطرابات في الساحة البصرية أو الأعراض العصبية لدى المرضى الذين لا يتحملون العلاج الدوائي.

## ضخامة النهايات والعملاقة

يؤدي فرط إفراز هرمون النمو في مرحلة الطفولة إلى حدوث العملاقة gigantism، في حين يؤدي ذلك عند البالغين الذين التحمت لديهم المشاشات إلى حدوث ضخامة النهايات acromegaly مع فرط نمو موضع للعظام في نهايات الأطراف. غالباً ما يكون فرط إفراز هرمون النمو ناجماً عن ورم غدي نخامي مفرز لهرمون النمو. وقد تم وصف حالات إفراز هاجر منتبذ لهرمون النمو من أورام معنكية أو ثديية أو رئوية. قد يحدث إفراز منتبذ هاجر لـ GH في أورام خلايا الجزر المعنكية والكارسينويد القيصبي أو المعوي. ويتظاهر كل من GH وGHRH المنتبذ سريرياً بضخامة النهايات، لكنه نادر جداً.

## المظاهر السريرية

تعتبر المظاهر السريرية لضخامة النهاية غادرة، وقد تستغرق عدة سنوات لتعطي مظاهر تفيد في التشخيص. تؤدي عدم معالجة ضخامة النهايات إلى زيادة معدلات الأمراض والوفيات في المراحل المتأخرة من المرض. وتعتبر ضخامة نهايات الأطراف المظهر السريري الأكثر كلاسيكية. ويتظاهر بزيادة عرض اليدين والقدمين وخشونة ملامح الوجه. تتضخم الجيوب الوجهية مؤدية إلى تشكل حواف بارزة فوق الحجاج. وينمو الفك السفلي للأسفل والامام مؤدياً إلى بروزه وزيادة المسافة بين الأسنان. ويزداد قياس الخاتم والقفازات والأحذية نتيجة لضخامة النسج الرخو في اليدين والقدمين. وتترافق التبدلات في العظام والنسج الرخوة مع تظاهرات غدية صماوية واستقلابية وجهازية (الجدول 64-3).

## التشخيص

يقوم IGF-I بتوسط التبدلات الكلاسيكية في نهايات الأطراف التي تحدث في ضخامة النهايات. وترتفع مستوياته لدى كل مرضى ضخامة النهايات عملياً. ويتم الحصول على تأكيد كيميائي حيوي عبر قياس مستويات هرمون النمو بعد ساعتين من إعطاء مقدار فموي من الفلوكون. ويساعد مرنان الغدة النخامية في تحديد موضع الورم وتقييم حجمه. وأكثر من 90% من مرضى ضخامة النهايات يكون حجم الأورام لديهم أكبر من اسم. وعند عدم كشف كتلة نخامية، يجب التفكير بمصدر خارج نخامي لـ GH أو GHRH المنتبذ، وإجراء دراسات تصويرية للصدر والبطن.

## الأورام النخامية المفرزة لموجهاً القند

تعتبر الأورام النخامية المفرزة لموجهاً القند نادرة وتشاهد بشكل رئيسي لدى الرجال. وتكون الغالبية العظمى من الأورام كبيرة عند اكتشافها وتفرز FSH فقط بشكل مفرط. يتظاهر المرضى عادة بأعراض وعلامات الضغط الموضعي، مثل الإصابة البصرية. وقد يتظاهر المرضى أيضاً بقصور منسلي مع مستويات طبيعية أو منخفضة من التستوسترون أو تعداد نطاف طبيعي أو منخفض. وينجم ذلك عن التأثيرات المثبطة للمستويات العالية من موجهاً القند (FSH و LH) بشكل مزمن على الخصيتين. وفي حالات نادرة يمكن لفرط LH أو يحرض مستويات التستوسترون.

يعتبر الاستئصال الجراحي للأورام النخامية المفرزة لموجهاً القند العلاج البدئي المعتاد. لكن المرضى غالباً ما يكونون بحاجة لعلاج شعاعي تالي بغرض السيطرة على فرط إنتاج LH و FSH بشكل كافي.

## الأورام النخامية المفرزة للحثالة الدرقية

يعتبر هذا النمط من الأورام نادراً جداً ويتظاهر بفرط نشاط درقي وسلعة درقية ومستويات مرتفعة من TSH غير متناسبة مع وجود مستويات عالية من الهرمون الدرقي. وعادة ما تكون الأورام المفرزة لـ TSH من نمط عديد الهرمونات، وتفرز بالإضافة إليه كلاً من هرمون النمو والبرولاكتين والوحدة الفرعية ألفا من الهرمون البروتيني السكري. في البدء يتم إنقاص حجم الكتلة الورمية بالجراحة. وعادة ما تكون هذه الأورام مقاومة للإزالة، الأمر الذي يتطلب إجراء عدة عمليات جراحية أو جراحات متعددة من المعالجة الشعاعية. وقد تبين أن الأوكثيرويد أسيتات (مشابه للسوماتوستاتين) قد يفيد في إنقاص إفراز TSH لدى المرضى المصابين بهذه الأورام كما يؤدي إلى انكماش الورم في بعض الحالات. وقد نحتاج إلى تطبيق اليود المشع 131 أو الجراحة لإنقاص الحجم الدرقي بغرض السيطرة على الانسداد الدرقي.

## الغدة النخامية الخلفية

تقوم الغدة النخامية الخلفية بإفراز هرمون ADH وهرمون الأوكسيتوسين. تتركب هذه الهرمونات ضمن النويات الوطائية فوق البصرية وحول البطينية في أجسام الخلايا العصبية التي تمتد من الوطاء إلى النخامى الخلفية. يتشكل الـ ADH من بيتيد تساعي من النمط D-1084 مع بنية حلقة وارتباط ثنائي الكبريت، ويساهم في تنظيم توازن الماء ويعتبر مقبضاً وعائياً فعالاً. يرتبط الـ ADH مع مستقبلات على الأنابيب الكلوية، ويزيد نفوذية الغشاء اللمعي لظاهرة الأقفية الجامعة للماء، وبالتالي يسهل عود امتصاص الماء وتكثيف البول. ويؤدي التأثير الأعظمي للـ ADH إلى حجم صغير من البول المكثف مع حلولة عالية (تصل حتى 1200 ميلي أوسمول/كغ). ويؤدي عوز الـ ADH إلى حجم كبير جداً من البول الممدد جداً (ينخفض حتى 100 ميلي أوسمول/كغ)، وبالإضافة إلى تأثيراته الأنبوبية الكلوية، يرتبط الـ ADH أيضاً مع مستقبلات شريانية محيطية، ويؤدي إلى تقبض وعائي وبالتالي زيادة في ضغط الدم. لكن يوجد تأثير معاكس للتأثير الرافع لضغط الدم الذي يحدثه ADH وهو أن ADH نفسه يؤدي إلى بطة قلبي وتثبيط الفعالية العصبية الودية.

يؤدي عوز الـ ADH أو عدم حساسية الكليتين لتأثير الـ ADH إلى حدوث البيلة التفهة، والتي تتظاهر بتعدد بيلات وعطش شديد. يؤدي

الإفراز غير المناسب لكميات كبيرة من ADH إلى حدوث متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإدرار (SIADH) ويسبب حالة نقص صوديوم الدم.

يتشكل الأوكسيتوسين من بيتيد تساعي من النمط D-1007 مع بنية حلقة وارتباط ثنائي الكبريت، ويؤدي إلى تقبض العضلات الملساء الرحمية.

## البيلة التفهة

يمكن للبيلة التفهة أن تكون من منشأ مركزي (عصبي) حيث يكون هنالك قصور في إفراز المقادير الكافية من الهرمون المضاد للإدرار ADH من الفص الخلفي للنخامى، أو تكون من منشأ كلوي ينجم عن قصور الكليتين في الاستجابة للمقادير الكافية من الـ ADH الجائل في الدوران. وبغض النظر عن السبب، يتظاهر المرضى بأعراض تعدد البيلات وإطراح مقادير عالية من البول الممدد. ويؤدي ذلك إلى حدوث تجفاف خلوي وخارج خلوي، وتحريض العطش. الأمر الذي يؤدي إلى العطش الشديد. إن الأسباب المركزية للبيلة التفهة تكون مختلفة كلياً عن أسباب البيلة التفهة الكلوية (الجدول 4-64). وهناك العديد من أسباب القصور النخامي (خاصة تلك التي تصيب الوطاء) تكون مسببة أيضاً لبيلة تفهة.

## التشخيص التفريقي

يجب تمييز البيلة التفهة (مركزية أو كلوية) عن العطش الشديد البدئي، وهو اضطراب إجباري للعطش يقوم فيه المرضى بشرب فائض يصل حتى 10-5 لتر من الماء يومياً. ويؤدي إلى انخفاض إفراز الـ ADH وبالتالي حدوث البيلة. وأحد المظاهر السريرية المميزة المتوفرة هنا هي أن المرضى البيلة التفهة يفضلون الشراب المثلج.

الجدول 4-64: أسباب البيلة التفهة

اسباب البيلة التفهة المركزية،

محولة السبب

عائلية

استئصال الوطاء.

ارتشاح الوطاء والنخامى الخلفية:

- الهيموسايتوز معطل خلايا لانغرهانس

- الأورام الحبيبية.

إنشائية

ورمية (داخل الصرح وخوالي الصرح)

صاعية ذاتية.

اسباب البيلة التفهة الكلوية

محولة السبب

حسية

داء كلوتي مزمن (التهاب كب وكنية مزمن/داء الكلى عديدة الكسبات/

الداء الكيسي المبي).

نقص بوتاسيوم الدم

فرط كس الدم

فقر الدم المحلي

الأزوية

الليتيوم

الفلوريد

التي هيبتوسيتيكس

الكولسيمين-

الحفاظ على حالة ثبات في استنزاف الصوديوم الخفيف مع تخفيف الحمل المنحل على الكلتيين وبالتالي زيادة عود الامتصاص في الأنبيب القريبة. ويمكن استخدام المدرات بالاشتراك مع حمية قليلة الملح لتحقيق هذا الهدف.

### متلازمة الإفراز غير الملانم للهرمون المضاد للإدرار

تتميز SIADH بوجود تراكيز من الـ ADH في المصل مرتفعة بشكل غير ملائم مقارنة مع حلولية البلاسما، مما يؤدي إلى احتباس الماء وبالتالي نقص صوديوم الدم وانخفاض حلولية البلاسما (أقل من 280 ميلي أسمول/كغ). تتكاثف حلولية البول بشكل غير ملائم بالنسبة لحلولية البلاسما المنخفضة وتكون أعلى من حلولية البلاسما. يتم وضع التشخيص فقط عند غياب حالات وسمية مثل المتلازمة النفروزيية أو القصور القلبي أو التشمع، ومع وجود وظيفة كلوية وكظرية ودرقية طبيعية. تعتمد الأعراض والعلامات السريرية على درجة هبوط صوديوم الدم ومعدل انخفاض حلولية البلاسما. حيث تتظاهر أعراض الصداع والقمة والإقياء والارتباك مع مستويات للصوديوم في الدم بين 115-120 ميلي مكافئ/ل، في حين أن عدم التوجه والذهول والسبات والاختلاجات والاضطرابات العصبية البؤرية لا تشاهد ما لم ينخفض مستوى صوديوم الدم إلى أقل من 110 ميلي مكافئ/ل.

### الأسباب

هنالك العديد من الحالات السليمة والخبيثة ترافق مع SIADH (الجدول 64-5).

الجدول 64-5: الآليات المتوافقة مع متلازمة الإفراز غير الملانم للهرمون

| المخاض للإدرار                |                       |
|-------------------------------|-----------------------|
| المرضى/الدواء المدخن          | نمط المرضى            |
| خبيثة                         | آفات رئوية            |
| سرطانة صغيرة الخلايا          |                       |
| طحمة                          |                       |
| الأنور                        |                       |
| ذات الرئة (فيروسي/حارومي)     |                       |
| خراج                          |                       |
| التهاب سحايا (فيروسي/ حارومي) | آفات جهاز عصبي        |
| دربي/ مطري                    | مركزي                 |
| حراحت وماغية،                 |                       |
| وض على الأنور                 |                       |
| كلوفيرات                      | تأثيرات دوائية جانبية |
| كلونيدروبياميد                |                       |
| سيكوفوسلاميد                  |                       |
| فيوتياريتات                   |                       |
| كاونامازين                    |                       |
| أورام (إنتاج المنشط           |                       |
| عن (سارگوما)                  | الناحر للهرمون        |
| سرطانة في المنح أو المنكته    | المنح للإدرار         |

يمكن إجراء العديد من الاختبارات لتأكيد تشخيص البيلة التفهة وتمييز المتلازمة عن العطش الشديد البدئي. في البدء يتم أخذ عينات عشوائية متعددة من البلاسما والبول لدراسة الصوديوم والحلولية فيها. في البيلة التفهة (مركزية أو كلوية) يؤدي الإدرار غير الملانم إلى حلولية في البول أقل من حلولية البلاسما. ويمكن أن ترتفع حلولية البلاسما حسب حالة التجفاف عند المريض. أما في العطش الشديد البدئي، فيحدث تمدد في البول والبلاسما معاً.

إن الفحص البدئي الذي يستخدم في تمييز أسباب تعدد البيلات هو اختبار الحرمان من الماء. يتم منع السوائل عن المريض فترة 12-18 ساعة. ويتم قياس وزن الجسم والضغط الشرياني وحجم البول والكثافة النوعية للبول وحلولية البلاسما والبول كل ساعتين. ونحتاج إلى مراقبة دقيقة هنا لأن مرضى البيلة التفهة يمكن أن يصابون بالتجفاف بسرعة وينخفض ضغط الدم لديهم عند منع الماء عنهم (وهنا يجب إيقاف الاختبار). تتجلى الاستجابة الطبيعية هنا بانخفاض النتاج البولي إلى 0.5 مل/دقيقة. مع زيادة تركيز البول أكثر من تركيز البلاسما. يبقى مرضى البيلة التفهة (مركزية أو كلوية) محافظين على نتاج بولي عالي والذي يستمر بالتمدد (الكثافة النوعية أقل من 1.005) رغم الحرمان من الماء. أما لدى مرضى العطش الشديد البدئي فتزداد حلولية البول إلى قيم أعلى من حلولية البلاسما. يستمر الحرمان من الماء حتى تصبح حلولية البول مستقرة (زيادة أكثر من 30 ميلي أسمول/كغ كل ساعة لمدة ثلاث ساعات متكررة). عند هذه النقطة، يتم إعطاء 5 مكغ من الـ ADH تحت الجلد، ويتم قياس حلولية البول بعد ساعة. لدى مرضى البيلة التفهة المركزية الكلية تزداد حلولية البول أكثر من حلولية البلاسما. في حين أن مرضى البيلة التفهة الكلوية تكون زيادة حلولية البول لديهم أقل بنسبة 50 % استجابة للـ ADH. ويظهر مرضى البيلة التفهة المركزية الجزئية أيضاً زيادة في حلولية البول، لكنها تكون أقل من 50٪، في حين أن مرضى العطش الشديد البدئي تحدث لديهم زيادة في حلولية البول بأقل من 10٪. يجب قياس مستويات ADH خلال اختبار الحرمان من الماء. حيث أن مرضى البيلة التفهة الكلوية تكون مستويات الـ ADH مرتفعة خلال الحرمان من الماء، في حين تنخفض لدى مرضى البيلة التفهة المركزية الكلية. أما مرضى البيلة التفهة المركزية الجزئية فتحدث لديهم زيادة أقل من الطبيعي في مستويات الـ ADH البلاسمية خلال الحرمان من الماء.

### المعالجة:

البيلة التفهة المركزية. يتم إعطاء مركب Desmopressin acetate (DDAVP)، وهو مشابه صناعي للـ ADH، عن طريق الأنف أو الفم لمعالجة البيلة التفهة. ويتم تحديد تواتر الإعطاء حسب شدة المرض. ويتم مراقبة كفاية التعويض عبر القياسات المنتظمة لحلولية المصل ومستوى الصوديوم فيه.

البيلة التفهة الكلوية. يجب تصحيح العملية الإراضية المسببة كلما كان ذلك ممكناً. وتهدف المعالجة النوعية للبيلة التفهة الكلوية إلى

## المعالجة:

يجب علاج الحالة المستبطنة المرافقة لـ SIADH. وتهدف المعالجات الإضافية إلى تعديل حلولية البلاسما للطبيعي مع تجنب التمدد الزائد في السائل خارج الخلوي. لذلك يعتبر حصر السوائل القموية حجر الأساس في المعالجة.

## آفاق مستقبلية

- موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية على الاستخدام السريري لمعالجات عديدة غريبة في تدبير الأورام النخامية المفرزة (مثلاً المعالجة بصعاسات مستقبيلات هرمون النمو والمعالجة بمشابه للسوماتوستاتين نوعي لنمط فرعي خاص في تدبير ضخامة النهايات).
- تقييم سلامة وفعالية المعالجة المعبضة لهرمون النمو في البالغين.
- الفهم الواضح للدور النسبي لكل من الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجات الدوائية الغريبة في معالجة أورام النخامى

# الغدة الدرقية

إزالة اليود  $5'$  من الـ T4 الجائل في الدوران ضمن الأنسجة المحيطة. إن عملية إزالة اليود من الـ T4 يمكن أن تحدث على الحلقة الخارجية (إزالة اليود  $5'$ ) لتنتج T3 (3-5-3 ثلاثي يودو التيروزين)، أو تحدث على الحلقة الداخلية لتنتج T3 المقلوب (3-5-3 ثلاثي يودو التيروزين).

## تنظيم وظيفة الدرق

ينتقل الهرمون الحاث لموجهاة الدرق TRH عبر الجهاز البائي الوطائي النخامي إلى الخلايا موجهاة الدرق في الفص الأمامي للغدة النخامية. حيث يحرض تركيب وتحرير TSH (الشكل 65-1). يقوم الـ TSH بدوره بزيادة قنص اليود من الدرق وإضافة اليود إلى الغلوبولين الدرقي. وتحرير الـ T3 و T4 من الغدة الدرقية عبر زيادة حلمة الغلوبولين الدرقي. وكذلك يقوم بتحريض نمو الخلية الدرقية. يؤدي فرط إفراز TSH إلى حدوث ضخامة في الغدة الدرقية (سلعة goiter). وينتج الـ T3 الجائل في الدوران تأثيراً راجعاً سلبياً يثبط تحرير TRH و TSH.

## التأثيرات الفيزيولوجية للهرمونات الدرقية

تؤدي الهرمونات الدرقية إلى زيادة المعدل القاعدي للاستقلاب عبر زيادة استهلاك الأكسجين وإنتاج الحرارة في العديد من أنسجة الجسم. كذلك تملك الهرمونات الدرقية أيضاً تأثيرات نوعية على العديد من أجهزة العضوية (الجدول 65-1). تتزايد هذه التأثيرات في فرط النشاط الدرقي وتتأقصر في قصور الدرق. وبالتالي تكون مسئولة عن الأعراض والعلامات المعروفة جيداً لهذين المرضين.

## تقييم الغدة الدرقية

يمكن تقييم بنية ووظيفة الغدة الدرقية عبر (1) قياس مستويات الهرمون الدرقي في المصل، (2) تصوير حجم وشكل الغدة الدرقية، (3) قياس الأضداد الذاتية الدرقية، (4) خزعة الغدة الدرقية (عبر الرشافة بالإبرة الرفيعة [FNA]).

## اختبارات مستويات الهرمون

### الدرقي في المصل

إن T3 و T4 الكلي في المصل يقيس المقدار الكلي للهرمون المرتبط بالبروتينات الرابطة الدرقية بطرق القياس المناعية الشعاعية. ترتفع مستويات T3 الكلي و T4 الكلي في فرط نشاط الدرق وتخفض في القصور الدرقي. إن زيادة TBG (كما يحدث أثناء الحمل أو المعالجة بالأسروجين) تؤدي إلى زيادة مستويات T3 و T4 الكلي المقاسة دون وجود فرط نشاط درقي. كذلك، تكون مستويات T3 و T4 الكلي منخفضة رغم وجود سواء درقي في حالات تتوافق مع نقص البروتينات

تقوم الغدة الدرقية Thyroid gland بإفراز التيروكسين T4 وثلاثي يودو التيروزين T3. ويقوم كلاهما بتوسط استهلاك الطاقة وإنتاج الحرارة لعملية النمو. تتألف الغدة الدرقية من فصين يجتمعان ببرزخ. وزن الغدة الدرقية حوالي 10-20 غرام. ومن الناحية المجهرية، الغدة الدرقية مؤلفة من عدة جريبات تحتوي على مادة غروانية معاطة بطبقة مفردة من الظهارة الدرقية. تقوم الخلايا الجريبية بتركيب الغلوبولين الدرقي Thyroglobulin. الذي يتم تخزينه بشكل مادة غروانية. ويحدث التركيب الحيوي للـ T4 و T3 عبر ارتباط اليود مع جزيئات التيروزين ضمن الغلوبولين الدرقي.

## الهرمون الدرقي من الناحية الفيزيولوجية

### تركيب الهرمون الدرقي

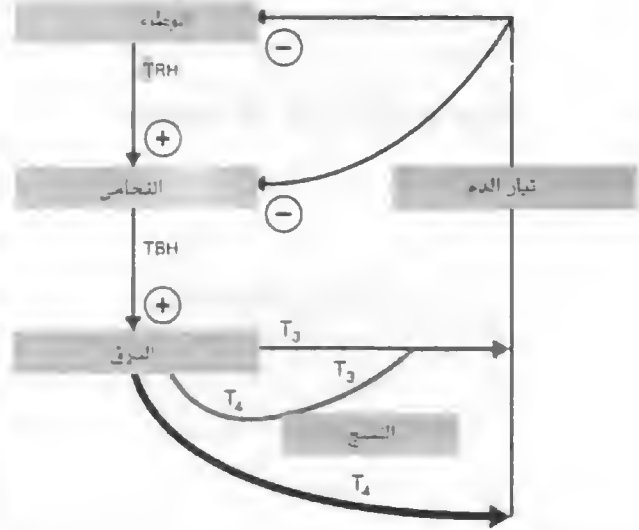
يعتبر اليود الوارد مع الغذاء أساسي في تركيب الهرمونات الدرقية. حيث يتم قلب اليودين إلى يوديد في المعدة، ومن ثم يتم امتصاصه بسرعة من السبيل الهضمي وينتشر في السوائل خارج الخلايا. وبعد نقله بشكل فعال من التيار الدموي عبر الغشاء القاعدي للخلايا الجريبية، يتم أكسدة اليوديد أنزيمياً بتوسط البيروكسيداز الدرقي، الذي يتوسط أيضاً ارتباط اليوديد على ثمالات التيروزين في الغلوبولين الدرقي لتشكيل أحادي يودو التيروزين وثنائي يودو التيروزين. تجتمع جزيئات التيروزين اليودي لتشكيل T4 (3-5-3-5 رباعي يودو التيروزين) و T3 (3-5-3 ثلاثي يودو التيروزين). وحال انتهاء عملية الارتباط اليودي، يتم خزن الغلوبولين الدرقي الحاوي على T3 و T4 المتشكلين حديثاً ضمن الجريب. يحدث إفراز الـ T4 الحر و T3 الحر إلى الدوران بعد تعرض الغلوبولين الدرقي لعملية الهضم الحال للبروتينات، والتي تتعرض بتأثير الهرمون الحاث للدرق TSH. وتحدث عملية إزالة اليود من أحادي وثنائي يودو التيروزين بتأثير أنزيم مزيل يود التيروزين اليودي (iodotyrosine deiodinase) مؤدية لتحرير اليودين، الذي يعود ليدخل حوض اليودين الدرقي.

### نقل الهرمون الدرقي

يرتبط T4 و T3 بقوة مع بروتينات حاملة في المصل هي الغلوبولين الرابط للتيروكسين TBG و بليصة الألبومين الرابط للتيروكسين والألبومين. وتكون الأجزاء الحرة غير المرتبطة هي الأجزاء الفعالة حيوياً وتشكل فقط 0.04 % من T4 الكلي و 0.4 % من T3 الكلي.

### الاستقلاب المحيطي للهرمونات الدرقية:

تقوم الغدة الدرقية بإفراز T4 و T3 و T3 المقلوب (وهو شكل غير فعال حيوياً من الـ T3). ويشق معظم الـ T3 الجائل في الدوران من عملية



الشكل 65-1: المحور الوطائي النخامي.  $T_3$  = ثلاثي يودو التيروزين.  $T_4$  = التيروكسين.  $TRH$  = الهرمون المحرر للموجّهات الدرقية.  $TSH$  = الهرمون المحرر للدرق.

الرابطة الدرقية (كما في الشمع أو المتلازمة النفرونية). لذلك يجب إجراء المزيد من الاختبارات لتقييم مستويات الهرمون الحر التي تعكس الفعالية الحيوية. يمكن تقييم مستوى  $T_4$  الحر عبر حساب مشعر  $T_4$  الحر أو يمكن قياسه مباشرة بالتحال.

يعتبر مشعر  $T_4$  الحر طريقة غير مباشرة في قياس الـ  $T_4$  الحر. ويشق من ضرب  $T_4$  الكلي مع قنص الراجع من  $T_3$ ، والذي يتناسب عكسياً مع المواضع المتوافرة لربط  $T_4$  على  $TBG$ . يمكن قياس  $T_4$  الحر مباشرة بالتحال أو الارتشاح الفائق. ويعتبر ذلك أكثر دقة وأفضل من مشعر  $T_4$  الحر.

يتم قياس مستوى  $TSH$  المصلي بطريقة قياس مناعي من الجيل الثالث، والتي تستخدم على الأقل اثنين من الأضداد وحيدة النسيلة المختلفة الموجهة ضد مناطق مختلفة من جزيء  $TSH$ . مما يؤدي إلى تمييز دقيق بين مستويات  $TSH$  الطبيعية والمستويات تحت الحد الطبيعي. وبالتالي يمكن لقياس  $TSH$  أن يشخص فرط نشاط الدرق السريري (ارتفاع مستويات  $T_4$  الحر وتثبيط  $TSH$ ) وفرط نشاط الدرق تحت السريري (مستويات  $T_4$  الحر طبيعية مع تثبيط  $TSH$ ). وفي القصور الدرقى البدئي (من منشأ درقي)، تكون مستويات  $TSH$  المصلي فوق الحد الطبيعي بسبب تناقص التثبيط بالتلقين الراجع. أما في قصور الدرق الثانوي (النخامي) أو الثالثي (الوطائي)، فيكون مستوى  $TSH$  منخفضاً عادة، لكنه قد يكون طبيعياً.

تعتبر قياسات الغلوبولين الدرقى المصلي مفيدة في متابعة مرضى السرطانة الحليمية أو الجريبية. بعد استئصال الدرق والمعالجة المزيله باستخدام اليودين المشع 131، يجب أن تكون مستويات الغلوبولين الدرقى أقل من 2 مكغ/ل مع كون المريض على المعالجة المعيشية الكابحة بالتيروكسين-ل. وتشير المستويات التي تتجاوز هذه القيمة إلى وجود إصابة متبقية أو انتقالية.

يتم إنتاج الكالسيتونين من قبل الخلايا اللمبية في الدرق. وتعتبر قياسات الكالسيتونين مفيدة جداً في تشخيص السرطانة اللمبية في الدرق ومتابعة تأثيرات المعالجة على هذه الحالة.

#### الجدول 65-1: التأثيرات الفيزيولوجية للهرمون الدرقي

|   |
|---|
| التأثيرات القلبية الوعائية:   |
| زيادة معدل ضربات القلب والتناج القلبي   |
| التأثيرات الهضمية:  |
| زيادة حركية الأمعاء الهضمية.  |
| التأثيرات الهيكلية:   |
| زيادة عملية التحول وعود الامتصاص في العظم   |
| التأثيرات الرئوية:  |
| المحافظة على التأثير الطبيعي لنقص الأكسجة وفرط الكريسة على مركز التنفس.   |
| التأثيرات العصبية العضلية:  |
| زيادة عملية التحول البروتيني في العضلات وزيادة سرعة التخلص والاسترخاء العضلي.                                   |
| التأثيرات على استقلاب السكريات والدهون:   |
| زيادة تركيب الغلوكوز وانحلال الغليكوجين في الكبد بالإضافة إلى امتصاص الغلوكوز المعوي.                           |
| زيادة تركيب وتدرج الكوليسترول.  |
| زيادة حل الشحوم.  |
| التأثيرات العصبية الودية:   |
| زيادة عدد مستقبلات بيتا الأدرينرجية في القلب والعضلات الهيكلية والخلايا للمقاومة والخلايا الشحمية.              |
| انخفاض مستقبلات بيتا الأدرينرجية في القلب.  |
| زيادة الحساسية للكاتيكولامينات.   |
| التأثيرات الدموية:  |
| زيادة 2-3 ثنائي غوسفو غلبيرات في الكريات الحمر، تسهيل تحرر الأكسجين من الخضاب مع زيادة الأكسجين المتوافر للنسج. |

### التصوير الدرقي

يتم تكثيف Technetium-99m pertechnetate في الغدة الدرقية ويمكن كشفه بالغاما كاميرا. مما يعطي معلومات حول حجم وشكل الغدة وموضع الفعالية الوظيفية فيها (الومضان الدرقي). وغالباً ما يتم إجراء الومضان الدرقي بالمشاركة مع قياس قنص الدرق (عادة باستخدام اليودين 123، الذي يقيس قنص الغدة). إن العقيدات الدرقية الوظيفية تدعى عقيدات حارة أو دافئة. في حين أن العقيدات الباردة تكون غير وظيفية. غالباً ما تكون الخبثة مترافقة مع عقيدة باردة. إن 16% من العقيدات الباردة المستأصلة جراحياً خبيثة. يعتبر تقييم الدرق بالأشعة فوق الصوتية مفيداً في تشخيص العقيدات الصلبة عن الكيسية. كما يمكن أن يستعمل كمرشد أثناء إجراء FNA لعقيدة يصعب جسها.

### الأضداد الدرقية

هناك العديد من الأضداد الذاتية الموجهة لمواضع مستضدية مختلفة في الغدة الدرقية تشمل الغلوبولين الدرقي (TgAb) والبيروكسيداز الدرقي (TPO Ab). وكانت تسمى سابقاً أضداد الجسيمات) ومستقبل  $TSH$ . هذه الأضداد يمكن قياسها في المصل. إن وجود إيجابية قوية لـ  $TPO$  Ab يشير إلى وجود آفة درقية مناعية ذاتية. كما ترتفع



لفرط النشاط الدرقي، وقد يتعرض بالجراحة أو المعالجة باليود المشع أو الشدة المفرطة (مثلاً داء سكري غير مسيطر عليه، احتشاء قلبي، انتان حاد)، يصاب المريض بالحمى والتوهج والتعرق وتسرع القلب الواضح مع رجفان أذيني وقصور قلبي. كما يشاهد أيضاً بشكل متكرر التهيج الواضح وعدم الارتياح والهذيان والسبات. وتشمل التظاهرات الهضمية كلاً من الغثيان والإقياء والإسهال. إن فرط الحرارة غير المتناسب مع الموجودات السريرية الأخرى يعتبر السمة المميزة للعاصفة الدرقية.

### التشخيص التفريقي

يعكس الانسمام الدرقي عادة فرط فعالية الغدة الدرقية الناجم عن داء غريف Graves أو الورم الغدي السمي toxic adenoma أو السلعة عديدة العقيدات multinodular goiter أو التهاب الدرق thyroiditis (الجدول 65-3، والشكل 65-2). كما أنه قد يكون ناجماً عن تناول مقادير زائدة من الهرمون الدرقي أو (نادراً) إنتاج الهرمون الدرقي من موضع هاجر منبذ (كما يشاهد في السلعة المبيضية struma ovarii).

### داء غريف

يعتبر داء غريف السبب الأكثر شيوعاً للانسمام الدرقي، وهو آفة مناعية ذاتية تكون أكثر شيوعاً عند النساء، مع ذروة حدوث عمرية بين 20-40 سنة. ويكون هنالك واحد أو أكثر من الموجودات التالية: (1) السلعة، (2) الانسمام الدرقي، (3) آفة عينية تتراوح من الدماغ إلى الجحوظ وشلل العضلات خارج المقلة وفقدان النظر نتيجة لإصابة العصب البصري، و(4) اعتلال الجلد الدرقي، ويتظاهر عادة بتسمك جلدي واضح دون ترك أثر للإصبع عند الضغط على المنطقة حول الظنبوب (الوذمة المخاطية حول الظنبوب).

### الآلية الإمرضية

ينجم الانسمام الدرقي في داء غريف عن فرط إنتاج ضد يرتبط إلى مستقبل TSH. تؤدي هذه الغلوبولينات المناعية المحرزة للدرق إلى زيادة نمو الخلية الدرقية وإفراز الهرمون الدرقي. وتكون الإصابة العينية عادة

مستويات الأضداد المحرزة للمستقبلات في الدرق في داء غريف (انظر لاحقاً).

### خزعة الدرق

تعتبر FNA من عقيدة بفرض الحصول على خلايا درقية للفحص النسيجي الطريقة الأفضل لتمييز الآفة السليمة عن الخبيثة. تحتاج FNA عينات نسيجية كافية ودراستها من قبل مشرّح مرضي خبير.

### فرط نشاط الدرق

إن الانسمام الدرقي Thyrotoxicosis هو المتلازمة السريرية التي تنجم عن ارتفاع مستويات الهرمونات الدرقية الجائلة في الدوران. وتتجم المظاهر السريرية للانسمام الدرقي عن التأثيرات الفيزيولوجية المباشرة للهرمون الدرقي، إضافة إلى زيادة الحساسية للكاتيكول أمينات. ويكون تسرع القلب والرجفان والتعديق والتعرق ويطء حركة الأجفان ناجمة فرط الحساسية للكاتيكول أمينات.

### الأعراض والعلامات

تظهر في الجدول 65-2 لائحة بعلامات وأعراض فرط نشاط الدرق Hyperthyroidism مع نسبة تكرر حدوثها. يعتبر الانسمام الدرقي (أو ما يسمى العاصفة الدرقية thyroid storm) اختلاطاً مهدداً للحياة

الجدول 65-2: نسب حدوث الأعراض والعلامات لدى مرضى الانسمام الدرقي

| العرض                                | نسبة الحدوث (%) |
|--------------------------------------|-----------------|
| العصبية                              | 99              |
| زيادة التعرق                         | 91              |
| فرط الحساسية للحرارة                 | 89              |
| الخفقان                              | 89              |
| التعب                                | 88              |
| فقدان الوزن                          | 85              |
| تسرع القلب                           | 82              |
| الزئمة                               | 75              |
| الصعف                                | 70              |
| زيادة الشهية                         | 65              |
| شكوى عينية (شفع، ألم، تورم)          | 54              |
| تورم الساقين                         | 35              |
| الإسهال                              | 23              |
| انغمه                                | 9               |
| تسرع القلب                           | 100             |
| سلعة درقية                           | 100             |
| تبدلات الجلد                         | 97              |
| الرحمان                              | 97              |
| علامات عينية (بطء حركة الأجفان/جحوظ) | 71              |
| رجفان أذيني                          | 10              |
| ضخامة طحالية                         | 10              |
| تثدي                                 | 10              |
| راحة كبدية                           | 8               |

الجدول 65-3: أسباب الانسمام الدرقي

|  |
|--|
| اسباب شائعة  |
| داء غريف   |
| الورم الغدي السمي (مفرد)                               |
| السلعة عديدة العقيدات السمية.                          |
| اسباب اقل شيوعاً                                       |
| التهاب الدرق تحت الحاد (de Quervain أو الحبيبيومي)     |
| التهاب الدرق لهاشيموتس مع طور مفرط الدرق عابر.         |
| الانسمام الدرقي الصمعي                                 |
| بعد الولادة (ربما أحد متغيرات التهاب الدرق الصامت)     |
| اسباب نادرة  |
| سلعة مبيضية.   |
| سرطانة درقية انتقالية.                                 |
| رحى عدارية.  |
| ورم نخاعي معزز للهرمون المحرض للدرق.                   |
| مقاومة نخاعية لتأثير ثلاث يودو الثيروكسين والتبروكسين. |

تحدث الوذمة المخاطية حول الظنبوب prelibial myxedema (اعتلال الجلد الدرقي) عند حوالي 2-3% من مرضى داء غريف وتتظاهر بتسكك الجلد فوق أسفل الظنبوب دون علامات انطباعية. يكثر حدوث تخلخل الأظافر onycholysis في داء غريف ويتظاهر بانفصال الأظافر عن أسرتها. كما أن تعجر الأصابع acropachy الدرقي، أو التبقير clubbing، قد يشاهد في داء غريف.

### الموجودات المخبرية

إن ارتفاع T4 و/أو T3 مع تثبيط TSH يؤكد تشخيص الانسمام الدرقي. وعادة ما يرتفع الغلوبولين المناعي المحرض للدرق (ضد لمستقبل TSH) وقد يكون مفيداً لدى مرضى العينية الذين لا يظهرون أية مظاهر سريرية مميزة أخرى. تقيد زيادة قنص اليود 123 في تمييز داء غريف عن المراحل المبكرة من التهاب الدرق تحت الحاد أو داء هاشيموتو التي يكون فيها قنص اليود منخفضاً مع وجود فرط نشاط درقي. يؤدي التصوير بالرنين المغناطيسي أو الأمواج فوق الصوتية للحجاج إلى إظهار ضخامة العضلات الحجاجية. سواءً كان هنالك علامات سريرية للإصابة العينية أو لا.

### المعالجة

هنالك ثلاث أنماط علاجية تستخدم في السيطرة على فرط النشاط الدرقي في داء غريف.

الأدوية المضادة للدرق تقوم الأدوية من صنف التيوكارباميد (بروبيل تيويوراسيل، ميتمازول، كاربيمازول) بكبت تركيب الهرمون الدرقي عبر تثبيط البيروكسيداز الدرقي. كما يقوم البروبيل تيويوراسيل أيضاً وبشكل جزئي بتثبيط التحول المحيطي لـ T4 إلى T3. يجب إعطاء المعالجة الدوائية لفترة طويلة الأمد (12-18 شهراً)، حتى يخضع المرض للتوقف العفوي. وعند إيقاف الدواء، تبقى فقط نسبة قليلة من المرضى (20-30%) بحالة هجوع. ويجب أن يخضع بقية المرضى الذين تعود لديهم الإصابة إلى جراحة انتقائية أو علاج باليود المشع. تتضمن التأثيرات الجانبية للتيوكارباميد كلاً من الحكة والاندفاعات (حوالي 5% من المرضى)، اليرقان الركودي، الألم المفصلي الحاد، وفي حالات نادرة نشاهد فقد محبيبات (0.5% من المرضى). ويجب توجيه المرضى لإيقاف الدواء واستشارة الطبيب عند حدوث حرارة أو ألم حلق، لأن ذلك قد يشير إلى حدوث فقد محبيبات. وعند بدء العلاج، وخلال الطور الحاد من الانسمام الدرقي، يمكن للأدوية الحاصرة لمستقبلات بيتا الأدرينرجية أن تقيد في تخفيف تسرع القلب وارتفاع الضغط الشرياني والرجفان الأذيني. وعند عودة مستويات الهرمون الدرقي إلى الطبيعي، يجب إيقاف العلاج بحاصرات بيتا.

اليود الفعال شعاعياً، من ناحية التكلفة والفعالية وسهولة الاستخدام والتأثيرات الجانبية قصيرة الأمد، يملك اليود الفعال شعاعياً فوائد تتجاوز كلاً من الجراحة والأدوية المضادة للدرق. ويعتبر اليود-131 العلاج المفضل لداء غريف لدى البالغين. كما أن المرضى المصابين بانسمام درقي شديد أو غدة كبيرة جداً أو آفة قلبية مستبطنة يجب إعادتهم إلى السواء الدرقي باستخدام دواء مضاد للدرق قبل تلقيهم معالجة باليود الفعال شعاعياً لأن المعالجة باليود 131 يمكن أن تؤدي إلى تحرر الهرمون الدرقي من الغدة الدرقية إلى الدوران. وقد يساهم ذلك في حدوث لانظميات قلبية ويزيد من شدة أعراض الانسمام الدرقي. بعد إعطاء اليود الفعال شعاعياً، تتكمش الغدة الدرقية



الشكل 65-2: مخطط للتشخيص التفريقي لفرط نشاط الدرق. MNG = سلعة عديدة الغفيدات. T3RIA = القياس المناعي الشعاعي ثلاثي يودو التيروزين. T4 = التيروكسين. TSH = الهرمون المحرض للدرق.

ناجمة عن الارتشاح الالتهابي في العضلات العينية خارج المقلة بالخلايا اللعفاوية، مع توضعات مخاطية عديدة السكريد. إن التفاعل الالتهابي الذي يساهم في العلامات العينية في داء غريف قد ينجم عن خلايا لمفاوية حساسة لمستضدات شائعة في العضلات الحجاجية والدرق.

### المظاهر السريرية

تعتبر التظاهرات الشائعة للانسمام الدرقي (راجع الجدول 65-2) مظاهر مميزة للمرضى صفار السن المصابين بداء غريف. وبالإضافة إلى ذلك، قد يتظاهر المرضى أيضاً بسلعة منتشرة أو علامات عينية مميزة لداء غريف. لا يتظاهر المرضى كبار السن عادة بالمظاهر السريرية المنمقة للانسمام الدرقي. وتتظاهر الحالة المسماة فرط نشاط درقي خامل apathetic عادة بتسطح الشموخ وعدم الاستقرار العاطفي وفقدان الوزن والضعف العضلي، أو قصور قلب احتقاني ورجفان أذيني معند على المعالجة المعتادة.

إن العلامات العينية لداء غريف يمكن أن تكون تظاهرات غير نوعية لفرط النشاط الدرقي لأي سبب كان (مثلاً التحديق الدرقي) أو قد تكون نتيجة لداء غريف ناجمة عن ارتشاح التهابي نوعي في النسيج الحجاجية يؤدي إلى حدوث وذمة حول الحجاج و/أو احتقان وتورم الملتحمة و/أو جحوظ و/أو ضعف العضلات خارج المقلة و/أو اذية العصب البصري مع إصابة الرؤية.

## فرط نشاط الدرق تحت السريري

في حالات فرط النشاط الدرقي تحت السريري. تكون مستويات T3 و T4 طبيعية مع كبت TSH. وتشمل الأسباب المستتلة عن هذه الحالة التظاهرات المبكرة لجميع أشكال فرط النشاط الدرقي بما فيها داء غريف والورم الغدي السمي والسلعة الدرقية عديدة العقيدات السمية. وحيث أن هؤلاء المرضى (خاصة إذا كانوا مسنين) ترتفع لديهم نسبة حدوث اضطرابات النظم القلبي. لذلك يتم علاج العديد من المرضى المصابين بكبت مستمر لـ TSH بأدوية التيوكارباميد أو اليود الفعال شعاعياً.

## التهاب الدرق

يمكن تصنيف التهاب الدرق thyroiditis إلى حاد وتحت حاد ومزمن. ورغم أن التهاب الدرق يؤدي في النهاية إلى قصور درقي. إلا أن التظاهر البدني يكون غالباً بشكل فرط نشاط درقي ناجم عن التحرر الفعال لـ T3 و T4. ويمكن تمييز فرط النشاط الدرقي الناجم عن التهاب الدرق بسهولة عن الأسباب الأخرى لفرط النشاط الدرقي وذلك عبر كبت قنص اليود الفعال شعاعياً. الأمر الذي يعكس نقص إنتاج الهرمون من قبل الخلايا المتأذية.

يعتبر التهاب الدرق التقيحي suppurative الحاد اختلاطاً نادراً لتجرثم الدم. ويتظاهر بحمى عالية مع احمرار الجلد المغطى ومضض فوق الغدة الدرقية. ويمكن أن يختلط مع التهاب الدرق تحت الحاد. إذا كانت نتائج زرع الدم سلبية. يمكن للرشافة بالإبرة أن تؤدي إلى تمييز العضوية الممرضة. وتبرز الحاجة هنا إلى تطبيق المعالجة الشديدة بالصادات. وقد نضطر أحياناً إلى تطبيق الشق وتفجير المنطقة.

## التهاب الدرق تحت الحاد

يشكل التهاب الدرق تحت الحاد (التهاب الدرق de Quervain أو التهاب الدرق الحبيبيومي) آفة التهابية حادة. قد تكون تالية لانتان حموي. وتزول عادة بشكل كامل وعفوياً في 90% من الحالات. يتظاهر التهاب الدرق تحت الحاد بحمى وألم في مقدم العنق. وقد يبدي المرضى أعراضاً وعلامات فرط نشاط درقي. ويكون المظهر المميز بالفحص السريري هو غدة مؤلمة ممضة بشدة. وتختلف الموجودات المخبرية حسب سير الآفة. في البدء. يمكن أن يكون يظهر المريض حالة انسداد درقي مع ارتفاع مستويات T4 المصلية وكبت مستويات TSH المصلية. مع قنص منخفض جداً لليود الفعال شعاعياً بالومضان. فيما بعد. تتموج الحالة الدرقية بين طور سواء درقي وطور قصور درقي وقد تعود إلى سواء الدرق. ويشير ازدياد قنص اليود الفعال شعاعياً بالومضان إلى حدوث الشفاء. تتضمن المعالجة عادة إعطاء مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. لكن قد نحتاج أحياناً إلى تطبيق جرعة قصيرة الأمد من البريدنيزولون إذا كانت الحمى والألم شديدين. وخلال طور القصور الدرقي. قد يستطب اللجوء إلى إعطاء المعالجة المعيشة بالتيروكسين-L.

إن التهاب الدرق بعد الولادة postpartum يشابه التهاب الدرق تحت الحاد بسيره السريري. ويحدث عادة خلال الأشهر الستة الأولى بعد الإنجاب ويخضع لسير ثلاثي الطور من فرط النشاط الدرقي ثم القصور ثم سواء الدرق. أو قد يتظاهر فقط بقصور درقي. وبعض المريضات يكون لديهن التهاب درقي مزمن مستبطن.

ويعود المرضى إلى حالة سواء الدرق خلال فترة 6 أسابيع-3 شهور. إن 10-20% من المرضى يصابون بقصور درقي خلال السنة الأولى من المعالجة. بعد ذلك يحدث القصور الدرقي بمعدل 3-5% كل سنة. وفي النهاية يصاب 50-80% من المرضى بالقصور الدرقي بعد العلاج باليود الفعال شعاعياً. ويجب مراقبة مستويات TSH في المصل والبدء بالتعويض بالتيروكسين-L عندما تبدأ هذه المستويات بالتزايد. إن القصور الدرقي يمكن أن يتلو أيضاً الجراحة والأدوية المضادة للدرق. الأمر الذي يستوجب خضوع جميع مرضى داء غريف للمتابعة طويلة الأمد طوال حياتهم.

الجراحة. يعتبر استئصال الدرق تحت التام العلاج المفضل للمرضى الذين يتمتعون بغدة كبيرة جداً مع أعراض انسدادية أو غدة عديدة العقيدات. أو لدى المريضات اللواتي يرغبن بالحمل خلال السنة القادمة. ومن الضروري أن يكون الجراح خبيراً في الجراحة الدرقية. وقبل الجراحة. يتلقى المرضى معالجة بالأدوية المضادة للدرق لفترة 6 أسابيع بحيث يصبحون بحالة سواء درقي عند إجراء الجراحة. كما يتم إعطاء محلول مشبع بالبوتاسيوم اليودي فمواً بشكل يومي لفترة أسبوعين قبل الجراحة بفرض إنقاص نوعية الغدة. يحدث القصور الدرقي المستمر. وشل العصب الحنجري الراجع عند أقل من 2% من المرضى بعد الجراحة. ويتطور لدى 10% من المرضى انسداد درقي ناكس. والذي يجب أن يعالج حينها باليود الفعال شعاعياً.

## الورم الغدي السمي

تشاهد العقيدات الدرقية السمية المفردة (والتي تكون سليمة عادة) بشكل أكثر تكراراً عند المرضى كبار السن. وتكون التظاهرات السريرية هنا هي تظاهرات الانسداد الدرقي. يبدي الفحص السريري وجود عقيدة مفردة مميزة. كما تشير الفحوص المخبرية إلى كبت TSH مع ارتفاع واضح بمستويات T3. وبترافق عادة مع ارتفاع خفيف بمستويات T4. يظهر الومضان الدرقي وجود عقدة حارة في الفص المصاب مع تثبيط كامل للفص غير المصاب. تعالج العقيدات السمية المفردة باليود الفعال شعاعياً. لكن في العقيدات الكبيرة قد نضطر إلى إجراء استئصال فص أحادي الجانب بعد إعطاء دواء مضاد للدرق بنية إعادة المريض إلى حالة سواء الدرق قبل الجراحة.

## السلعة الدرقية السمية عديدة العقيدات

تحدث السلعة الدرقية السمية عديدة العقيدات toxic multinodular goiter لدى المرضى كبار السن المصابين بسلعة عديدة العقيدات طويلة الأمد. خاصة عند المرضى القاطنين في أماكن ناقصة اليود. وغالباً ما تتضمن التظاهرات السريرية هنا التسرع القلبي وقصور القلب واضطرابات النظم.

يظهر الفحص السريري وجود سلعة عديدة العقيدات. يتم تأكيد التشخيص بالموجودات المخبرية التي تشير إلى كبت TSH مع ارتفاع T3 و T4. بالإضافة إلى ومضان درقي يبدي وجود عقيدات وظيفية متعددة. والعلاج المفضل هنا هو الاستئصال باليود المشع 131. ويكون هذا العلاج فعالاً بشكل خاص لدى المرضى ذوي القدد الصغيرة مع قنص مرتفع للمادة المشعة.

## التهاب الدرق المزمن

ينجم التهاب الدرق المزمن (التهاب الدرق لهاشيموتو أو التهاب الدرق اللمفاوي) عن تدمير البنية الطبيعية للدرق عبر ارتشاحها بالخلايا اللمفاوية، مما يؤدي إلى قصور درقي مع سلعة. وتعتبر سلعة ريدل Riedel شكلاً متغيراً من التهاب الدرق لهاشيموتو، وتتميز بتليف درقي شديد يؤدي إلى تشكل كتلة درقية قاسية كالصخر. يعتبر التهاب الدرق لهاشيموتو أكثر شيوعاً عند النساء وهو السبب الأكثر شيوعاً للسلعة الدرقية وقصور الدرق في الولايات المتحدة الأمريكية. أحياناً، قد يظهر لدى مرضى التهاب الدرق لهاشيموتو حالة عابرة من فرط النشاط الدرقي مع انخفاض قنص اليود الفعال شعاعياً، وتكون ناجمة عن تحرر T3 و T4 إلى الدوران. ويمكن تمييز هذه الحالة عن التهاب الدرق تحت الحاد بكون الغدة غير ممضة وغير مؤلمة بالجلس، كما أن الأضداد الدرقية تكون موجودة بمشعرات عالية. وفي مراحل باكراً من المرض، يرتفع TgAb بشكل واضح، لكنه يعود ليختفي فيما بعد. كما أن TPO يكون موجوداً في المراحل الباكراً لكنه يبقى موجوداً لسنوات. قد يكون قنص اليود الفعال شعاعياً مرتفعاً أو طبيعياً أو منخفضاً. كما أن مستويات T3 و T4 تكون إما طبيعية أو منخفضة. عندما تكون منخفضة، يرتفع TSH. تظهر الرشافة بالإبرة الرفيعة FNA للفدة وجود خلايا لمفاوية وخلايا هرتل Hurthle (خلايا جريبية متضخمة محبة للأسس). ويعتبر قصور الدرق مع ضخامة درقية واضحة (سلعة) استجابة للمعالجة بالتيروكسين-ل. ويتم إعطاء جرعات كافية منه بغية إعادة مستويات TSH للطبيعي وتصغير حجم السلعة.

## الانسمام الدرقي الصناعي

يتظاهر الانسمام الدرقي الصناعي Thyrotoxicosis factitia بمظاهر نموذجية للانسمام الدرقي ناجمة عن تناول مقادير زائدة من التيروكسين، غالباً في محاولة لإنقاص الوزن. ترتفع مستويات T3 و T4، وتتباطأ TSH، بالإضافة لتركيز الفلوبولين الدرقي في المصل. يكون قنص اليود الفعال شعاعياً غير موجود. وقد يحتاج المرضى إلى معالجة نفسية.

## أسباب نادرة للانسمام الدرقي

تحدث السلعة المبيضة عند وجود ورم عجائبي في المبيض يحتوي نسيجياً درقياً، والذي يقوم بإفراز الهرمون الدرقي. يتأكد التشخيص بإظهار قنص اليود الفعال شعاعياً في الحوض عند إجراء ومضان للجسم. تتجم الرحى العدارية hydatidiform mole عن تكاثر ونمو الحبيبات الاغذائية trophoplast خلال الحمل، والتي تؤدي إلى زيادة إفراز موجه القند المشيمي. ويملك هذا الهرمون فعالية داخلية مشابهة لـ TSH، ويزول فرط النشاط الدرقي مع علاج الرحى العدارية جراحياً ودوائياً.

## القصور الدرقي

يشكل القصور الدرقي hypothyroidism متلازمة سريرية تتجم عن عوز الهرمونات الدرقية. يؤدي القصور الدرقي عند الرضع والأطفال إلى تأخر النمو والتطور وقد يؤدي إلى تراجع تطور روعي حركي دائم. تتضمن الأسباب الخلقية للقصور الدرقي كلاً من عدم تكون agencsis

## الجدول 4-65: أسباب القصور الدرقي

|  |
|--|
| القصور الدرقي البدلي                             |
| مُناعمة ذاتية                                    |
| التهاب الدرق لهاشيموتو                           |
| جزء من متلازمة القصور متعددة الغدد النمط II      |
| علاجية   |
| المعالجة باليود 131                              |
| استئصال اندرق                                    |
| محدثة بالأدوية                                   |
| عوز اليود  |
| فرط اليود  |
| الليثيوم   |
| الأميداريون                                      |
| الأدوية المصادرة للدرق                           |
| خلقية  |
| عدم تكون الدرق                                   |
| سوء تكون الدرق                                   |
| الدرق ناقصة التصنع                               |
| عوز التركيب الحيوي                               |
| القصور الدرقي الثانوي                            |
| سوء وظيفة وظيفية                                 |
| تشوهات   |
| التدخين  |
| المساركويد                                       |
| الهيموسايثور من نمط خلايا لانغرهانس              |
| الهيموكروماتوز                                   |
| لعالجة بالأشعة                                   |
| سوء وظيفة نخامية                                 |
| تشوهات   |
| حراة نخامية                                      |
| التحرر النخامي بعد الولادة                       |
| القصور النخامي مجهول السبب                       |
| زيادة السيروتونيدات القشرية السكرية (داء كوشينغ) |
| المعالجة بالأشعة                                 |

الغدة الدرقية (غياب كامل الغدة) أو سوء تكونها dysgenesis (الغدة الدرقية الهاجرة أو اللسانية)، أو الغدة ناقصة التصنع hypoplastic أو سوء تصنيع الهرمون الدرقي dysmaturational، أو الأفات النخامية. أما القصور الدرقي الذي يبدأ عند البالغين فيؤدي إلى بطء العمليات الاستقلابية ويكون قابلاً للتراجع بالمعالجة. عادة (الجدول 4-65) ما يكون القصور الدرقي بدئياً (الفشل الدرقي)، لكنه قد يكون ثانوياً (عوز نخامي أو وظيفي) أو ينجم عن المقاومة على مستوى مستقبلات الهرمون الدرقي، لدى البالغين، يعتبر التهاب الدرق المناعي الذاتي (التهاب الدرق لهاشيموتو) السبب الأكثر شيوعاً للقصور الدرقي. وقد يكون ذلك معزولاً، أو يكون جزءاً من متلازمة القصور متعدد الغدد النمط II (متلازمة Schmidt)، والتي تتضمن أيضاً الداء السكري المعتمد على الأنسولين وفقر الدم الخبيث pernicious والبهاق vitiligo والقصور المنسلي والتهاب النخامي hypophysitis والداء الزلاقي celiac والوهن العضلي الخيم myasthenia gravis والتشمع الصفراوي البدئي. تشمل الأسباب العلاجية للقصور الدرقي كلاً من

ونقص التهوية وهبوط سكر الدم وهبوط صوديوم الدم. وكثيراً ما يتعرض بتأثير التعرض للبرد أو الانتان أو الأدوية الفعالة نفسياً.

### الفحوص المخبرية

تشمل الشذوذات المخبرية الملاحظة لدى مرضى القصور الدرقي البدئي كلاً من ارتفاع مستويات TSH في المصل مع انخفاض مستوى T4 الكلي والحر. أما القصور الدرقي الثانوي فيتميز بمستويات مصلية صباحية طبيعية أو منخفضة لـ TSH في سياق القصور الوطائي أو النخامي. وعادة ما تكون مستويات T4 الكلي والحر على الحد الأدنى للطبيعي.

عادة ما يكون القصور الدرقي مترافقاً مع فرط في كولسترول الدم وارتفاع الجزء MB من أنزيم الكرياتينين فوسفوكيناز (الجزء المختص بالعضلة القلبية). عادة ما يكون فقر الدم من نمط سوي الخلايا وسوي الصبغ. لكنه قد يكون عرطل الخلايا (عوز الفيتامين B12 الناجم عن فقر الدم الخبيث المرافق) أو صغير الخلايا (ناجم عن العوز الغذائي أو فقدان الدم الطمثي عند النساء).

### التشخيص التفريقي

حيث أن التظاهرات البدئية للقصور الدرقي تكون مائعة، لذلك يحتاج التشخيص الباكر للقصور الدرقي إلى وجود مشعر عالي من الشك لدى أشخاص يظهرون واحد أو أكثر من العلامات والأعراض المذكورة في الجدول 5-65. وتشمل الأعراض الباكورة التي غالباً ما تهمل كلاً من الشذوذات الطمثية (عادة طمث غزير menorrhagia) والآلام المفصليّة والآلام العضلية.

قد يختلط التشخيص المخبري بوجود مستوى منخفض لـ T4 الكلي في حالات سواء درقي مترافق مع انخفاض مستوى TBG. كما هو الحال في المتلازمة النفروزيّة أو التشمع الكبدّي أو عوز TBG. في هذه الحالات، تكون مستويات TSH و T4 الحر طبيعيّة. إن انخفاض مستويات T4 الكلي يمكن أن تشاهد أيضاً في متلازمة مرض السوء الدرقي (euthyroid sick sy.)، وهي حالة تشاهد لدى جميع المصابين بمرض عضال. عند هؤلاء المرضى، تكون مستويات T4 الكلي (وأحياناً الحر) منخفضة في حين تكون مستويات TSH طبيعيّة عادة لكنها قد ترتفع قليلاً. إن معظم هؤلاء المرضى يجب ألا يتم علاجهم بالمعالجة المعيّنة بالتايروكسين-ل، رغم أن بعض المرضى الانتقائيين قد يستفيدون من المعالجة بالـ T3. يمكن تمييز هذه الحالة عن القصور الدرقي البدئي بغياب السلعة الدرقية مع سلبية الأضداد الدرقية وزيادة مستويات T3 المقلوب، بالإضافة إلى التظاهرات السريرية.

### المعالجة

يجب علاج مرضى القصور الدرقي بشكل أساسي بالتايروكسين-ل الصناعي. وحيث أن T3 هو الهرمون الدرقي الأكثر فعالية حيوية، تقوم النسيج المحيطية بقلب T4 إلى T3 للحفاظ على التأثيرات الفيزيولوجية لهذا الأخير. لذلك، يؤدي إعطاء التايروكسين-ل إلى توفير T3 و T4 فعالين حيويًا. لكن هنالك دراسة حديثة تشير إلى أن تحويل T4 إلى T3 في الدماغ قد يضعف عند بعض المرضى، وبالتالي يجب معالجة زمرة منتقاة من المرضى بإعطاء كل من التايروكسين-ل (levothyroxine) مع T3 (liothyronine). وحيث أن المعالجة بالـ T3 تؤدي إلى تموج مستوياته في الدم، لذلك ننصح بمعالجة المرضى في البدء بالتايروكسين-ل، ومن ثم إن بقيت الأعراض موجودة رغم كون مستويات

المعالجة باليود 131، واستئصال الدرق والمعالجة بالليتيوم أو الأميودارون. كما أن عوز اليود أو زيادته يمكن أن تؤدي إلى قصور درقي.

### التظاهرات السريرية

تعتمد التظاهرات السريرية للقصور الدرقي (الجدول 5-65) على العمر الذي بدأت فيه الإصابة وعلى شدة العوز الدرقي. حيث أن الرضع المصابين بقصور درقي خلقي (ويسمى أيضاً الفدامة cretinism) قد يتظاهرون بمشاكل في الرضاعة و/أو نقص مقوية و/أو عدم فعالية و/أو بقاء اليوافيخ مفتوحة و/أو وذمات في الوجه واليدين. وقد يتطور لديهم التخلف العقلي وقصر القامة وتأخر البلوغ إذا تأخرت المعالجة.

عادة ما يكون تطور القصور الدرقي عند البالغين غادراً. حيث يصاب المرضى بالتعب والنعاس وزيادة وزن تدريجية لسنوات قبل أن يتم وضع التشخيص. ويعتبر تأخر طور الاسترخاء في المنعكسات الوترية العميقة (منعكسات تعلق الشوب hung-up) علامة قيمة جداً تميز القصور الدرقي الشديد. إن ارتشاح تحت الأدمة بعديدات السكراريذ المخاطية، التي تقوم بربط الماء، يؤدي إلى حدوث الوذمة (تسمى الوذمة المخاطية)، وتكون مسئولة عن مظاهر التسمك والبنية المنتفخة لدى مرضى القصور الدرقي الشديد.

إن القصور الدرقي الشديد غير المعالجة يمكن أن ينتهي بسبب الوذمة المخاطية، والذي يتميز بهبوط الحرارة والضعف الشديد والذهول

#### الجدول 5-65: المظاهر السريرية للقصور الدرقي

|                         |
|-------------------------|
| الأطفال                 |
| عدم القدرة على التعلم   |
| التخلف العقلي           |
| قصر لقامة               |
| تأخر العمر العقلي       |
| تأخر البلوغ             |
| البالغين                |
| التعب                   |
| عدم تحمل البرد          |
| الصفوف                  |
| النعاس                  |
| زيادة الوزن             |
| الإمساك                 |
| آلام العضلي             |
| آلام المفصلي            |
| اضطرابات القلب          |
| فقدان الشعر             |
| حكة حادة خشن يارو       |
| شعر رقيق متصف           |
| صوت أحش                 |
| اضطراب حشة              |
| وذمة حول الحجاج ومحيطية |
| تأخر المنعكسات          |
| لباطؤ زمن التفاعل       |
| تكوين جلدي مرتقالي      |
| تباطؤ قلبي              |
| اضطرابات جنسية وإدرارية |

تؤدي شذوذات التركيب الحيوي للهرمون الدرقي إلى إحداث سلة مترافقة مع قصور درقي، أو مع سواء درقي بوجود تعويض كافٍ.

إن الفحص السريري الدقيق مجتمعاً مع اختبارات الهرمونات الدرقية يمكن أن يحدد سبب السلة. حيث أن الغدة الطرية المتناظرة والمترافقة غالباً مع حفيف وفرط نشاط درقي تكون متوافقة مع داء غريف. أما الغدة الدرقية العقيدية مع قصور درقي وإيجابية لأضداد الدرق فتكون متوافقة مع التهاب الدرق لهاشيموتو. وتشير السلة المنتشرة الطرية مع قصور درقي وسلبية أضداد الدرق إلى عوز يود أو شذوذ في التركيب الحيوي للهرمون. قد تكون السلعات كبيرة جداً وتمتد تحت القص وتسبب عسرة بلع أو شدة تنفسية أو بحة صوت. يؤدي تقييم الغدة بالأمواف فوق الصوتية أو الومضان باليود المشع إلى تحديد حدود الغدة، كما أن اختبار قنص الغدة يمكن أن يحدد الفعالية الوظيفية للدرق.

تعالج السلعات مع قصور درقي بإعطاء الهرمون الدرقي بجرعة تؤدي إلى إعادة الـ TSH إلى الطبيعي. ويمكن معالجة السلعات مع سواء درقي بالتبروكسين-ل، لكن في معظم الحالات يكون معدل تراجع الإصابة منخفضاً، خاصة في حالة السلعات طويلة الأمد. تستطب الجراحة في السلة غير السمية فقط إذا تطورت لدى المرضى أعراض انسدادية أو كان هنالك امتداد تحت القص.

### العقيدات الدرقية المفردة

تعتبر العقيدات الدرقية شائعة. ويمكن كشفها سريرياً لدى حوالي 4% من التعداد السكاني، وتشاهد في حوالي 50% من التعداد السكاني لدى تشريح الجثة. عادة ما تكون العقيدات السليمة أوراًماً غدية جريبية أو عقيدات غروانية أو كيسات سليمة، أو التهاب درق عقيدي. يمكن مشاهدة عقيدة مسيطرة على الفحص السريري لدى مرضى التهاب الدرق لهاشيموتو، لكن التقييم بالأمواف فوق الصوتية قد يظهر عقيدات متعددة. ورغم أن الغالبية العظمى من العقيدات تكون سليمة، لكن تبقى نسبة خبيثة من العقيدات الخبيثة. بالإضافة إلى ذلك، تعتبر معظم الخبايا الدرقية من نمط الخبايا منخفضة الدرجة. يمكن للقصة المرضية والفحص السريري والفحوص المخبرية أن تقيد في التمييز بين الآفات السليمة والخبيثة (الجدول 65-6)، على سبيل المثال، يعتبر وجود إصابة في العقد للمفاوية أو بحة صوت مشعراً قوياً على الخبايا.

يعتبر التعرض أثناء الطفولة أو المراهقة لتشعيع الرأس والعنق العامل المسبب الرئيسي للسرطان الدرقي. في الماضي، كان التشعيع يستخدم لمعالجة الغدة الصعترية thymus المتضخمة، وآفات اللوزتين tonsillar والأورام الوعائية الدموية hemangioma وحب الشباب acne. أما في الوقت الحاضر، فقد أصبح التعرض للأشعة من المؤسسات النووية (مثلاً تشرونوبيل في أوكرانيا) عاملاً مساهماً في زيادة نسبة حدوث سرطان الدرق. ترتبط نسبة حدوث سرطان الدرق بشكل واضح بجرعة الإشعاع فوق 1500 راد. يعتبر الـ TSH عاملاً مساعداً على حدوث السرطان، لذلك قد يستفيد المرضى المعرضين لجرعات عالية من الإشعاع من كبت TSH بواسطة الهرمون الدرقي. ويجب على المرضى المعرضين سابقاً للإشعاع أن يجروا فحصاً سريرياً لجس الدرق كل سنتين. وفي حالة غياب آفة مجسوسة، لا تكون هنالك ضرورة للوسائل التصويرية.

إن الحالة الدرقية لمرضى لديه عقيدة درقية قد تستدعي تقييماً إضافياً. حيث أن المريض المصاب بفرط نشاط درقي غالباً ما يكون مصاباً بعقيدة سمية أو التهاب درق، في حين أن المريض المصاب بقصور غالباً ما تكون العقيدة الموجودة لديه هي المسيطرة في غدة مصابة بالتهاب درق لهاشيموتو. ونادراً ما يصاب هؤلاء المرضى

TSH طبيعية. يتم إضافة جرعات صغيرة من T3 مرتين أو ثلاث مرات يومياً بحذر. يبلغ نصف عمر التبروكسين-ل 8 أيام. لذلك يجب إعطاؤه مرة يومياً فقط. ويصل معدل الجرعة المعيشة عند البالغين إلى 100-150 مكغ/يوم. وعند البالغ السليم، يمكن البدء بجرعة 100 مكغ/يوم. أما عند كبار السن أو المصابين بأفة قلبية، يجب زيادة جرعة التبروكسين-ل بالتدريج، بحيث يتم البدء بجرعة 25 مكغ يومياً مع زيادتها بمعدل 25 مكغ كل أسبوعين. ويجب مراقبة الاستجابة العلاجية للتبروكسين-ل سريرياً ومخبرياً بقياس مستويات TSH. والتي يجب أن تقاس بعد 6 أسابيع من تعديل الجرعة. وتكون المستويات المثلى هي 0.5-2 ميلي وحدة/ل. يجب معالجة مرضى القصور الدرقي الثانوي بالتبروكسين-ل حتى تصبح مستويات T4 الحر لديهم ضمن متوسط المجال الطبيعي. وسوف تؤدي المعالجة المناسبة لمثل هؤلاء المرضى إلى كبت مستويات TSH في المصل.

لدى مرضى سبات الوذمة المخاطية، يتم إعطاء جرعة 300 400 مكغ من التبروكسين-ل وريدياً كجرعة تحميل يتلوها 50 مكغ كجرعة يومية. بالإضافة إلى إعطاء الهيدروكورتيزون (100 ملغ وريدياً ثلاث مرات يومياً) والوسائل الوريدية. ويجب تصحيح المسبب المستبطن. وقد نحتاج إلى دعم التنفس ومعالجة هبوط الحرارة باستخدام بطانيات التدفئة. ورغم أن سبات الوذمة المخاطية يتميز بنسبة وفيات عالية رغم المعالجة المناسبة، إلا أن العديد من المرضى يتحسنون خلال 1-3 أيام.

### القصور الدرقي تحت السريري

في القصور الدرقي تحت السريري، تكون مستويات T4 و/أو T3 طبيعية أو تحت الطبيعي، مع ارتفاع معتدل في مستويات TSH. ويعتقد أن بعض (وليس كل) هؤلاء المرضى سوف يتطور نحو قصور درقي صريح. وما يزال القرار حول متى يجب علاج مرضى الارتفاع الخفيف في مستويات TSH مثاراً للجدل. وينصح مؤلفوا الكتاب بمعالجة المرضى بالتبروكسين-ل عندما تكون مستويات TSH لديهم أعلى من 6 ميلي وحدة/ل في مناسبتين مختلفتين وإذا كان هنالك نتائج إيجابية لاختبار anti-TPO Ab أو كان هنالك سلة. وفي حالة غياب السلة الدرقية المميزة وكون نتائج الاختبار السابق سلبية، ينصح المؤلفون عندها بالمعالجة بالتبروكسين-ل فقط إذا كانت مستويات TSH أعلى من 10 ميلي وحدة/ل في مناسبتين مختلفتين.

### السلة الدرقية

يطلق اسم السلة على ضخامة الغدة الدرقية. ويمكن لمرضى السلة الدرقية أن يكونوا بحالة سواء درقي (سلة بسيطة)، أو فرط نشاط (السلة العقيدية السمية، أو داء غريف) أو قصور (السلة غير السمية، أو التهاب الدرق لهاشيموتو). قد تكون الضخامة الدرقية (غالباً بؤرية) ناجمة أيضاً عن ورم غدي درقي سليم أو سرطانية. في السلة غير السمية، يؤدي تركيب الهرمون الدرقي بشكل غير كافٍ إلى تحريض TSH وبالتالي ضخامة الغدة الدرقية. لقد كان عوز اليود أحياناً السبب الأكثر شيوعاً للسلة غير السمية. ومع استخدام الملح اليودي، لم يعد ذلك موجوداً في أمريكا الشمالية على الأغلب.

تؤدي العوامل الغذائية المسببة للسلة goitrogens إلى إحداث السلة، ويعتبر اليودين أكثرها شيوعاً. وتتضمن العوامل الأخرى كلاً من الليثيوم ومنتجات الخضار (مثل التيوغليكوزيد الموجودة في الكرنب).

(1٪). تترافق السرطانة الحليمية مع غزو موضعي وانتشار للعقد اللمفاوية. ويترافق سوء الإنذار مع غزو المحفظة الدرقية وحجم أكبر من 2.5 سم وعمر عند البدء أكبر من 45 سنة، وكون السرطان من النمط طويل الخلايا ووجود إصابة للعقد اللمفاوية. وتكون السرطانة الجريبية عادة أكثر هجومية من الحليمية ويمكن أن تنتشر بالغزو الموضعي للعقد اللمفاوية أو دمويًا إلى العظام أو الدماغ أو الرئة. وقد يتظاهر المرضى بانتقالات قبل تشخيص الآفة الدرقية البدئية. تميل السرطانة غير المصنعة إلى الحدوث عند الأشخاص كبار السن (>50 سنة) وتكون هجومية جداً وتؤدي بسرعة إلى حدوث الألم وعسرة البلع وبحة الصوت. وعادة ما تحدث الوفاة خلال سنة من الإصابة.

تشتق السرطانة اللبية من الخلايا جانب الجريبية المنتجة للكالسيتونين. وتعتبر أكثر خباثة من السرطانة الحليمية والجريبية. وتكون متعددة البؤر وتنتشر موضعياً ونحو البعيد. يمكن أن تكون متفرقة أو عائلية. وعندما تكون عائلية، يتم توارثها بنمط جسدي مسيطر وتكون جزءاً من متلازمة الأورام الصماوية المتعددة من النمط IIA (سرطانة لبية درقية. ورم قوائم pheochromocytoma - فرط نشاط جارات الدرق hyperparathyroidism) أو النمط IIB (سرطانة لبية درقية. أورام عصبية مخاطية mucosal neuroma - أورام عصبية عقيدية معوية intestinal ganglioneuroma - منظر شبيه بمتلازمة مارفان marfanoid habitus ورم قوائم). ويؤدي ارتفاع مستويات الكالسيتونين في المصل إلى تأكيد التشخيص. ويجب إجراء تقييم لطفرات طفليمة المورثة السرطانة RET لدى مرضى السرطانة اللبية، وعند وجودها يجب فحص جميع أقارب المريض من الدرجة الأولى.

### المعالجة

يمكن إجراء استئصال فص درقي في السرطانات الحليمية التي تكون أقل من 1.5 سم. ويحتاج هؤلاء المرضى إلى معالجة تثبيطية بالتيروكسين-ل وفحص سنوي للغدة. وتحتاج السرطانات الحليمية الأكبر والجريبية إلى استئصال درق قرب تام. مع تجريف عنق معدل إذا كانت هنالك دلائل على وجود انتقالات للعقد اللمفاوية. وبعد العمل الجراحي. يتم إعطاء T3 لفترة شهر. ويتم إيقاف الدواء لفترة أسبوعين. ومن ثم يتم فحص المريض بالومضان بالمركب 3mCi لليود 131. إذا تم قنص اليود. يتم معالجة المريض باليود 131 حتى يتوقف هذا القنص. ومن ثم يتم إعطاء التيروكسين-ل بمقادير كافية لتثبيط مستويات TSH في المصل إلى المستوى تحت الطبيعي. ويجب فحص العنق بشكل متكرر بحثاً عن الكتل بالإضافة إلى قياس مستويات الغلوبولين الدرقي في المصل. يتم تقييم النكس والانتقالات أيضاً عبر إجراء ومضان لكامل الجسم باليود 131 والذي يجري تحت تحريض TSII الذي يزيد قنص اليود 131 من قبل النسيج الدرقي. ويمكن الوصول إلى مستويات عالية من ال TSH عن طريق إيقاف التثبيط بالتيروكسين-ل لفترة 6 أسابيع. ويمكن كبدل (من أجل تجنب القصور الدرقي العرضي الناجم عن ذلك) إعطاء ال TSH البشري المعاد تركيبه مع بقاء المريض على الهرمون الدرقي. إن ارتفاع مستويات الغلوبولين الدرقي في المصل يقترح وجود نكس في السرطانة الدرقية. يمكن معالجة الآفات الموضعية أو الانتقالية البعيدة التي تقتصر اليود 131 (في ومضان كامل الجسم) باليود الفعال شعاعياً بعد إيقاف المعالجة التعويضية بالهرمون الدرقي. في حين أن تلك الآفات التي لا تقتصر اليود 131 يمكن معالجتها بالمعالجة الموضعة بالأشعة السينية. تحتاج السرطانة اللبية في الدرق إلى استئصال درق تام مع استئصال العقد

### الجدول 65-6: عوامل الخطورة العالية للخباثة في عقيدة درقية

|                                    |
|------------------------------------|
| القصة المرضية                      |
| تشميع رأس/عنق.                     |
| التمرض لإشعاعات نووية.             |
| النمو السريع                       |
| البدء الحديث                       |
| صغر العمر                          |
| الجنس الذكري                       |
| سبة حدوث عائلية (السرطانة اللبية)  |
| الفحص السريري                      |
| بنية قاسية للعقيدة                 |
| تثيت العقدة                        |
| إصابة عقد لمفاوية                  |
| شلل الحبل الصوتي                   |
| انتقالات بعيدة                     |
| الموجودات المخبرية/الشعاعية        |
| ارتفاع مستوى الكالسيتونين في الدم  |
| عقدة باردة على الومضان بالتكتيسيوم |
| آفة صلبة بالأشعة فوق الصوتية       |
| المعالجة بالتيروكسين-ل             |
| لا استجابة                         |

بالخباثة. يجب أن يخضع المرضى ذوو السواء الدرقي مع عقيدة مفردة إلى خزعة بالرشافة FNA. وتعتبر هذه الخزعة عملية آمنة تقتصر الحاجة إلى إجراء استئصال جراحي. ويمكن للمشرح المرضي الخبير أن يميز معظم الآفات السليمة (75٪ من جميع الخزعات). بالإضافة إلى ذلك. يمكن تمييز الآفات الخبيثة (5٪ من الخزعات) مثل السرطانة الحليمية وغير المصنعة واللبيية بشكل نوعي. لكن لا يمكن عادة تمييز التشؤ الجريبية إن كان سليماً أو خبيثاً بالخزعة بالرشافة FNA. وبالتالي يعتبر وجود تقرير نسيجي يشير إلى تشؤ جريبي. مع وجود شكل نسيجي. مدعاة للاستئصال الجراحي.

في الماضي. كان يتم استخدام الومضان الدرقي في تقييم العقيدات الدرقية المفردة. حيث اعتبرت العقيدات الحارة سليمة دوماً تقريباً. في حين أن معظم السرطانات تكون باردة. لكن بسبب أن معظم الآفات السليمة تكون أيضاً باردة. يبقى هؤلاء المرضى بحاجة لإجراء FNA. لذلك أصبح الومضان الدرقي يدعم كثيراً بالرشافة من أجل تقييم العقيدات الدرقية.

يمكن للعقيدات الدرقية السليمة أن تعالج بالمعالجة المثبطة بالتيروكسين-ل مع متابعة وفحص الدرق بشكل منتظم كل 6 شهور. يحدث تراجع هام في حجم العقيدة في حالات قليلة ويمكن أن تراقب بالأشعة فوق الصوتية. وتبقى معظم الآفات السليمة وبعض السرطانات دون تغيير بالحجم. وعند حدوث أية زيادة بالحجم مع كون المريض موضوعاً على معالجة تثبيطية يجب إعادة التقييم من جديد.

### السرطانة الدرقية

تعتبر السرطانة الحليمية papillary النمط الأكثر شيوعاً في السرطانة الدرقية (65-70٪). في حين تحدث السرطانات الأخرى بتواتر أقل. وهي السرطانة الجريبية follicular (20٪) والسرطانة غير المصنعة anaplastic (5-10٪) والسرطانة اللبية medullary (5٪) واللمفوما

اللمفاوية المركزية في العنق، يتم تحديد كمال العملية عبر قياس مستوى الكالسيتونين في المصل، والذي يستخدم أيضاً في مراقبة النكس.

تعالج السرطانة غير المصنفة باستئصال البرزخ لتأكيد التشخيص ولمنع انضغاط الرغامى. ومن ثم يتم تطبيق المعالجة الشعاعية التلطيفية بالأشعة السينية. كما يتم علاج اللمفومات الدرقية أيضا بالأشعة السينية.

يعتبر إنذار السرطانات الدرقية جيدة التمايز جيدة، ويعتبر العمر عند وضع التشخيص وجنس المصاب أكثر العوامل الإنذارية أهمية. حيث يتمتع الرجال فوق عمر الأربعين والنساء فوق عمر الخمسين بنسبة نكس ووفيات أعلى من المرضى الأصغر عمراً. تصل نسبة البقيا لخمس سنوات في السرطانة اللبية الغازية إلى 50٪. في حين أن معدل البقيا في السرطانة غير المصنعة لا يتجاوز 6 شهور.

افراق حسن تقبلیہ

- تطوير محضرات من ثلاثي يودو الثيرونبي قصيرة الأمد. مما يسمح بمعالجة القصور الدرقي بمشاركة ثلاثي يودو انتيرونبي والتبروكسين. ل.
- استخدام الهرمون الحاث للدرق TSH المعاد تركيبه بالمشاركة مع اتيزود الفعّال شعاعياً لمعالجة السلعة الدرقية عند مرضى السواء الدرقي ونكم وانتقالات السرطانة الدرقية.
- قبول خطة مسح TSH لكشف الآفة الدرقية غير العرضية



## الغدة الكظرية من الناحية البيولوجية

إنتاج الألدوسترون دون تحريض إنتاج الكورتيزول. ويشكل الأنجيوتانسين II المنظم المسيطر في إفراز الألدوسترون. لكن هنالك عوامل أخرى تؤثر في إفراز الألدوسترون مثل تركيز البوتاسيوم في المصل وحجم البلاسما ومستويات ACTH. كما تقوم مستويات ACTH أيضاً بتوسط النمط المختلف خلال اليوم لإفراز الألدوسترون. وبالتالي يكون تركيز الألدوسترون في البلاسما أعلى خلال ساعات الصباح. يرتبط الألدوسترون مع مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية النمط I. بالمقابل، يقوم الكورتيزول بالارتباط مع كلاً من مستقبلات الستيروئيدات القشرية المعدنية النمط I ومستقبلات الستيروئيدات القشرية السكرية النمط II. إلا أن الارتباط الوظيفي مع المستقبل الأول يكون محدوداً بأنزيم 11 بيتا نازع هيدروجين هيدروكسي ستيروئيد (11 $\beta$ -HSD) النمط II، الذي يقوم بتحويل الكورتيزول إلى كورتيزون غير فعال. ويتم توسط تواهر الكورتيزول للارتباط مع المستقبل الستيروئيدي القشري السكري بأنزيم 11 $\beta$ -HSD النمط I، الذي يتدخل في تحويل الكورتيزون والكورتيزول. يؤدي ارتباط الألدوسترون إلى المستقبل الستيروئيدي القشري المعدني الهولي إلى امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم والهيدروجين من قبل الأنابيب الكلوية. ويؤدي زيادة مستوى الصوديوم وتناقص مستوى البوتاسيوم والهيدروجين الناتج إلى تأمين آلية تقييم راجع تقم بكبح الرنينين. وبالتالي إفراز الألدوسترون.

إن حوالي 5% من الكورتيزول و40% من الألدوسترون الجائلين في الدوران تكون بالشكل الحر، أما الباقي فيرتبط مع الألبومين والغلوبولين الرابط للستيروئيدات القشرية.

تتضمن طلائع الأندروجينات الكظرية دي هيدروإبي أندروستيرون DHEA ومشتقه السلفاتي والأندروستياديون. تتركب هذه الطلائع في المنطقة الشبكية تحت تأثير ACTH وعوامل أخرى محرضة للأندروجينات الكظرية. ورغم أنهم يملكون فعالية أندروجينية مهمة منخفضة، إلا أنهم يساهمون في فعالية الأندروجينات عبر انقلابهم محيطياً إلى تيستيسترون ودي هيدرو تيستيسترون. إن زيادة الأندروجينات الكظرية لا تملك نتائج سريرية عند الرجال، لكن عند النساء يؤدي الانقلاب المحيطي للإفراز الزائد من طلائع الأندروجينات الكظرية إلى حدوث العد والشعرانية ومظاهر الرجولة. وبسبب وجود إنتاج منسلي للأندروجينات والأستروجينات وإفراز النور أدرينالين من العقد الودية، لا يتم تمييز حالات سريرية لعوز الأندروجينات والكاتيكول أمينات الكظرية.

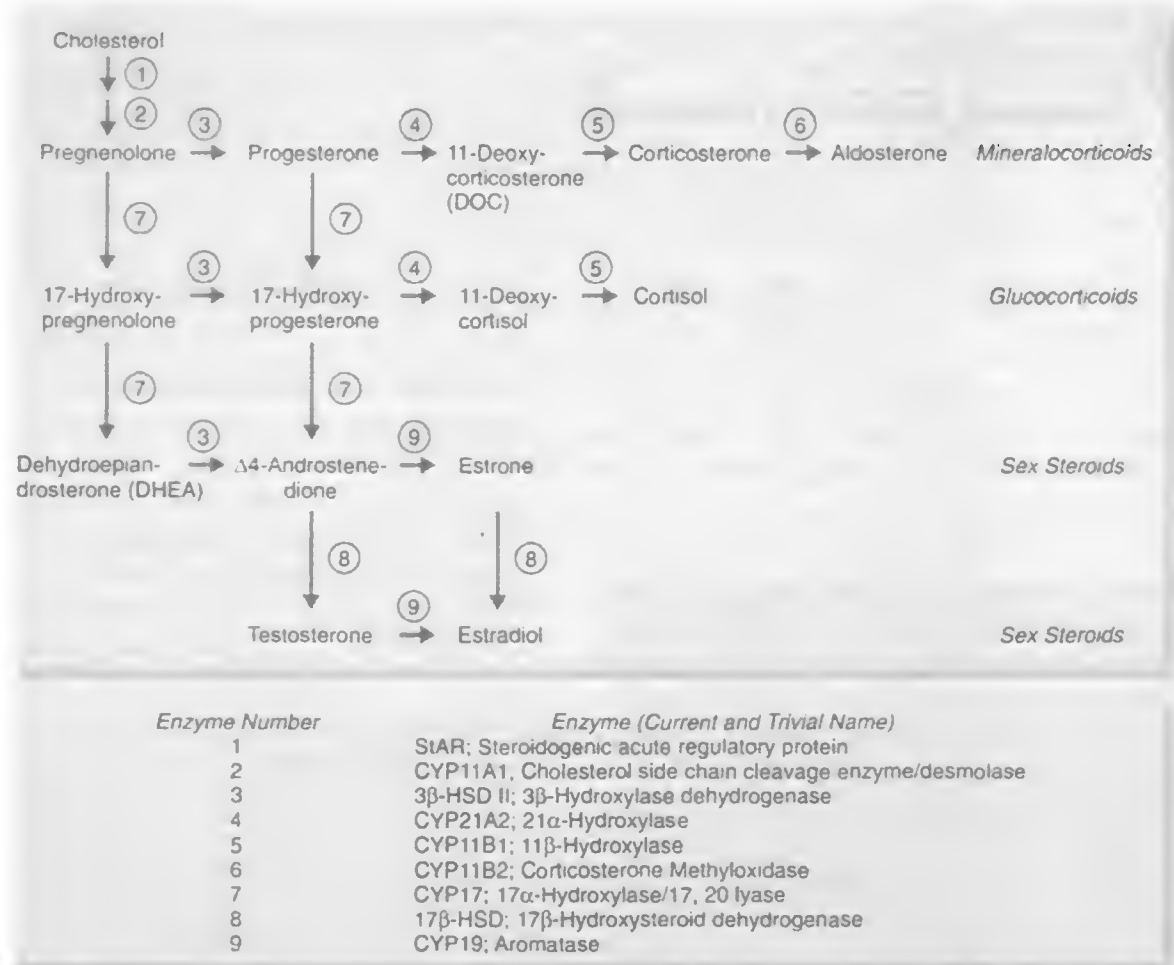
## القصور الكظري

إن القصور الستيروئيدي القشري السكري يمكن أن يكون بدئياً (ينجم عن تخرب أو سوء وظيفة قشر الكظر) أو ثانوياً (ينجم عن عوز إفراز ACTH) (الجدول 66-2). إن التخريب المناعي الذاتي للغدتين الكظريتين (داء أديسون) يعتبر السبب الأكثر شيوعاً للقصور الكظري البدئي في البلدان الصناعية، ويكون مسؤولاً عن حوالي 65% من الحالات.

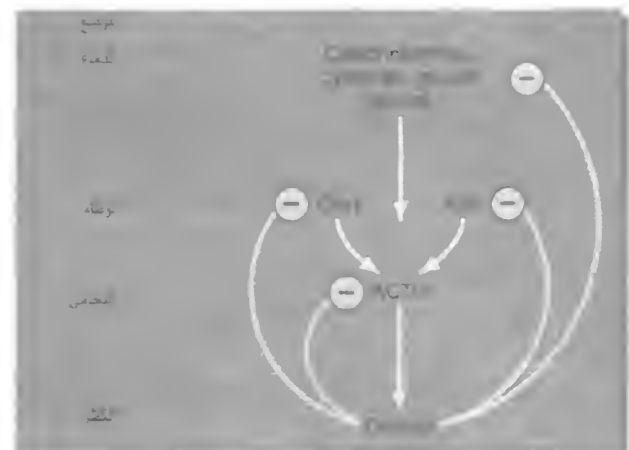
تقع الغدة الكظرية adrenal gland على القطب العلوي لكل كلية وتتألف من منطقتين منفصلتين: القشر cortex واللب medulla. يتألف القشر الكظري من ثلاث مناطق تشريحية هي المنطقة الخارجية الحبيبية zona glomerulosa والتي تفرز الألدوسترون الستيروئيدي القشري المعدني، والمنطقة المتوسطة الحزمية zona fasciculate والتي تفرز الكورتيزول، والمنطقة الداخلية الشبكية zona reticularis التي تفرز الأندروجينات الكظرية. أما اللب الكظري فيتوضع في مركز الغدة ويرتبط وظيفياً مع الجهاز العصبي الودي ويفرز الكاتيكول أمينات (الأدرينالين والنور أدرينالين) استجابة للشدة.

يتم تركيب جميع الهرمونات الستيروئيدية بدءاً من الكورتيزول ويتوسط هذا التركيب سلسلة من التفاعلات المنتظمة المتواسطة أنزيمياً (الشكل 66-1). تقوم الستيروئيدات القشرية السكرية glucocorticoid بالتأثير على الاستقلاب والوظيفة القلبية الوعائية والسلوك والاستجابة الالتهابية/المناعية (الجدول 66-1). يتم إفراز الكورتيزول (وهو الستيروئيد القشري السكري البشري الطبيعي) من قبل الغدتين الكظريتين استجابة للتحريض الهرموني (ذو التبديل اليومي والمحرض بالشدة) الذي يحدثه الهرمون الوجه لقشر الكظر ACTH. تبدي مستويات الكورتيزول في البلاسما نمطاً يختلف خلال اليوم، حيث تكون أعلى في ساعات الصباح. يشكل ACTH ببتيداً عصبياً مؤلفاً من 39 حمض أميني، وهو جزء من طليعة البروأوبوميلاونوكورتين (POMC)، الذي يحتوي أيضاً على الإندورفين بيتا والليوبتوربين بيتا وببتيد الفص المتوسط المشابه لموجه القشر الكظري CLIP، والعديد من الهرمونات المحرضة للخلايا القتامينية MSH. يتم تنظيم إفراز ACTH من قبل الغدة النخامية بشكل بدئي عبر اثنين من عديدات الببتيد الوطائية هما الهرمون المحرر لموجه القشر الكظري CRH المؤلف من 41 حمض أميني، والفازوبريسين عشاري الببتيد. تبدي الستيروئيدات القشرية السكرية تأثيراً مثبطاً بالتقييم الراجع على إفراز ACTH وCRH. إن المحور الدماغي الوطائي النخامي الكظري HPA يتدخل ويؤثر على وظائف التكاثف والنمو والدرق على عدة مستويات، وتملك الستيروئيدات القشرية السكرية مساهمة رئيسية في جميع المستويات.

يعتبر جهاز الرنينين - أنجيوتانسين (الشكل 66-3) المنظم الرئيسي لإفراز الألدوسترون. تقوم الخلايا جنب الكبية juxtaglomerular بإفراز الرنينين استجابة لانخفاض الحجم الدوراني و/أو تناقص ضغط الإرواء الكبي. يعتبر الرنينين من أنزيمات تحديد المعدل والذي يقوم بفصم مولد الأنجيوتانسين ذو الوزن الجزيئي 60 كيلو دالتون (الذي يتركب في الكبد) إلى الأنجيوتانسين I وهو ببتيد عشاري غير فعال حيوياً. ينقلب الأنجيوتانسين I بسرعة إلى ببتيد ثنائي هو الأنجيوتانسين II بتأثير الأنزيم القالب للأنجيوتانسين في الرئة وأنسجة أخرى. ويعتبر الأنجيوتانسين II مقبضاً وعائياً فعالاً ويحرض



الشكل 66-1: طرق التركيب الحيوي للستيرويدات.



الشكل 66-2: المحور الدماغي الوطائي النخامي الكظري. ACTH = الهرمون

الموجه للشر الكظري. AVP = الأرجنين فازوبريسين. CRH = الهرمون المحرر لوجهات الشر الكظري.

الشكل 66-3: محور الرينين - أنجيوتانسين - ألدوسترون.  $\Delta\Delta$  = حموض أمينية.

**الجدول 66-1: تأثيرات الستيروئيدات، القشرية السكرية**

|   |  |
|---|--|
| المحافظة على الاستقرار الاستقلابي   | تنظيم مستوى سكر الدم، تأثيرات مساعدة في تركيب الجلوكوز. زيادة تركيب الغليكوجين   |
| زيادة مستويات الأنسولين، تأثيرات مساعدة على الهرمونات الحالة للشحوم   | زيادة الاستقرار الهديمي. تناقص الاستقرار البنائي (ماعد الشحم).   |
| تثبيط محور هرمون النمو  | تثبيط محور التكاثر   |
| فعالية ستيروئيدية قشرية للكورتيكوزول  | التأثير على النسيج الضامة  |
| تسبب فقدان الكولاجين والنسيج الضام  | تأثيرات على استقرار الكالسيوم  |
| تحريض كاسرات العظم، تثبيط بانيات العظم.   | إنقاص امتصاص الكالسيوم معوياً، تحريض تحرير هرمون جارات الدرق، زيادة إطراح الكالسيوم بولياً، تناقص عود امتصاص الفوسفات. |
| المحافظة على الوظيفة القلبية الوعائية   | زيادة النتاج القلبي  |
| زيادة المقاومة الوعائية   | تأثيرات مساعدة للهرمونات الراقعة لضغط الدم، زيادة احتباس الصوديوم  |
| تأثير على السلوك ووظيفة الإدراك   | تأثيرات على الجهاز المناعي   |
| زيادة تركيز الكريات البيض داخل الأوعية  | إنقاص هجرة الخلايا الالتهابية إلى موضع الأذية  |
| تثبيط الجهاز المناعي ( انحلال التيموس thymolysis، كبت السيتوكينات، والبروستانويد، والكينين، والسيروتونين، والهستامين والكولاجيناز ومفعّل البلازمينوجين) |  |

عادة ينخفض إنتاج كلاً من الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية معاً في هذه الحالة. وقد تكون قاتلة إن لم تعالج. وقد نشاهد أحياناً حالات من عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية أو السكرية المعزولة. وقد أصبح من الواضح أن حالات القصور الكظري الخفيفة (مثل القصور الدريقي تحت السريري المناقش في الفصل 65) يجب أن يتم تشخيصها وعلاجها أيضاً. وتكون وظيفة اللب الكظري عادة سليمة. إن حوالي 70٪ من مرضى داء أديسون توجد لديهم أضداد موجهة للكظر.

كان التدرن يعتبر السبب الأكثر شيوعاً للقصور الكظري. لكن نسبة حدوثه في العالم الصناعي تناقصت منذ عقد الستينات. وأصبح مسئولاً حالياً عن 15-20 ٪ فقط من حالات القصور الكظري. كما تشاهد الغدة الكظرية المتكلسة في 50 ٪ من الحالات. ومن الأسباب النادرة للقصور الكظري نجد الانتانات الفطرية والانتان بالحمية المضغمة للخلايا cytomegalovirus. والارتشاحات الانتقالية في الكظر، والساركويد، والداء النشواني والهيماتوكروماتوز والأذية الرضية لكلتا الغدتين. والنزف الكظري ثنائي الجانب والانتان (عادة تجرثم الدم بالسعائيات). كما أن العديد من مرضى الانتان بحمة عوز المناعة المكتسب ينخفض لديهم المخزون الكظري دون حدوث قصور كظري واضح. وتتضمن الأسباب الخلقية للقصور الكظري فرط التمسح الكظري الخلقي (سوف يناقش) وعدم الاستجابة الكظرية للACTH

**الجدول 66-2: متلازمات القصور القشري الكظري**

|   |  |
|---|--|
| آفات كظرية بدئية                                  | عوز مشترك للستيروئيدات القشرية المعدنية والسكرية معاً                    |
| مناعي ذاتي  | داء مناعي ذاتي معزول (داء أديسون)  |
| المتلازمة المناعية الذاتية متعددة الغدد النمط I   | المتلازمة المناعية الذاتية متعددة الغدد النمط II                         |
| انتاني  | تدرن   |
| فطور  | الحمية المضغمة للخلايا   |
| حمة عوز المناعة البشرية                           | وعائية   |
| نزف كظري ثنائي الجانب                             | انتان دم   |
| اعتلال تخثر                                       | خثار / صمة   |
| احتشاء كظري                                       | ارتشاحية   |
| لمفوما / سرطانة انتقالية                          | ساركويد  |
| داء نشواني  | الهيموكروماتوز   |
| خلقية   | فرط تمسح كظري خلقي   |
| عوز 21-هيدروكسلاز                                 | عوز 3β-ol نازعة الهيدروجين.  |
| عوز ديسمولاز 20-22                                | عدم الاستجابة الكظرية للACTH   |
| عسرة التصنع الكظري الخلقي                         | الحتل الكظري البهضوي   |
| الاعتلال العصبي النقوي الكظري.                    | علاجية   |
| استئصال كظر ثنائي الجانب                          | دوائي: ميتريبون، أمينوغلوتاميد، تريلوستان، كيتوكونازول، o,p'-DDD، RU-486 |
| عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية فقط دون السكرية | عوز كورتيكوستيرون ميتيل أوكسيداز   |
| ضعف موضع في المنطقة الكلية                        | المعالجة بالهيبارين  |
| آفات خطيرة حرجة                                   | مثبطات الأنزيم القالب  |
| آفات كظرية ثانوية                                 | قصور كظري ثانوي  |
| قصور وراثي/نخامي.                                 | ستيروئيدات قشرية سكرية من مصدر خارج الجسم.                               |
| بعد استئصال ورم مفرز للACTH.                      | نقص الألدوسترونية ناقص الرينين   |
| اعتلال الكلية السكري                              | آفات أنبوبية خلالية  |
| انسداد الطريق البولي                              | اعتلال كلوي محرك ذاتي.   |
| مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.                 | أدوية بيتا الأدرينرجية.  |

من (1-24) ACTH (cosyntropin) وريدياً، ويتم قياس مستوى الكورتيزول في البلازما فوراً وبعد 30-60 دقيقة. تتجلى الاستجابة الطبيعية بتركيز للكورتيزول في البلازما أكثر من 20 مكغ/دل في أي وقت خلال الاختبار. إن المريض الذي يبدي تركيزاً قاعدياً للكورتيزول الصباحي في البلازما أقل من 5 مكغ/دل وتركيزاً للكورتيزول المحرض أقل من 18 مكغ/دل غالباً ما يكون لديه قصور كظري واضح للعيان ويحتاج لتلقي العلاج. في حين يشير تركيز الكورتيزول الصباحي القاعدي الموجود بين قيمتي 10 و18 مكغ/دل المشارك مع مستوى تركيز للكورتيزول المحرض أقل من 18 مكغ/دل إلى ضعف المخزون الكظري ويحتاج إلى تطبيق المعالجة المعيزة بالكورتيزول في حالات الشدة (كما سنرى لاحقاً). في الوقت الحاضر، يستخدم اختبار cosyntropin بمقدار 1 مكغ لتقييم القصور الكظري الجزئي. ويمكن لهذا الاختبار أن يميز المزيد من المرضى الذين هم بحاجة إلى تعويض الكورتيزول خلال حالات الشدة، لكن يجب عدم استخدامه لتحديد المرضى الذين يحتاجون لتعويض الكورتيزول بشكل يومي ومستمر.

حالما يتم وضع تشخيص القصور الكظري، يجب التمييز بين القصور البدئي والثانوي. ينجم القصور الكظري الثانوي عن التحريض غير الكافي لقشر الكظر بالACTH. وقد ينجم ذلك عن آفات في أي مستوى على طول المحور HPA الوطائي النخامي الكظري، أو كنتيجة للتثبيط طويل الأمد للمحور الوطائي النخامي الكظري بتأثير إعطاء الستيرويدات القشرية السكرية من مصدر خارجي. يتظاهر القصور الكظري الثانوي بشكل مماثل للقصور البدئي مع بعض الاختلافات القليلة المهمة: بسبب انخفاض مستوى الACTH وبقيّة الببتيدات المرتبطة بالPOMC في القصور الكظري الثانوي، لا يشاهد هنا فرط التصبغ. كما أن بقاء مستويات الستيرويدات القشرية المعدنية طبيعياً في القصور الكظري الثانوي يؤدي إلى غياب أعراض الجوع للملح بالإضافة إلى الشذوذات المخبرية من فرط بوتاسيوم وحمض استقلابي. لكن غالباً ما يكون نقص الصوديوم موجوداً بسبب زيادة إفراز الهرمون المضاد لإدرار ADH (الناجم عن نقص الحجم وتشارك إفراز ADH مع CRH) الذي يرافق عوز الستيرويدات القشرية المعدنية، الأمر الذي يؤدي إلى نقص إطرار الماء. وحيث أن موجه القشر الكظري هو الأكثر محافظة من ضمن الهرمونات النخامية، لذلك غالباً ما نشاهد لدى مريض القصور الكظري الثانوي الناجم عن آفة نخامية أعراض و/أو شذوذات مخبرية تتوافق مع قصور درقي أو قصور منسلي أو عوز هرمون النمو. وبغية تمييز القصور الكظري البدئي عن القصور الثانوي، يتم قياس قيمة ACTH الصباحية القاعدية في البلازما ومستوى الألدوسترون الانتصابي (الوقوف لساعتين على الأقل) في المصل وفعالية الرنين في البلازما. تتوافق قيمة أكبر من 20 بيكوغرام/مل مستوى ACTH في البلازما (الطبيعي بين 5-30 بيكوغرام/دل) مع قصور كظري بدئي، في حين أن القيمة التي تكون أقل من 20 بيكوغرام/دل \ تعكس قصوراً كظرياً ثانوياً. كما يتوافق مقدار أكبر من 3 نانوغرام/مل/ساعة لفعالية الرنين الانتصابية في البلازما مترافقاً مع كبح مستوى الألدوسترون مع القصور الكظري البدئي، في حين أن قيمة أقل من 3 نانوغرام/مل/ساعة تعكس غالباً قصوراً كظرياً ثانوياً. ويكون اختبار cosyntropin لساعة واحدة مثبطاً في كل من القصور البدئي والثانوي.

يحدث القصور الكظري الثانوي بشكل شائع بعد إيقاف إعطاء الستيرويدات القشرية السكرية. وتؤدي المعالجة بالستيرويدات القشرية السكرية كل يومين (إن كانت ممكنة) إلى كبت أقل للمحور HPA من المعالجة اليومية بها. يتألف السير الطبيعي للشفاء من كبح الكظر عادة في البدء بتزايد تدريجي في مستويات ACTH ويليهِ عودة

وعسرة التصنع الكظري الخلقي، بالإضافة إلى آفتين تؤثران على استقلاب الدسم هما الحثل الكظري البيضاوي adrenoleukodystrophy والاعتلال العصبي النقوي الكظري adrenomyeloneuropathy. وتشمل الأسباب العلاجية للقصور الكلوي كلاً من استئصال الكظر ثنائي الجانب والعوامل التي تثبط التركيب الحيوي للكورتيزول (ميترينون، أمينوغلووتاميد، تريلوستان، كيتوكونازول) والأدوية الحالة للكظر (ميثوتان [o, p'-DDD])، دواء الميفيريستين المعاكس للستيرويدات القشرية السكرية (RU-486).

قد يكون داء أديسون جزءاً من متلازمتين مميزتين متعددتي الغدد ذات منشأ مناعي ذاتي. تتميز المتلازمة المناعية الذاتية عديدة الغدد من النمط الأول I (و تسمى أيضاً سوء تصنع الطبقة الخارجية المناعي الذاتي متعدد الغدد بالمبيضات، أو متلازمة الفشل عديد الغدد المناعي الذاتي) بثلاثية من قصور جارات الدرق والقصور الكظري وداء المبيضات الجلدي المخاطي. وتشمل التظاهرات الأخرى الأقل تواتراً كلاً من القصور الدرقي وفشل المناسل وسوء الامتصاص الهضمي والداء السكري المعتمد على الأنسولين والحاصة البقعية alopecia areata والحاصة الشاملة al. totalis، وفقر الدم الخبيث والبهاق والتهاب الكبد المزمن الفعال واعتلال التقرن ونقص تصنع المينا السنية والأظافر والتهاب النخامي وغياب الطحال asplenism والتحصي الصفراوي. تتظاهر هذه المتلازمة في الطفولة. أما المتلازمة المناعية الذاتية عديدة الغدد من النمط الثاني II (وتسمى أيضاً متلازمة شميدت) فتتميز بداء أديسون وآفة درقية مناعية ذاتية (داء غريف أو التهاب الدرق لهاشيموتو) وداء سكري معتمد على الأنسولين. وتشمل الآفات الأخرى المرافقة كلاً من فقر الدم الخبيث والبهاق والقصور المنسلي والتهاب النخامي والداء الزلاقي والوهن العضلي اللوحيمة والتشمع الصفراوي البدئي ومتلازمة جوغرن والثذبة الحمامية lupus erythematosus وداء باركنسون. عادة ما تظهر هذه المتلازمة عند البالغين.

يتظاهر القصور الكظري عادة وبشكل شائع بفقدان وزن وزيادة التعب والإقياء والإسهال أو القمه، والجوع للملح. كما قد تحدث آلام عضلية ومفصلية، ألم بطني، دوار الوضعة. تحدث علامات زيادة التصبغ (والتي تشاهد بشكل أساسي على سطوح الباسطات وثنية الراحتين ومخاطبة الخدين) تالية لزيادة إنتاج ACTH وبقيّة الببتيدات المرتبطة بالPOMC من قبل النخامى. وتشمل الشذوذات المخبرية كلاً من نقص صوديوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم وحمض استقلابي خفيف ولاأزوتية الدم وفرط كلس الدم وفقر دم وكثرة اللعافويات وكثرة الحمضات. وقد نشاهد أيضاً نقص سكر الدم، خاصة عند الأطفال.

يعتبر القصور الكظري الحاد حالة إسعافية، ويجب عدم تأخير المعالجة بانتظار نتائج التحاليل. لدى مريض بحالة حرجة مع نقص حجم الدم، يتم أخذ عينة من البلازما لقياس الكورتيزول وACTH والألدوسترون والرينين، ومن ثم تبدأ المعالجة فوراً بإعطاء جرعات وريدية من الهيدروكورتيزون 100 ملغ مع تسريب المحلول الفيزيولوجي وريدياً. إن وصول تركيز الكورتيزول في البلازما إلى أكثر من 34 مكغ/دل يشير إلى تشخيص العاصفة الكظرية، في حين أن تركيز أقل من 20 مكغ/دل في سياق حالة صدمة يكون متوافقاً مع قصور كظري. ويعتبر تركيز بين قيمتي 20 و34 مكغ/دل في سياق مريض بحالة حرجة مشعراً لقصور كظري جزئي.

لدى المريض الذي يظهر أعراضاً مزمنة، يجب إجراء اختبار cosyntropin أحادي الساعة. في هذا الاختبار، يتم إعطاء 0.25 ملغ

سبباً متكرراً لهبوط التوتر الانتصابي. هنالك بعض المحرضات مثل وضعية الوقوف أو هبوط الحجم (التي تتوسطها مستقبلات الضغط) لا تؤدي إلى استجابة طبيعية للرينين. كما أن إعطاء بعض الأدوية مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتانسين ومعاكسات مستقبلات بيتا الأدرينية يمكن أن تسبب أيضاً حالات من نقص الألدوسترون. وتعتبر الفلودروكورتيزون و/أو الميودورين (مشابه لمستقبلات ألفا 1) فعالة في تصحيح هبوط التوتر الانتصابي واضطرابات الشوارد الناجمة عن نقص ألدوسترون الدم.

## فرط التنسج

### الكظري الخلفي

يشير فرط التنسج الكظري الخلفي congenital adrenal hyperplasia (CAH) إلى آفات تؤثر في التركيب الحيوي للستيروئيدات الكظرية وتؤدي إلى عوز الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية. وبسبب عوز التركيب الحيوي للستيروئيدات، تحدث زيادة معاوضة في ACTH، مما يؤدي إلى فرط تنسج كظري وزيادة في إنتاج الستيروئيدات التي تؤدي إلى كبح إنتاج الأنزيم (انظر الشكل 66-1). هنالك خمسة أنماط رئيسية من CAH، وتعتمد التظاهرات السريرية لكل نمط على نوعية الستيروئيدات التي تكون ناقصة وتلك التي تكون زائدة. تورث كل هذه المتلازمات بشكل صفة جسمية صاغرة مهيمنة. يعتبر عوز 21-هيدروكسيلاز (CYP21) النمط الأكثر شيوعاً من هذه الاضطرابات ويشكل حوالي 95% من أسباب CAH. وفي هذه الحالة، يوجد فشل في تحول (بتأثير 21-هيدروكسيلاز) كلاً من 17-هيدروكسي بروجسترون والبروجسترون إلى 11-دي أوكسي كورتيزول و 11-دي أوكسي كورتيزون، بالترتيب، مع ضعف إنتاج الكورتيزول والألدوسترون. يؤدي عوز الكورتيزول إلى زيادة تحرر ACTH، مما يؤدي إلى فرط إنتاج 17-هيدروكسي بروجسترون والبروجسترون. كما أن زيادة إنتاج ACTH تؤدي أيضاً إلى زيادة التركيب الحيوي للأندروستيرونات و DHEA، الذي يمكن أن ينقلب إلى التستوسترون. يمكن تصنيف مرضى عوز 21-هيدروكسيلاز إلى نمطين شكيلين سريريين مميزين هما عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي (الذي يشخص عادة عند الولادة أو أثناء مرحلة الطفولة) وعوز 21-هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر (الذي يتظاهر عادة خلال أو بعد البلوغ). إن حوالي ثلثي مرضى عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي يكون لديهم درجات مختلفة من عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية (الشكل الفاقد للملح). في حين أن الثلث المتبقي لا يصاب بفقدان الملح (الشكل الاسترجالي البسيط). ويساهم كلاً من نقص إنتاج الألدوسترون وزيادة إنتاج الطلائع التي تعتبر معاكسة للستيروئيدات القشرية المعدنية (البروجسترون و 17-هيدروكسي بروجسترون) في فقدان الملح في الشكل الفاقد للملح، والذي يكون فيه الحصار الأنزيمي أكثر شدة.

إن القياس الأكثر فائدة في تشخيص الشكل الكلاسيكي لعوز 21-هيدروكسيلاز هو قياس مستوى 17-هيدروكسي بروجسترون في البلازما. حيث أن القيمة التي تتجاوز 200 نانو غرام/دل تتوافق مع التشخيص. يتظاهر عوز 21-هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر بشكل متغير مشابه لعوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي ويتميز بعوز أنزيمي معتدل. ويعتبر ذلك الاضطراب الوراثي ذو الصفة الجسمية الصاغرة الأكثر شيوعاً عند الإنسان ويشاهد بشكل خاص لدى اليهود الأشكناز.

مستويات الكورتيزول البلازمية إلى طبيعتها ومن ثم عودة الاستجابة الطبيعية نحو ACTH بإفراز الكورتيزول. وقد يستغرق الشفاء الكامل للمحور HPA أحياناً سنة كاملة، ويبدو أن المرحلة التي تستهلك الوقت هي مرحلة شفاء العصبونات المفرزة الـ CRH.

## المعالجة

بعد إيقاف حالة القصور الكظري الحاد، يحتاج مريض داء أديسون إلى معالجة معيضة مدى الحياة بالستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية معاً. ولسوء الحظ، يقوم معظم الأطباء بتطبيق معالجة مفرطة من جهة الستيروئيدات القشرية السكرية ومعالجة ناقصة من جهة الستيروئيدات القشرية المعدنية. وحيث أن المعالجة المفرطة بالستيروئيدات السكرية تؤدي إلى زيادة كبيرة بالوزن وترقق عظام osteoporosis ينصح عادة باستخدام الجرعة الصغرى من الكورتيزول الممكن تحملها دون حدوث أعراض القصور الكظري (عادة الألم المفصلي). ويؤدي تطبيق جرعة بدئية 15-20 ملغ من الهيدروكورتيزون فور الاستيقاظ من النوم صباحاً و 5 ملغ منه حوالي الساعة الرابعة بعد الظهر إلى محاكاة الجرعة الفيزيولوجية وينصح بها. إن المعالجة المعیضة بالستيروئيدات القشرية السكرية تكون متشابهة لدى معظم المرضى، في حين أن الوضع يختلف كثيراً بالنسبة للستيروئيدات المعدنية. إن الجرعة البدئية للفلودروكورتيزون الصناعي (ستيروئيد قشري معدني) يجب أن تكون 100 مكغ/يوم، ويجب تعديل الجرعة بفرض المحافظة على فعالية الرينين في البلازما بين 1-3 نانوغرام/مل/ساعة. إن وجود فعالية للرينين أعلى من 3 نانوغرام/مل/ساعة لدى مريض يأخذ الجرعة الصحيحة من الستيروئيد القشري السكري تشير إلى معالجة ناقصة بالفلودروكورتيزون.

في حالات الشدة لمرض بسيط (الغثيان، الإقياء، حرارة أعلى من 100.5 درجة فهرنهايت) يجب مضاعفة جرعة الهيدروكورتيزون لفترة من الوقت قصيرة ما أمكن. وقد تؤدي عدم القدرة على بلع الهيدروكورتيزون بشكل أقراص إلى إعطائه حقناً. لكن لدى المرضى الذين يخضعون لشدة كبيرة (جراحة تتطلب التخدير العام، رض شديد) يجب أن يتلقوا 150-300 ملغ من الهيدروكورتيزون يومياً بطريق الحقن (عبر ثلاث جرعات مقسمة) مع تخفيف سريع إلى المعالجة المعیضة الطبيعية خلال فترة الشفاء. يجب أن يرتدي جميع المرضى سواراً يحوي معلومات طبية ويجب التوجيه لاستخدام الحقن العضلية الإسعافية للهيدروكورتيزون.

## نقص الألدوسترونية

### ناقص الرينين

يمكن أن ينجم عوز الستيروئيدات القشرية المعدنية عن نقص إفراز الرينين من الكليتين. ويؤدي نقص الأنجيوتانسين في الدم إلى نقص ألدوسترون الدم مع ما يتلو ذلك من فرط بوتاسيوم حماض استقلابي مفرط الكلور. يكون تركيز الصوديوم في المصل عادة طبيعياً، لكن حجم البلازما الكلي ينخفض غالباً. تكون مستويات الرينين والألدوسترون في البلازما منخفضة ولا تستجيب للمحرضات. يعتبر الداء السكري والآفات الأنبوبية الخلالية المزمنة في الكليتين الحالات الأكثر شيوعاً التي تؤدي إلى إصابة الجهاز جنب الكبي. هنالك حالة من نقص الألدوسترونية ناقص الرينين تتجم عن قصور عصبي ذاتي ويعتبر

تتظاهر هذه المتلازمة عادة خلال وقت البلوغ مع علامات للاسترجال (الشعرانية وحب الشباب) وانقطاع الطمث أو قلة الطمث. ويجب التفكير بها لدى النساء اللواتي يصبن بشعرانية واضطرابات طمثية أو عقم غير مفسرين. يتم تشخيص الحالة من ارتفاع مستوى 17-هيدروكسي بروجسترون في البلازما ( $< 1500$  نانوغرام/دل) بعد ثلاثين دقيقة من إعطاء 0.25 ملغ من ACTH(1-24) الصناعي.

إن هدف المعالجة في عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي هو تعويض الستيروئيدات القشرية السكرية والمعدنية، وكبح زيادة إنتاج ال ACTH والإندروجين. والسماح بحدوث النمو الطبيعي والنضج الجنسي لدى الأطفال. وهناك مقاربة مقترحة لمعالجة عوز 21-هيدروكسيلاز الكلاسيكي تنصح بالتعويض الفيزيولوجي بالهيدروكورتيزون والفلودروكورتيزون لدى جميع المرضى المصابين، بما فيهم أولئك المصابين بالنمط الاسترجالي البسيط. وهكذا يتم منع التأثيرات الحادة الناجمة عن زيادة الأندروجينات عن طريق استخدام عامل معاكس للإندروجين (فلوتاميد) ومثبط لأنزيم الأروماتاز (تستولاكتون) التي تؤدي إلى كبح انقلاب التستوستيرون إلى استروجين.

بالرغم من أن المعالجة التقليدية لعوز 21-هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر تشكل من الديكساميثازون (0.5 ملغ/يوم)، إلا أن استخدام مضاد إندروجين مثل السبيرونولون (100-200 ملغ/يوم) يعتبر ربما أكثر فعالية ويملك تأثيرات جانبية أقل. ولا توجد حاجة لتعويض الستيروئيدات القشرية المعدنية في عوز 21-هيدروكسيلاز ذو البدء المتأخر.

يعتبر عوز 11-بيتا-هيدروكسيلاز (CYP11B1) مسئولاً عن 5% من حالات CAH. وفي هذه المتلازمة، يتم كبح تحول 11-دي أوكسي كورتيزول إلى كورتيزول وتحول 11-دي أوكسي كورتيكوستيرون إلى كورتيكوستيرون (طليعة الألدوسترون). ويتظاهر المرضى المصابين عادة بارتفاع في ضغط الدم مع نقص بوتاسيوم الدم بسبب زيادة مقادير الطلائع ذات الفعالية الستيروئيدية القشرية المعدنية. يحدث الاسترجال. كما في عوز 21-هيدروكسيلاز. ويشاهد أيضاً شكل ذو بدء متأخر يتظاهر بزيادة الإندروجين. يتم وضع التشخيص بالاعتماد على وجود زيادة في مستويات 11-دي أوكسي كورتيزول في البلازما. سواء بشكل بدئي أو بعد التحريض بال ACTH.

هنالك أشكال نادرة من CAH هي 3 $\beta$ -HSD النمط II، وعوز 17-ألfa-هيدروكسيلاز (CYP17)، وعوز البروتين المنظم الحاد لتركيب الستيروئيدات.

## متلازمات فرط الوظيفة

### القشرية الكظرية:

يؤدي فرط إفراز الهرمون الستيروئيدي القشري السكري الكورتيزول إلى حدوث متلازمة كوشينغ، وهي آفة استقلابية تؤثر على استقلاب السكريات والبروتين والدهن. ويؤدي فرط إفراز الستيروئيدات القشرية المعدنية مثل الألدوسترون إلى متلازمة ارتفاع ضغط مع اضطراب في توازن الشوارد.

### متلازمة كوشينغ

#### الفيزيولوجيا المرضية

يشاهد فرط إنتاج الكورتيزول في حالات مرضية وفيزيولوجية معاً (الجدول 66-3). يحدث فرط الكورتيزول الفيزيولوجي في حالات

الجدول 66-3: متلازمات فرط الوظيفة القشرية الكظرية

حالات فرط الستيروئيدات القشرية السكرية

حالات فيزيولوجية

الشدة

الحمد الشاق

الثالث الثالث من الحمل

حالات مرضية

حالات نفسية (آفات كوشينغ كاذبة)

الاكتئاب

الكحولية

القمة العصبية

آفات هوسية

تناثر سحب الكحول/المخدرات

حالات معتمدة على ال ACTH

ورم غدي نخاعي (داء كوشينغ)

متلازمة ACTH المنشدة

كارسينويد قصبي

كارسينويد نخاعي

ورم خلايا الجزيرة

سرطانة رئوية صغيرة الخلايا

إفراز CRH المنتبذ

حالات غير معتمدة على ال ACTH

ورم غدي كظري

سرطانة كظرية

آفة كظرية صغيرة الغدد

مصادر خارجية

الوارد من الستيروئيدات القشرية السكرية

الوارد من ACTH

حالات فرط الستيروئيدات القشرية المعدنية

الألدوسترونية/المبدئية

ورم غدي مفرز للألدوسترون

فرط تنسج كظري شاذي الجانب

سرطانة مفرزة للألدوسترون

فرط الألدوسترونية قابل للعلاج للستيروئيدات القشرية السكرية

عوز أنزيمي كظري

عوز 11-بيتا-هيدروكسيلاز

عوز 17-ألfa-هيدروكسيلاز

عوز 11-بيتا-هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز من النمط II.

ستيروئيدات قشرية معدنية من مصادر خارجية

ليكوريك

كارسينويد

فلودروكورتيزون

فرط الألدوسترونية ثانوي

متوافق مع ارتفاع ضغط

ارتفاع توتر شرياني متمتع

ارتفاع توتر شرياني من مصدر وغانبي كلوي

إعطاء الأستروجينات

أورام مفرزة للمرين

غير متوافق مع ارتفاع ضغط

متلازمة بارتر

اعتلال كلية مضيق للصوديوم

حمض أنوبي كلوي

سوء استخدام المدرات المسهلة

حالات مسببة للوذمة (التشمع، المرور، قصور القلب الاحتقالي)

الجدول 66-4: العلامات والأعراض والشذوذات المخبرية في فرط الكورتيزول في الدم

|   |
|---|
| إعادة توريع الشحوم ( وسائل شعمية رضية ظهرية وفوق الترقوتية)   |
| فقدان الشحوم الصدغية، بذانة مركزية، زيادة الوزن (95%)         |
| شذوذات طمعية (80% من النساء المصابات)                         |
| الحد الرقيق زيادة الدم الوجيهي (80%)                          |
| وجه القمر (75%)   |
| زيادة الشهية (75%)  |
| اضطرابات النوم (75%)  |
| ارتفاع الضغط (75%)  |
| فرط الكوليسترول والشحوم الثلاثية في الدم (70%)                |
| الشذوذات النفسية ( ضعف التركيز، انخفاض الذاكرة، الشهية والحد) |
| Euphoria (70%)  |
| داء السكري، عدم تحمل السكر (65%)                              |
| الشرائط الحشوية (65%)   |
| الشعرانية (65%)   |
| ضعف العضلات الدانية (60%)                                     |
| الاضطرابات النفسية (عدم الاستقرار العاطفي، الاكتئاب، الهوس)   |
| الغضب (50%)   |
| تناقص الطاقة الحية/ العناية (50%)                             |
| حب الشباب (45%)   |
| ترقق العظام، الكسور المؤلمة (40%)                             |
| الشعرانية (40%)   |
| سهولة التكدم (40%)  |
| ضعف الدمامل الحروح (40%)                                      |
| البومة (30%)  |
| زيادة الانتانات (10%)   |
| الساق العتيق (5%)   |

وفرط كولسترول الدم وفرط الشحوم الثلاثية في الدم وعدم تحمل السكر/ الداء السكري. ويعتبر القلاء ناقص البوتاسيوم من الموجودات المتكررة عند مرضى متلازمة كوشينغ ويحدث عادة لدى مرضى فرط الكورتيزول الشديد كنتيجة لمتلازمة ACTH المنبذ.

#### التشخيص (الشكل 66-4)

عندما تكون القصة المرضية والفحص السريري موجهين نحو فرط كورتيزول الدم. يمكن وضع تشخيص متلازمة كوشينغ عادة بجمع بول 24 ساعة وقياس مستوى الكورتيزول الحر في البول (UFC). إن إطراح UFC يعكس مستوى الكورتيزول غير المرتبط في البلازما الذي يتم ترشيحه وطرحه عبر الكليتين. ويعتبر هذا الاختبار حساساً جداً لتشخيص متلازمة كوشينغ لأنه، في 90% من المرضى المصابين، كان مستوى UFC البدني أعلى من 50 مكغ/24 ساعة عند قياسه بطريقة HPLC أو طرق قياس الكورتيزول بالمقياس الضوئي الكلي. عادة ما نشاهد لدى مرضى داء كوشينغ مستويات للـ UFC تتراوح بين 100-500 مكغ/24 ساعة. في حين أن مرضى متلازمة ACTH المنبذ والورم الغدي الكظري أو السرطانة المفرزين للكورتيزول غالباً ما تكون مستويات UFC لديهم أعلى من 500 مكغ/24 ساعة.

يتم إفراز الكورتيزول عادة بنمط يختلف خلال اليوم الواحد، حيث يكون تركيزه البلازمي أعلى ما يمكن خلال ساعات النهار الأولى

الشدة وخلال الحمل وعند الأشخاص الذين يجرون تمارين جهدية بشكل منتظم. أما الحالات المرضية لزيادة مستويات الكورتيزول فتتضمن متلازمة كوشينغ من منشأ خارج أو داخل الجسم والعديد من الحالات النفسية مثل الاكتئاب depression والكحولية alcoholism والقمه العصبي anorexia nervosa وآفات الهوس panic ومتلازمة سحب withdrawal الكحول أو المخدرات.

قد تكون متلازمة كوشينغ ناجمة عن إعطاء ACTH أو الستيرويدات القشرية السكرية من مصدر خارجي أو عن زيادة إنتاج هذه الهرمونات من داخل الجسم. وتكون متلازمة كوشينغ من مصدر داخلي إما معتمدة على الـ ACTH أو غير معتمدة عليه. تشكل حالات الاعتماد على الـ ACTH حوالي 85% من الحالات وتشمل المصادر النخامية للـ ACTH (داء كوشينغ) والمصادر المنتبذة للـ ACTH (ونادراً) المصادر المنتبذة للـ CRH. يشكل داء كوشينغ النخامي حوالي 80% من حالات متلازمة كوشينغ المعتمدة على الـ ACTH. يحدث الإفراز المنتبذ للـ ACTH غالباً لدى مرضى السرطانة الرئوية صغيرة الخلايا. هؤلاء المرضى يكونون عادة كبار في السن ولديهم قصة تدخين سابقة على الأغلب، ويتظاهرون في البدء بأعراض وعلامات السرطان الرئوي أكثر من متلازمة كوشينغ. بالمقابل، يكون المرضى المصابين بمتلازمة كوشينغ منتبذ واضحة سريرياً غالباً مصابين بكارسينويد داخل الصدر (رئوي أو تيموسي). في حين تكون البقية القليلة من المرضى مصابة بأورام معنكية أو درقية أو كظرية تفرز الـ ACTH. تشكل الحالات غير المعتمدة على الـ ACTH حوالي 15% من حالات متلازمة كوشينغ وتشمل الأورام القدية الكظرية والكارسينوما الكظرية والداء الكظري صغير العقيدات والداء الكظري كبير العقيدات العصبي الذاتي. وتكون نسبة الذكور/الإناث في الأشكال غير السرطانية من متلازمة كوشينغ حوالي 1/4.

#### التظاهرات السريرية

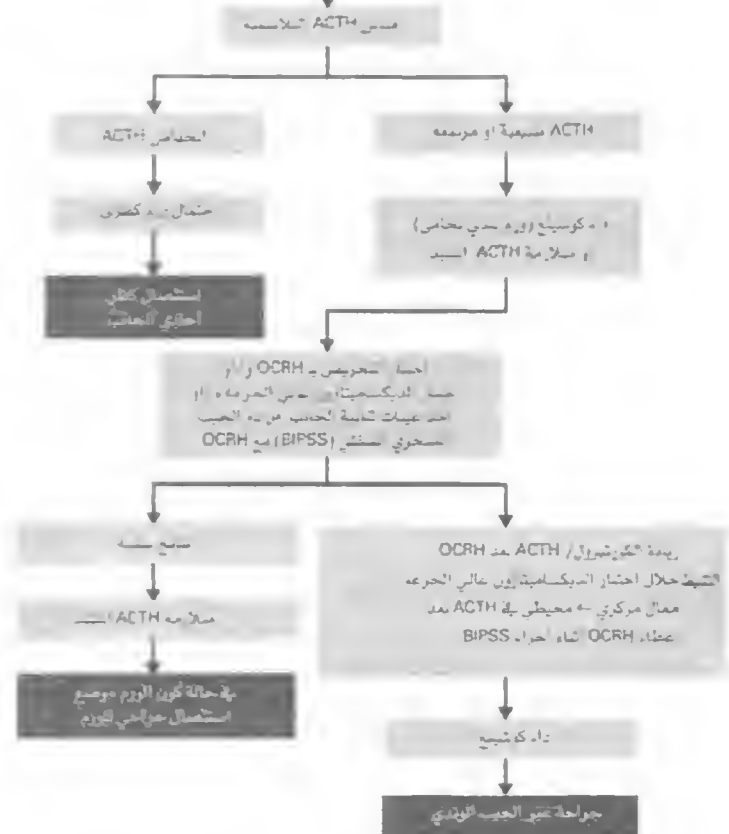
لقد تم عرض الأعراض والعلامات السريرية والموجودات المخبرية الشائعة لفرط الكورتيزول لدى مرضى متلازمة كوشينغ في الجدول 66-4 عادة تكون البدانة مركزية، مع هزال في الذراعين والساقين، وهذا ما يميز الحالة عن زيادة الوزن المعممة التي تشاهد في البدانة مجهولة السبب. قد يشاهد تدوير الوجه (ما يسمى وجه البدر moon face) والوسادة الشحمية الرقبية الظهرية (سنام البوق buffalo hump) في البدانة غير المرتبطة بداء كوشينغ، في حين أن زيادة الدم الوجهي plethora والامتلاء فوق الترقوة تعتبر أكثر نوعية لمتلازمة كوشينغ. يتميز مرضى متلازمة كوشينغ بضعف في العضلات الدانية، لذلك تعتبر علامة عدم القدرة على الوقوف من وضعية القرفصاء مميزة بشكل كبير. وكثيراً ما تكون اضطرابات الطمث سابقة لبقية أعراض كوشينغ لدى النساء المصابات، في حين أن الرجال غالباً ما يشكون من ضعف الطاقة الجنسية والعانة، كما أن حدوث الشعرانية أو العد عند البلوغ لدى الإناث يجب أن يثير الشك بوجود متلازمة كوشينغ. تكون الشرائط الجلدية المشاهدة في مرضى كوشينغ بنفسجية (فرقية أو حمراء داكنة) مع طول لا يقل عن اسم. ويعتبر ترقق الجلد على قمة الأيدي علامة مميزة جداً لدى البالغين الصغار المصابين بداء كوشينغ ويجب تحريها دوماً. وتعتبر الصور القديمة للمرضى مفيدة جداً في تقييم تطور السمات الجسدية لمتلازمة كوشينغ.

تتضمن الموجودات المخبرية المرافقة في متلازمة كوشينغ ارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلوية في البلازما، وزيادة المحببات وزيادة الصفائح

## التشخيص



## التشخيص التفريقي



الشكل 66-4: مخطط لتقييم مريض مشكوك بإصابته بداء كوشينغ. ACTH = الهرمون الموجة للفرس الكظري. OCRH = الهرمون القنمي المحرر لوجه القشر الكظري.

أن المستويات في فترة الظهيرة أو المساء تكون عالية بشكل واضح. إن وجود مستويات أثناء الظهيرة أو الليل تفوق أكثر من 50% القيم الصباحية يتوافق مع متلازمة كوشينغ. ولا تعتبر القياسات العشوائية لمستويات الكورتيزول في الصباح مفيدة. يمكن استخدام اختبار تثبيط الديكساميثازون أثناء الليل كاختبار مسح لتقييم المرضى المشكوك بإصابتهم بفرط كورتيزول الدم. يتم

(بين الساعة السادسة والثامنة صباحاً) وأخفض ما يمكن خلال منتصف الليل. ويتراوح المستوى الطبيعي للكورتيزول عند الساعة الثامنة صباحاً بين 8-25 مكغ/دل وينخفض مع انقضاء اليوم. وعند الساعة الحادية عشرة ليلاً، تكون القيمة عادة أقل من 5 مكغ/دل. إن معظم مرضى متلازمة كوشينغ يفقدون هذا الاختلاف أثناء اليوم. لذلك، رغم أن مستويات الكورتيزول الصباحية لديهم تكون طبيعية. إلا



يستخدم أيضاً كلاً من اختبار CRH المستخلص من الغنم (OCRH) وأخذ عينات من الجيب الصخري السفلي ثنائي الجانب بعد التحريض في تحديد سببية متلازمة كوشينغ. حيث أن موجات قشر الكظر النخامية لدى الأشخاص السليمين ومرض داء كوشينغ النخامي تستجيب للـ OCRH بزيادة إفراز ACTH، وبالتالي الكورتيزول. لذلك لا يمكن استخدام اختبار OCRH في تمييز الأشخاص السليمين عن مرضى داء كوشينغ النخامي. ويتظاهر مرضى الأورام الكظرية المفرزة للكورتيزول بتراكيز منخفضة أو لا يمكن كشفها من ACTH لا تستجيب للـ OCRH. أما مرضى إفراز ACTH المنتبذ فيظهرون مستويات مرتفعة من ACTH القاعدي لا تزداد بتأثير OCRH. وفي مرضى متلازمة ACTH المنتبذ مع وجود فرط كورتيزول كظري بدني لا تتغير مستويات الكورتيزول استجابة للـ OCRH. إن التعارض والتناقض بين اختبار OCRH واختبار الديكساميتازون يتطلب المزيد من العمل لتأكيد التشخيص.

تعتبر عملية أخذ عينات من الجيب الصخري السفلي ثنائي الجانب (BIPSS) bilateral inferior petrosal sinus sampling عملية دقيقة وأمنة لتمييز داء كوشينغ النخامي عن متلازمة ACTH المنتبذ. يتم تفريغ الدم الوريدي من الفص الأمامي للغدة النخامية ضمن الجيبين الكهفيين ومن ثم إلى الجيبين الصخريين العلوي والسفلي. يتم الاستحصال على عينات بلاسمية وريدية لقياس ACTH من كل من الجيبين الصخريين السفليين، مع عينة محيطية محرصة (بعد التحريض) قبل وبعد إعطاء جرعات وريدية من CRH. في القياسات الطبيعية القاعدية، يكون وجود ممال لتركيز ACTH يبلغ 1.6 أو أكثر بين عينة من أي من الجيبين الصخريين والعينة المحيطية دليلاً قوياً على داء كوشينغ نخامي، في حين أن مرضى متلازمة ACTH المنتبذ أو الأورام الغدية الكظرية لا يظهر لديهم أي ممال بين العينات المحيطية والصخرية. بعد التحريض بالـ CRH، يكون وجود ممال محيطي مركزي أكثر من 3.2 متوافقاً مع داء كوشينغ نخامي. إن استخدام CRH يؤدي إلى التمييز الكامل بين داء كوشينغ النخامي ومتلازمة كوشينغ غير النخامية. وقد وجد ممال للـ ACTH أحادي الجانب في نفس جهة الورم لدى 70-80% من المرضى الذين أخذت عينات منهم. ورغم أن الـ BIPSS يحتاج إلى طبيب أشعة خبير بأخذ عينات من الجيب الصخري، إلا أنه يتوافر حالياً في العديد من مراكز الرعاية من الدرجة الثالثة.

يعتبر تصوير الغدة النخامية بالرنين المغناطيسي مع حقن الفادولينيوم الوسيلة المفضلة في تحديد موضع ورم غدي نخامي. يكشف هذا الفحص حوالي 50-60% من الأورام النخامية المفرزة للـ ACTH. ويمكن أن يكشف العديد من الأورام النخامية التي يصل قطرها إلى أقل من 3مم. يظهر لدى 10% من الأفراد الطبيعيين ورم غدي نخامي غير وظيفي على مرنان النخامي. لذلك ينصح بعدم اعتبار التصوير النخامي المعيار الوحيد في تشخيص داء كوشينغ.

#### المعالجة

تعتبر الجراحة المناسبة هي المعالجة المفضلة لجميع أشكال متلازمة كوشينغ. ويفضل عادة علاج داء كوشينغ النخامي بالجراحة عبر الوتدي transsphenoidal. عند إجراء العملية من قبل جراح عصبية خبير، تصل نسبة الشفاء إلى أكثر من 90%. تملك الجراحة عبر الوتدي معدلات منخفضة جداً من نسبة الإمبراضية والوفيات. يندر

إعطاء الديكساميتازون |ملغ فموياً عند الساعة الحادية عشرة ليلاً، ويتم قياس مستوى الكورتيزول في البلازما عند الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. إن وجود مستوى صباحي للكورتيزول البلازمي يتجاوز 3 مكغ/دل يشير إلى فرط كورتيزول الدم. هذا الاختبار سهل ويمكن إجراؤه في سياق مريض خارجي. ويعتبر هذا الاختبار حساساً بعض الشيء، رغم أن بعض الأورام الغدية النخامية تكون حساسة جداً للديكساميتازون ويمكن أن تثبط إنتاج الكورتيزول بسهولة في هذا الاختبار. ينتج هذا الاختبار مقدراً مميزاً من نتائج الإيجابية الكاذبة، خاصة لدى المرضى البدينين والمصابين بالاكتهاب، وهما الصنفين من المرضى الذين يكون تمييزهم عن متلازمة كوشينغ الخفيفة أمراً صعباً. لهذه الأسباب، يعتبر جمع البول لحساب مقدار إخراج UFC خلال 24 ساعة اختباراً أفضل للمسح.

#### التشخيص التفريقي

حالما يتم وضع تشخيص متلازمة كوشينغ، يجب تحديد سببية فرط كورتيزول الدم. ويمكن إجراء ذلك عبر دراسات كيميائية حيوية، تقوم بتقييم التنظيم بالتقليم الراجع للمحور HPA، وعبر تقنيات أخذ عينات وريدية، وعبر الدراسات التصويرية. تكون مستويات ACTH القاعدية طبيعية أو مرتفعة في داء كوشينغ ومتلازمة ACTH المنتبذ، وتنخفض في متلازمة كوشينغ الكظرية البدئية.

في اختبار التثبيط بالديكساميتازون (اختبار Liddle)، يتم إعطاء 0.5 ملغ من الديكساميتازون فموياً كل 6 ساعات لمدة يومين، يتلوها 2 ملغ منه كل 6 ساعات لمدة يومين آخرين. وفي اليوم الثاني من الجرعة العالية من الديكساميتازون، يتثبط UFC لأقل من 10% من المستوى القاعدي لدى مرضى الأورام الغدية النخامية، في حين لا يتغير لدى مرضى متلازمة ACTH المنتبذ أو مرضى الأورام الكظرية المفرزة للكورتيزول. بالرغم من أن اختبار ليدل يعتبر مفيداً جداً في تحديد سببية متلازمة كوشينغ، لكنه يملك بعض المساوئ. حيث أنه يتطلب قياساً دقيقاً لجموعات البول المجموع، وغالباً ما يكون ذلك بحاجة لنوم المريض في المشفى. وفي حوالي 50% من مرضى الكارسينويد القصي المسبب لإنتاج ACTH منتبذ، يتثبط إفراز الكورتيزول بالجرعة العالية من الديكساميتازون، مما يعطي نتيجة إيجابية كاذبة. بالإضافة إلى ذلك، بسبب كون مرضى متلازمة كوشينغ يتميزون بفترات من إفراز الستيروئيدات القشرية، قد تحدث تغيرات مميزة في إخراج UFC يومياً، وبالتالي نحصل على نتائج كاذبة. لذلك، يجب تفسير نتائج اختبار ليدل بدقة وحذر ويجب إجراء اختبارات مؤكدة أخرى قبل إرسال المريض للجراحة.

يعتبر اختبار التثبيط بالديكساميتازون بالجرعة العالية أثناء الليل فعالاً في تحديد سببية متلازمة كوشينغ. في هذا الاختبار، يتم قياس مستوى الكورتيزول القاعدي في الساعة الثامنة صباحاً، ومن ثم يتم إعطاء جرعة 8ملغ من الديكساميتازون فموياً عند الساعة الحادية عشرة ليلاً. ويتم قياس مستوى الكورتيزول في البلازما في الساعة الثامنة من صباح اليوم التالي. ويتميز التثبيط (الذي يمكن أن يحصل لدى مرضى داء كوشينغ النخامي) بانخفاض مستوى كورتيزول البلازما إلى أقل من 50% من المستوى القاعدي. لقد تم فحص القليل من مرضى الكارسينويد القصي، لذلك لم يتم تحديد قابلية كبح هذه الأورام بالجرعة العالية أثناء الليل من الديكساميتازون بشكل جيد.

غالباً ما يتم تمييز الألدوسترونية البدئية خلال تقييم حالة ارتفاع ضغط شرياني أو نقص بوتاسيوم الدم، وتنعكس شكلاً قابلاً للشفاء بشكل فعال من ارتفاع الضغط الشرياني. إن حوالي 5٪ من مرضى ارتفاع الضغط يكون لديهم ألدوسترونية بدئية. عادة ما يكون المرضى بين عمر 30-50 سنة. وتكون نسبة إصابة الإناث / الذكور حوالي 1/2.

### التظاهرات السريرية

يشكل ارتفاع الضغط الدموي ونقص بوتاسيوم الدم والقلء الاستقلابي التظاهرات السريرية الرئيسية لفرط الألدوسترون الدم، وتكون معظم الأعراض الظاهرة ناجمة عن نقص بوتاسيوم الدم. تتجلى الأعراض لدى مرضى هبوط بوتاسيوم الدم المعتدل بالوهن وتعب العضلات والبيئة الليلية والإنهاك والصداع. وفي حالة وجود نقص بوتاسيوم دم أكثر شدة. قد نشاهد أعراض العطاش وتعدد البيلات وتشوش الحس. وأحياناً تحدث درجة من التكرز والشلل المؤقت. يمكن أن يتراوح ارتفاع الضغط الشرياني بين الدرجات المعتدلة والعالية جداً. يكون اعتلال الشبكية retinopathy معتدلاً، ونادراً ما تلاحظ النزوف فيها. قد تكون علامة شفوستك وتروسو إيجابية بسبب القلاء الاستقلابي.

### التشخيص والمعالجة

في البدء، يجب توثيق نقص بوتاسيوم الدم مع وجود ارتفاع الضغط الشرياني (الشكل 66-5). يجب أن يكون الوارد الملحي كافياً لدى المريض مع إيقاف المدرات قبل قياس بوتاسيوم الدم. وعند وجود نقص البوتاسيوم ضمن هذه الشروط، يجب إيقاف السببوتولاكتون (إذا كان المريض يتأوله في الأصل)، ويجب قياس مستوى الألدوسترون الصباحي في البلازما وفعالية الرنين البلازمية PRA. إن وجود نسبة الألدوسترون في المصل/PRA تتجاوز 20 نانوغرام/دل لكل نانو غرام/مل / ساعة مع مستوى للألدوسترون في المصل يتجاوز 15 أنانو غرام/دل يشير إلى تشخيص فرط الألدوسترونية.

حالما يتم وضع تشخيص الألدوسترونية البدئية، يجب التمييز بين ورم غدي مفرز للألدوسترون وفرط التنسج ثنائي الجانب، لأن الأول يعالج بالجراحة في حين أن الثاني يعالج دوائياً. في الاختبار البدئي الأولي (تحدي الوضعية postural challenge) يتم الاستحصال على عينة عند الساعة الثامنة صباحاً بوضعية الاستلقاء. من أجل قياس مستويات الألدوسترون و18-هيدروكسي كورتيكوستيرون والرينين والكورتيزول في البلازما. بعد ذلك يقف المريض لفترة ساعتين. ويتم أخذ عينة دم بوضعية الوقوف لقياس نفس الهرمونات. عادة ما يكون مستوى الألدوسترون البدئي القاعدي في البلازما أقل من 20 نانوغرام/دل عند مرضى فرط التنسج ثنائي الجانب، في حين أن مستوى أعلى من 20 نانوغرام/دل يشير إلى تشخيص ورم غدي كظري. في فرط التنسج ثنائي الجانب، غالباً ما يزداد مستوى الألدوسترون في البلازما نتيجة لزيادة في الرنين تالية لوضعية الوقوف. في حين أنه في الورم الغدي ينخفض مستوى الألدوسترون عادة نتيجة لتناقص التحريض بال ACTH عند الساعة العاشرة صباحاً. بالمقارنة مع الساعة الثامنة صباحاً. إن مستوى 18-هيدروكسي كورتيكوستيرون في الساعة الثامنة صباحاً أعلى من 50 نانوغرام / دل والذي ينخفض مع وضعية الوقوف يشاهد لدى معظم مرضى الورم الغدي، في حين أن المستوى الذي يكون أقل من 50 نانوغرام/دل عند الساعة الثامنة صباحاً ويرتفع مع وضعية الوقوف يشاهد لدى مرضى فرط التنسج ثنائي الجانب.

يجب إجراء تصوير طبقي محوري محسوب CT للفدة الكظرية بهدف تحديد موضع الورم. وإذا تبين وجود ورم غدي منفصل في إحدى الفدتين الكظريتين وكانت الفدة الأخرى طبيعية وكانت نتائج الاختبارات الكيميائية الحيوية تتوافق مع ورم غدي، يجب أن يخضع المريض لعملية استئصال كظر أحادي الجانب. في حين أن المرضى

حدوث الاختلاطات (التهاب السحايا، تسريب السائل الدماغي الشوكي، أذية العصب البصري، عوز معزول لهرمون النمو أو للهرمون الوجه للدرق). لدى مرضى متلازمة ال ACTH المنتبذ. هنالك أمل بتحديد موضع الورم بالتصوير المناسب ومن ثم إزالته جراحياً. يعتبر استئصال الكظر أحادي الجانب المعالجة المثلى لمرضى الورم الغدي الكظري المفرز للكورتيزول. كما أن مرضى السرطانة الكظرية المفرزة للكورتيزول يجب تدبيرهم جراحياً. لكنهم يملكون إنذاراً سيئاً. مع نسبة بقيا لأكثر من سنة تبلغ فقط 20٪ بعد التشخيص.

لدى فشل المعالجة الجراحية النخامية البدئية أو نكس داء كوشينغ، يمكن علاج المرضى بالمعالجة الشعاعية أو استئصال الكظر ثنائي الجانب. إن اختلاطات المعالجة الشعاعية على المدى الطويل أكثر من الجراحة عبر الوتدي. وتشاهد نتيجة الشفاء عند 60٪ من المرضى، لكنها قد تحتاج عدة سنوات ليعود الشخص إلى حالة السواء الكورتيزولي. وغالباً ما يتطور لدى هؤلاء المرضى حالة قصور نخامي شامل، وتبرز الحاجة لإعطاء هرمون النمو والهرمونات الدرقية والمنسلية وحتى أحياناً إعاضة الستيرويدات. هنالك خيار آخر أكثر إغراءً في معالجة مرضى داء كوشينغ الذين استمرت لديهم حالة فرط الكورتيزول في الدم بعد الجراحة النخامية وهو استئصال الكظر ثنائي الجانب، يتلوه معالجة معيضة مدى الحياة للستيرويدات القشرية السكرية والمعدنية. ويتطور لدى حوالي 10٪ من مرضى داء كوشينغ الذين خضعوا لاستئصال كظر ثنائي الجانب متلازمة نيلسون Nelson (فرط تصبغ مع ورم غدي عياني مفرز لل ACTH غالباً ما يؤدي إلى ضعف ساحة بصرية). ينخفض معدل حدوث متلازمة نيلسون إذا خضع المرضى لتشعيع نخامي. وفي حالات نادرة، يمكن أن يتطور لدى المرضى الذين خضعوا لاستئصال كظر ثنائي الجانب نسيج كظري متبقي يؤدي إلى نكس متلازمة كوشينغ.

قد تبرز الحاجة إلى المعالجة الدوائية لفرط كورتيزول الدم أثناء تحضير المرضى للجراحة، أو عند المرضى الخاضعين حالياً أو خضعوا سابقاً لتشعيع نخامي وينتظرون تأثيراته، أو عند المرض غير المرشحين للجراحة أو الذين اختاروا عدم اللجوء للجراحة وتشتمل العناصر المستخدمة بشكل شائع في حصار الكظر على كل من الكيتوكونازول، RU-486، o,p'-DDD، الميتيرابون، الأميونوغلوتاميد، التريلوستان، ويمكن استخدامها بشكل مفرد أو متشاركة.

## الزيادة البدئية في الستيرويدات القشرية المعدنية

### الفيزيولوجيا الإمرضية

يتظاهر تزايد الفعالية الستيرويدية القشرية المعدنية باحتباس الملح. وارتفاع الضغط الشرياني، ونقص بوتاسيوم الدم، وقلء استقلابي. تتضمن أسباب الألدوسترونية البدئية (راجع الجدول 66-3) كلاً من الورم الغدي المفرز للألدوسترون (75٪)، وفرط التنسج الكظري ثنائي الجانب (25٪)، والكارسينوما الكظرية (1٪). وفرط الألدوسترونية القابل للعلاج للستيرويدات القشرية السكرية (أقل من 1٪). كما أن حالات العوز الأنزيمي الكظري (عوز 11 - بيتا - هيدروكسيلاز. عوز 17 - ألفا - هيدروكسيلاز، عوز 11 - بيتا - هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز من النمط II) وفرط الستيرويدات القشرية المعدنية الواضح (من تناول الليكوريك أو الكاربينوكسولون. التي تثبط 11β-HSD من النمط II، أو من ضعف خلقي في هذا الأنزيم) تشكل أيضاً حالات من فرط الفعالية الستيرويدية القشرية المعدنية الوظيفية. تتجم الألدوسترونية الثانوية (الجدول 66-3) عن فرط تفعيل جهاز الرنين - أنجيوتانسين.

## فرط نشاط اللب الكظري:

يقوم لب الكظر بتركيب الكاتيكول أمينات المؤلفة من الأدرينالين والنور أدرينالين والدوبامين بالاعتماد على الحمض الأميني التيروسين. يعتبر النور أدرينالين هو الكاتيكول أمين الرئيسي الناتج من لب الكظر، ويملك هذا العنصر تأثيرات مشابهة لمثلاثات الفا بشكل مسيطر، ويؤدي إلى تقبض وعائي. في حين أن الأدرينالين يؤثر بشكل أساسي على مستقبلات بيتا، ويملك تأثيرات عضلية الانحياز وزمنية الانحياز إيجابية على العضلة القلبية. مؤدياً إلى توسع وعائي محيطي، كما يؤدي إلى زيادة تركيز الفلوكوز في البلازما استجابة لنقص سكر الدم. إن دور الدوبامين الجائل في الدوران غير معروف، ورغم أن النور أدرينالين يتركب في الجهاز العصبي المركزي والعصبونات الودية بعد العقد، إلا أن الأدرينالين يتركب تقريباً بشكل كامل في لب الكظر. إن مساهمة اللب الكظري في إفراز النور أدرينالين قليلة نسبياً. إن استئصال الكظر ثنائي الجانب يؤدي إلى تبدلات صغرى فقط في مستويات النور أدرينالين الجائلة في الدوران، في حين أن مستويات الأدرينالين تنخفض بشكل دراماتيكي. وبالتالي فإن قصور وظيفة اللب الكظري يحدث تأثيرات فيزيولوجية منخفضة، في حين أن فرط إفراز الكاتيكول أمينات يؤدي إلى متلازمة سريرية هي ورم القواتم .pheochromocytoma

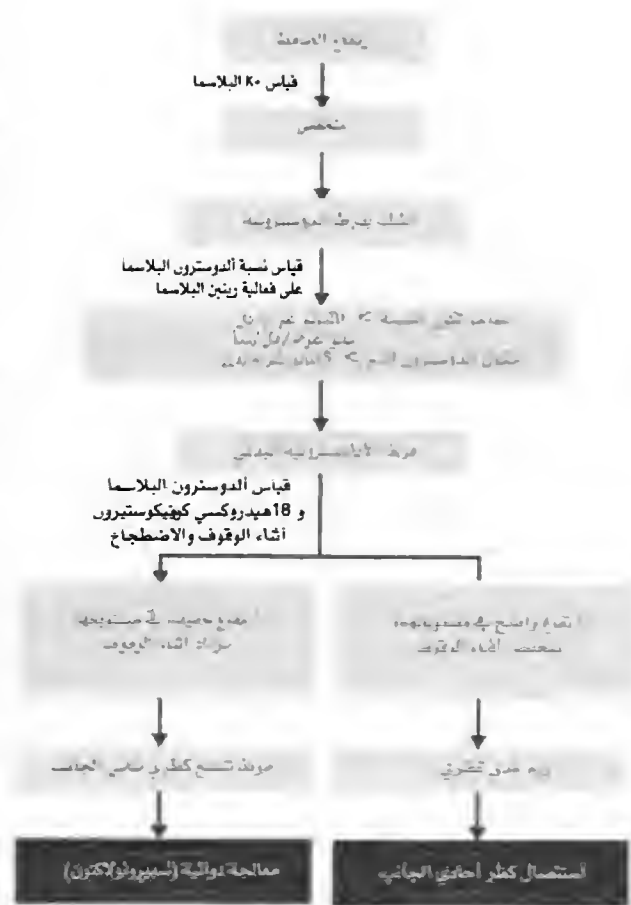
## ورم القواتم

### الفيزيولوجية الإمرضية

رغم أن ورم القواتم يمكن أن يحدث في أية عقدة ودية في الجسم، إلا أن أكثر من 90% من حالاته تنشأ في اللب الكظري. وتحدث الغالبية العظمى من الأورام خارج الكظرية في المنصف أو البطن. يشاهد ورم القواتم ثنائي الجانب في حوالي 5% من الحالات وقد يحدث كجزء من متلازمات عائلية. يشاهد ورم القواتم كجزء من الأورام الغدية الصماوية المتعددة من نمط IIA أو IIB. يتميز النمط الأول (متلازمة سيبل Sipple) بسرطانة لبية في الدرق وفرط نشاط جارات الدرق وورم قواتم. أما النمط الثاني فيتميز بسرطانة لبية درقية وأورام عصبية مخاطية mucosal neuroma وأورام عصبية عقيدية معوية intestinal ganglioneuroma ومنظر شبيه بمتلازمة مارفان marfanoid habitus وورم قواتم. يترافق ورم القواتم أيضاً مع الداء العصبي الليفي neurofibromatosis داء أرومة الخلايا الوعائية cerebelloretinal hemangioblastosis (داء فون هيل ليندو) والتصلب الحويجزي tuberous sclerosis.

### التظاهرات السريرية

حيث أن الغالبية العظمى من أورام القواتم تقوم بإفراز النور أدرينالين بشكل رئيسي، لذلك يعتبر ارتفاع الضغط الشرياني (عادة ما يكون انتيابي) أكثر الموجودات شيوعاً. وتتضمن الأعراض الأخرى كلاً من ثلاثية الصداع والخفقان والتعرق، بالإضافة إلى التوهج والقلق والغثيان والتعب وفقدان الوزن والألم البطني والصدرى. يمكن أن تتميز هذه الأعراض بالشدة العاطفية والجهد والتخدير والضغط البطني وتناول أطعمة حاوية على التيرامين. قد نجد أيضاً هبوط توتر



الشكل 66-5: مخطط تفصيلي لتقييم مريض مشكوك بإصابته بفرط الدوسترونية بدني.

الذين تشير نتائج الدراسات الكيميائية الحيوية لديهم إلى ورم غدي مع أن التصوير الطبقي يتوافق مع آفة ثائية الجانب يجب أن يخضعوا لأخذ عينة من الدم الوريدي الكظري بغية قياس مستويات الألدوسترون والكورتيزول فيها. ويتم تحويل المرضى الذين تتوافق نتائج دراستهم الكيميائية الحيوية ودراسة تحديد الموقع لديهم مع فرط تنسج ثنائي الجانب إلى العلاج الدوائي، ويتم عادة باستخدام السبيرونولاكتون. كما أن هؤلاء المرضى الذين تتوافق نتائج الدراسات الكيميائية الحيوية لديهم مع فرط تنسج ثنائي الجانب يجب أن يتم تقييمهم من ناحية فرط الدوسترون الدم القابل للعلاج بالديكساميثازون عن طريق إعطائهم الديكساميثازون تجريبياً، والذي يؤدي في هذا المرض الوراثي الجسمي النادر إلى علاج فرط الألدوسترون في الدم.

إن فرط الدوسترون الدم وارتفاع الضغط التالي لتفعيل جهاز الرينين أنجيوتانسين يمكن أن تحدث لدى مرضى ارتفاع التوتر الشرياني المتسارع. وأولئك المصابين بارتفاع توتر شرياني من منشأ وعائي كلوي، وأولئك الذين يتلقون معالجة بالأسستروجين، و(نادراً) المرضى المصابين بأورام مفرزة للرينين. كما يحدث فرط الدوسترون الدم دون ارتفاع ضغط لدى مرضى متلازمة بارتر Bartter والمرضى المصابين باعتلال كلوي مضيق للصبوديوم، ومرضى الحمض الكلوي الأنبوبي، والمرضى الذي يستخدمون المدرات أو المليينات بشكل خاطئ.

أو البلاسما. كما أن المرضى المصابين بارتفاع ضغط يجب أن يخضعوا لقياس مستويات اليوتاسيوم في المصل ونسبة تركيز الألدوسترون في البلاسما/ فعالية الرينين البلاسمية. ويجب اللجوء إلى الجراحة لدى جميع المرضى المصابين بأورام قشرية كظرية وظيفية فعالة هرمونياً أو أكبر من ٤سم. أما الأورام غير المترافقة مع إفراز هرموني أو أصغر من ٤سم فيمكن متابعتها بالتصوير المتكرر والقياسات الهرمونية المتعاقبة.

افق نسـ تقبلية

- أدراك دور زيادة استيرويدات القشرية السكرية داخل الخلية
- والمعدة تسبح في أمراض سائفة مثل ترقق العظام. الاكتئاب،
- الداء القلبي الوعائي، الداء السكري. ارتفاع ضغط الدم.
- استئصال الغدة الكظرية الالتهابي الالتهابي مع المحافظة على
- السطح الكظري الطبيعي
- أدراك أهمية هرمون ونقص الكظر المعتدل (أحت السريري)

انحصابي. ويعتبر وجود تموجات واسعة في الضغط الدموي علامة مميزة، وعادة لا يستجيب ارتفاع الضغط المرافق لورم القواتم على خافضات الضغط المعتادة. قد نجد اضطرابات قلبية وتفاعلات تآزرية غير مألوفة بين الأدوية.

## التشخيص والعلاج

يعتبر قياس مستويات الميتانفرين والنور ميتانفرين الحرة في البلاسما الاختبار الأفضل لتأكيد أو نفي ورم القواتم، لأن استقلاب الكاتيكول أمينات إلى الميتانفرينات الحرة يعتبر مستقلاً عن تحرير الكاتيكول مينات ويمكن إجراؤه بغياب ارتفاع الضغط والأعراض الأخرى. ويعتبر وجود مستويات للميتانفرين الحرة في البلاسما أعلى من 0.61 نانومول/ل ومستويات للنور ميتانفرين أعلى من 0.31 نانومول/ل متوافقة مع تشخيص ورم القواتم. وعندما تكون القيم مرتفعة فقط بشكل بسيط، يمكن إجراء اختبار التثبيط بالكولونيدين. في هذا الاختبار، يتم إعطاء الكولونيدين فموياً بجرعة 0.3 ملغ/كغ، ويتم قياس مستويات الكاتيكول أمينات (بما فيها الميتانفرين والنور ميتانفرين) قبل الإعطاء وبعده بثلاث ساعات. لدى الأشخاص الطبيعيين، تنخفض مستويات الكاتيكول أمينات إلى المعدل الطبيعي، في حين أنه عند مرضى ورم القواتم، لا تتغير المستويات وقد ترتفع. حالما يتم وضع تشخيص ورم القواتم، يتم إجراء صورة طبقية محورية للفدتين الكظريتين. إن غالبية أورام القواتم داخل الكظرية يمكن أن تشاهد بسهولة على هذه الصورة. إذا كانت نتيجة الصورة سلبية، يمكن تحديد موضع أورام القواتم خارج الكظرية غالباً بالومضان باليود المشع ميتاايودوبينزيل غوانيديين 131I-MIBG، أو التصوير الطبقي المصدر للبوزيترون. أو المسح بالـ Octreotide أو مرنان البطن.

تعالج أورام القواتم بالجراحة إن كان بالإمكان تحديد موضعها. ويجب أن يخضع المرضى قبل الجراحة بأسبوع أو أسبوعين لتثبيط مستقبلات ألفا باستخدام الفينوكسي ببنزامين. ويجب استخدام معاكسات بيتا الأدرينرجية قبيل أو أثناء الجراحة. إن حوالي 5-10٪ من أورام القواتم تكون خبيثة. قد يفيد MIBG-131I أو المعالجة الكيميائية، لكن الإنذار سي، يمكن أن يتم استخدام ألفا . ميتيل . ب . تيروزين (وهو مثبط لأنزيم التيروسين هيدروكسيلاز الذي يعتبر المحدد الأساسي لمعدل التركيب الحيوي للكاتيكول أمينات) بفرض خفض إفراز الكاتيكول أمينات من الورم.

## الكتلة الكظرية العرضية

تكشف الكتل الكظرية غير الواضحة سريرياً بشكل غير مقصود في سياق اختبار تشخيصي أو معالجة لحالات سريرية أخرى لا تتعلق بالشك بأفة كظرية. وبالتالي تسمى الأورام العرضية incidentaloma. يجب أن يخضع جميع مرضى الأورام العرضية إلى اختبار التثبيط بالديكساميثازون المبلغ وقياس مستويات الحرة للميثانفريزات في البول

# علم الغدد الصم التناسلية الذكورية

الذكوري، والذي يتضمن نمو الصفن والبربخ والقناة الناقلة والحوصلين المنويين والموثة والقضيب والعضلات الهيكلية والحنجرة. بالإضافة إلى ذلك، تؤدي الأندروجينات إلى تحريض نمو الشعر في الإبطين والعانة والوجه والجسم، وأيضاً زيادة فعالية الغدد الدهنية. كذلك تكون مسئولة (عبر انقلابها إلى أستروجينات) عن نمو والتحام الغضاريف المشاشية التي تشاهد سريراً بما يسمى تعاطم النمو أثناء البلوغ pubertal growth spurt. بالتالي يؤدي عوز الأندروجينات في الفترة قبل البلوغ إلى ضعف تطور العضلات وتناقص القوة والاحتمال وصوت عالي اللحن ونقص شعر الإبطين والعانة، وغياب شعر الوجه والجسم. يمكن أن تستمر العظام الطويلة في الطرفين السفليين والذراعين بالنمو تحت تأثير هرمون النمو (وهي حالة تؤدي إلى نسب طواشية eunuchoidal حيث أن امتداد الذراعين يتجاوز الطول الكلي بـ ١٠ سم أو أكثر. كما يكون نمو الطرفين السفليين أكبر نسبة للطول الكلي. يؤدي عوز الأندروجينات بعد البلوغ إلى تناقص في الطاقة الجنسية وعانة مع انخفاض القدرة وتجمعات دقيقة حول الزوايا في العينين والفم، وتناقص شعر الوجه والجسم.

يمكن تصنيف القصور المنسلي الذكري إلى ثلاث تصنيفات حسب مستوى الضعف (الجدول 67 1)، حيث أن القصور المنسلي الناتج عن آفات وراثية أو نخامية يؤدي إلى حدوث قصور منسلي ثانوي أو قصور منسلي منخفض موجهات القند، لأن انخفاض مستوى التستوسترون أو عدم فعالية إنتاج النطف تكون ناجمة عن التحريض غير الكافي للخصيتين بسبب التراكيز غير الكافية لموجهات القند. بالمقابل، تؤدي الآفات التي تصيب فوراً الخصيتين إلى حدوث قصور منسلي بدئي أو قصور منسلي مرتفع موجهات القند. ويتميز بقلة نطف oligospermia أو انعدام النطف azoospermia مع مستويات منخفضة من التستوسترون. لكنها تكون مترافقة مع ارتفاع مستويات LH وFSH بسبب نقص التنظيم السلبي بالتقييم الراجع على مستوى النخامى والوطاء من الأندروجينات والإنيهيبيين. وينجم التصنيف الثالث للقصور المنسلي عن شذوذات في عمل الأندروجينات.

## الآفات الوطائية النخامية

يحدث القصور النخامي الشامل خلقياً بسبب شذوذات بنوية أو بسبب عدم كفاية إنتاج أو تحرير العوامل الوطائية المحررة. ويمكن لهذه الحالة أن تكون مكتسبة بسبب توضع الأورام أو الاحتشاء الناجم عن قصور وعائي أو الآفات الارتشاحية أو الآفات المناعية الذاتية أو الرضوض أو الانتانات.

تعتبر متلازمة كالممان Kallmann شكلاً من القصور المنسلي منخفض موجهات القند يترافق مع مشاكل في القدرة على تمييز الروائح سواء بشكل غير كامل (ضعف الشم hyposmia) أو كامل

تتكون الخصيتين testes من خلايا لايدنغ (خلالية) تقوم بإفراز التستوسترون والإسترايول ومن أنابيب ناقلة للنطف seminiferous tubules تقوم بإنتاج النطف. ويتم تنظيم ذلك عبر موجهات القند الهرمون اللوتيني LH والهرمون المحرض للجريبات FSH، التي يتم إفرازها من النخامى الأمامية تحت تأثير الهرمون الوطائي المحرر لموجهات القند عشاري الببتيد GnRH (الشكل 67-1). يقوم LH بتحريض خلايا لايدنغ على إفراز التستوسترون، الذي يؤثر سلباً بالطريق الراجع عند مستوى النخامى والوطاء لتنشيط إنتاج المزيد من LH. يقوم FSH بتحريض إنتاج النطف عبر التفاعل مع خلايا سيرتولي في الأنابيب الناقلة للنطف. ويتم التنشيط بالتقييم الراجع لـ FSH عبر ستيروئيدات منسلية بالإضافة إلى الإنيهيبيين (وهو بروتين سكري يتم إنتاجه من قبل خلايا سيرتولي).

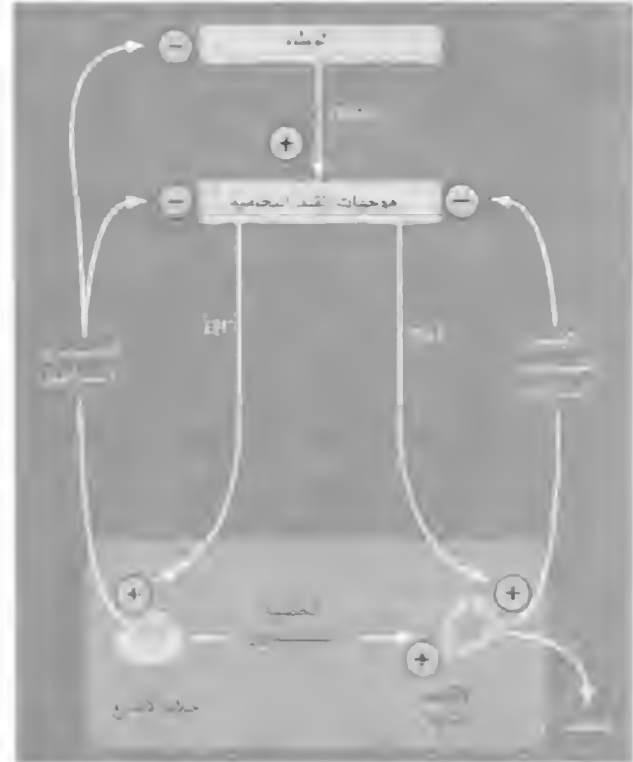
يجرى التقييم الكيماوي الحيوي للمحور الوطائي. النخامي. خلايا لايدنغ عبر قياس تراكيز LH والتستوسترون. في حين أن فحص السائل المنوي وتركيز FSH في المصل يؤمنان تقيماً للمحور الوطائي. النخامي. الأنابيب الناقلة للنطف. يمكن اختبار قدرة النخامى على تحرير موجهات القند بشكل ديناميكي عبر تحريض GnRH. كما يمكن تقييم قدرة الخصيتين على إفراز التستوسترون عبر إعطاء حقن من موجه القند المشيمي الإنساني human chorionic gonadotropin (hCG) وهو هرمون بروتيني سكري يملك فعالية حيوية مشابهة لفعالية LH.

## القصور المنسلي

إن كلاً من عوز التستوسترون أو ضعف إنتاج النطف يمكن أن يشكل قصوراً منسلياً hypogonadism. وغالباً ما يكون الاضطرابين موجودين معاً. تعتمد التظاهرات السريرية لعوز الأندروجينات على وقت بدء الإصابة وشدة العوز. وحيث أن التستوسترون ضروري لتطور قناة وولف إلى البربخ epididymis والقناة الناقلة vas deferens والحوصلين المنويين seminal vesicles والأقنية القاذفة ejaculatory ducts بالإضافة إلى كونه ضروري لتطور الأعضاء التناسلية الخارجية نحو الرجولة عبر مستقلب رئيسي داخل خلوي للتستوسترون هو دي هيدرو تيسسترون. لذلك يؤدي عوز الأندروجين باكراً عند الجنين إلى تشكل أعضاء تناسلية خارجية مبهمه بالإضافة إلى حدوث الخنثة الكاذبة الذكرية male pseudohermaphroditism. وعند حدوث عوز الأندروجين في وقت متأخر أثناء الحمل، قد ينجم عنه تشكل قضيب صغير أو اختفاء خصيلوي cryptorchidism (غياب أحادي أو ثنائي الجانب للخصية في كيس الصفن ينجم عن فشل النزول الخصيلوي الطبيعي). خلال البلوغ، يكون الأندروجين مسئولاً عن التمايز الجنسي

## الجدول 67-1: تصنيف القصور المنسلي الذكري

|   |
|---|
| أفات نخامية ومثالية (قصور منسلي ثانوي)        |
| القصور التحامي الشامل                         |
| شور موحه قند معرول                            |
| متلازمات خلقية مركبة                          |
| هرط برولاكتين الدم                            |
| سوء وظيفة وطانة.                              |
| أفات منسلية (قصور منسلي بدلي)                 |
| متلازمة كلاينفلتر والمندوبات الصعية المرافقة  |
| الحثل المعسلي التشحي                          |
| اختفاء الخصيتين                               |
| اللاخصوية ثنائية الجانب                       |
| قصور الأنابيب الناقلة لسطف                    |
| قصور خلايا لانديج عند المالفين                |
| عور اريم التركيب الحيوي للإندروجينات          |
| شدوذات في عمل الإندوجين                       |
| الثابت الحسوي (عدم حساسية كاملة للإندروجينات) |
| عده حساسة غير كاملة للإندروجينات              |
| عوزة - الفا - ريدكتاز.                        |



الشكل 67-1: تنظيم المحور الوطائي النخامي الخميوي. (+)=تقليم راجع إيجابي. (-)=تقليم راجع سلبي. FSH = الهرمون المحرض للجريبات. GnRH = الهرمون المحرض لوجهات القند. LH = الهرمون اللوتيني.

gynecomastia. خصيتين صغيرتين ثابتتين تقيس كل منها أقل من 2سم في أطول محاورها (تقيس الخصية الطبيعية أكثر من 3.5سم). انعدام نطف. نسب طواشية للجسم. ارتفاع مستويات FSH و LH. يشاهد القصور المنسلي البدلي أيضاً في حالة خلقية أخرى هي الحثل العضلي التشنجي myotonic dystrophy والتي تتميز بما يلي: ضعف متزايد. ضمور عضلات الوجه والرق واليدين والطرفين السفليين. صلح أمامي جبهي frontal baldness. تشنجات عضلية.

يكون حوالي 3/ من الرضع الذكور المولودين بتمام الحمل مصابين باختفاء الخصيتين cryptorchidism. والذي يصحح عفوياً خلال السنة الأولى من الحياة لدى معظم هؤلاء الأطفال. وبالتالي تصبح نسبة هذا الاضطراب عند نهاية السنة الأولى من العمر حوالي 0.75%. عندما تبقى الخصيتين محفوظتين ضمن موضع داخل البطن، يؤدي تزايد الحرارة إلى ضعف في تشكيل النطف وقلة نطف. وتبقى وظيفة خلايا لايدج طبيعية بشكل عام. وبالتالي تكون مستويات التستوسترون عند البلوغ طبيعية. تشكل حالة اللاخصوية ثنائية الجانب (والتي تسمى أيضاً متلازمة الغياب الخميوي vanishing testicle) حالة نادرة تتشكل فيها الأعضاء التناسلية الخارجية بشكل كامل. مما يشير إلى إنتاج مقادير كبيرة من التستوسترون ودي هيدرو تستيسترون خلال التكون الجنيني الباكر. لكن النسيج الخميوي يختفي قبل الولادة أو بعدها بقليل. وتكون النتيجة صفن فارغ. يمكن تمييز ذلك عن اختفاء الخصيتين عبر اختبار التحريض بال hCG. حيث أن مرضى اختفاء الخصيتين تزداد لديهم مستويات التستوسترون في المصل بعد حقن hCG. في حين لا يحدث ذلك لدى مرضى اللاخصوية ثنائية الجانب.

توجد عدة أسباب للقصور المنسلي المكتسب. تكون الأنابيب الناقلة للنطف عند البالغين عرضة للكثير من الأذيات. ويحدث قصور هذه الأنابيب بعد انتانات مثل النكاف mumps والتهاب الخصية orchitis بالمكورات البنية أو الجدامي lepromatous. وبعد التشعيع. وأذية الأوعية.

(غياب الشم anosmia). تنجم هذه المتلازمة عن ضعف في هجرة عصبونات GnRH من القرص الشمي olfactory placode إلى الوطاء. وبالتالي تسبب عوزاً في GnRH. يبقى المرضى بحالة قبيل البلوغ، مع خصيتين مطاطيتين. وتتطور لديهم الطواشية.

يمكن أن يؤدي هرط برولاكتين الدم إلى حدوث قصور منسلي منخفض موجهات القند لأن البرولاكتين يؤدي إلى تثبيط تحرر GnRH المعتاد وينقص فعالية LH على مستوى خلايا لايدج. كما يثبط أيضاً بعض تأثير التستوسترون على مستوى الأعضاء المستهدفة. وتؤدي عملية إعادة مستوى البرولاكتين إلى الطبيعي (عبر إيقاف الدواء المسبب أو الاستئصال الجراحي لورم غدي نخامي أو استخدام مشابهاة الدوبامين) إلى تصحيح هذا الشكل من القصور المنسلي.

هنالك شكل آخر من القصور المنسلي الثانوي عند المرضى الذكور ينجم عن فقدان الوزن أو عن آفة جهازية (سوء وظيفة وطانية). حيث يؤدي هذا المرض الجهازية أو فقدان الوزن إلى خلل في التحرير الوطائي لـ GnRH ويسبب تناقصاً في مستويات موجهات القند والتستوسترون. تشاهد هذه الحالة بشكل شائع لدى مرضى السرطان. متلازمة عوز المناعة المكتسب. الحالات الالتهابية المزمنة.

### الشدوذات المنسلية البدنية

تعتبر متلازمة كلاينفلتر Klinefelter السبب الخلقي الأكثر شيوعاً للقصور الخميوي البدلي. وتحدث لدى 1من كل 5000 مولود ذكر حي وتتجم عادة عن عدم انقسام صبغي لدى الأم أثناء الانقسام المنصف. مما يؤدي إلى نمط مورثي هو XXY. عند البلوغ تتضمن الموجودات السريرية كلاً مما يلي: درجات مختلفة من القصور المنسلي. تشدي

والرض، وتناول الكحول، واستخدام أدوية المعالجة الكيميائية (خاصة العوامل المقلوبة). قد تكون تراكيز FSH في المصل طبيعية أو مرتفعة، حسب درجة تأذي الأنابيب الناقلة للنطف. كما أن قسم خلايا لايدنج يمكن أن يتأذى أيضاً بنفس هذه الحالات. بالإضافة إلى ذلك، يظهر لدى بعض الرجال تناقص تدريجي في الوظيفة الخصوية مع تقدم السن. وقد يكون ذلك ناجماً عن القصور الوعائي المجهري. وقد يتظاهر تناقص إنتاج التستوسترون سريرياً بتناقص القدرة الجنسية والفحولة، وعدم الاستقرار العاطفي، والتعب، وأعراض محركية وعائية مثل التوهجات الحارة. وعادة ما يكون تركيز LH في المصل مرتفعاً في هذه الحالة.

عندما يقوم التستوسترون (أو مستقلبه الفعال دي هيدروتستوسترون) بالاتصال مع مستقبل الإندروجين في الخلايا المستهدفة، يتفعل هذا المستقبل ويربط DNA، مما يؤدي إلى تحريض عملية الترجمة وتركيب البروتينات ونمو الخلية، والذي يشكل بالمجموع عمل الإندروجين. يؤدي غياب مستقبلات الإندروجين إلى إحداث متلازمة تسمى التآنيث الخصوي testicular feminization، وهي شكل من أشكال الخنثة الذكرية الكاذبة. يملك هؤلاء الذكور وراثياً خصيتين مختفتين لكنهم يظهرون بنمط شكلي أنثوي. وبسبب عدم فعالية الأندروجينات خلال التكون الجنيني، تفشل الطيتين الشفريتين. الصفينيتين بالاندماج، ويتشكل مهبل قصير. تكون أنابيب فالوب والرحم والجزء العلوي من المهبل غائبة لأن الخصيتين تقومان بإفراز عامل مثبط لقناتي مولر خلال الفترة البكرة من التطور الجنيني. عند البلوغ، يحدث لدى هؤلاء المرضى ضخامة أثناء بسبب أن الخصيتين تفرزان مقداراً صغيراً من الإستراديول، كما تقوم النسيج المحيطية بقلب التستوسترون والأندروجينات الكظرية إلى أستر وجينات. لا ينمو شعر العانة والإبطيين. لأن تأثير الأندروجين يكون ضرورياً لذلك، ترتفع مستويات التستوسترون في المصل كنتيجة للتحريض المستمر بال LH، والتي يرتفع تركيزها بسبب عدم قدرة الأندروجين على إجراء التثبيط بالتلقيح الراجع السلبي على مستوى الوطاء. قد تحدث لدى المرضى أشكال غير مكتملة من عدم الحساسية للأندروجين تتجم عن طفرات نقطية تؤثر على مورثة مستقبل الأندروجين، ويظهر هؤلاء المرضى سريرياً درجات مختلفة من الخنثة الذكرية الكاذبة.

### العقم الذكري

يحدث العقم عند حوالي 15% من الأزواج، وتعتبر العوامل الذكرية مسؤولة عن حوالي 40% من الحالات. وتكون العوامل الأنثوية مسؤولة عن 40% أخرى. في حين نجد عاملاً مشتركاً لدى حوالي 20% من الحالات. بالإضافة إلى خلل إنتاج النطف الذي يحدث لدى مرضى مصابين بأفات وطائية أو نخامية أو خصيوية أو بياضطرابات عمل الأندروجين، يمكن أن يؤدي كلاً من فرط نشاط الدرق أو القصور الدرقي أو الشذوذات الكظرية أو الآفات الجهازية إلى ضعف في إنتاج النطف. كذلك يمكن أن تؤدي آفات القناة الناقلة والحوصلين المنويين والموثة إلى حدوث العقم. وكذلك الآفات التي تصيب المعصرة المثانية والتي يمكن أن تؤدي إلى حدوث القذف الراجع retrograde ejaculation، والذي تمر فيه النطف إلى المثانة بدلاً من أن تمر عبر القضيب. كما أن الشذوذات التشريحية في القضيب كما يشاهد لدى مرضى الإحليل التحتي، وسوء تقنية الجماع، ووجود أضداد النطف ضمن السبيل التناسلي الذكري أو الأنثوي تترافق أيضاً مع العقم.

### معالجة القصور المنسلي والعقم

إن أفضل طريقة لعلاج عوز الأندروجينات لدى المرضى المصابين بشذوذات وطائية نخامية أو خصيوية بدئية هي عن طريق إعطاء

والرض، وتناول الكحول، واستخدام أدوية المعالجة الكيميائية (خاصة العوامل المقلوبة). قد تكون تراكيز FSH في المصل طبيعية أو مرتفعة، حسب درجة تأذي الأنابيب الناقلة للنطف. كما أن قسم خلايا لايدنج يمكن أن يتأذى أيضاً بنفس هذه الحالات. بالإضافة إلى ذلك، يظهر لدى بعض الرجال تناقص تدريجي في الوظيفة الخصوية مع تقدم السن. وقد يكون ذلك ناجماً عن القصور الوعائي المجهري. وقد يتظاهر تناقص إنتاج التستوسترون سريرياً بتناقص القدرة الجنسية والفحولة، وعدم الاستقرار العاطفي، والتعب، وأعراض محركية وعائية مثل التوهجات الحارة. وعادة ما يكون تركيز LH في المصل مرتفعاً في هذه الحالة.

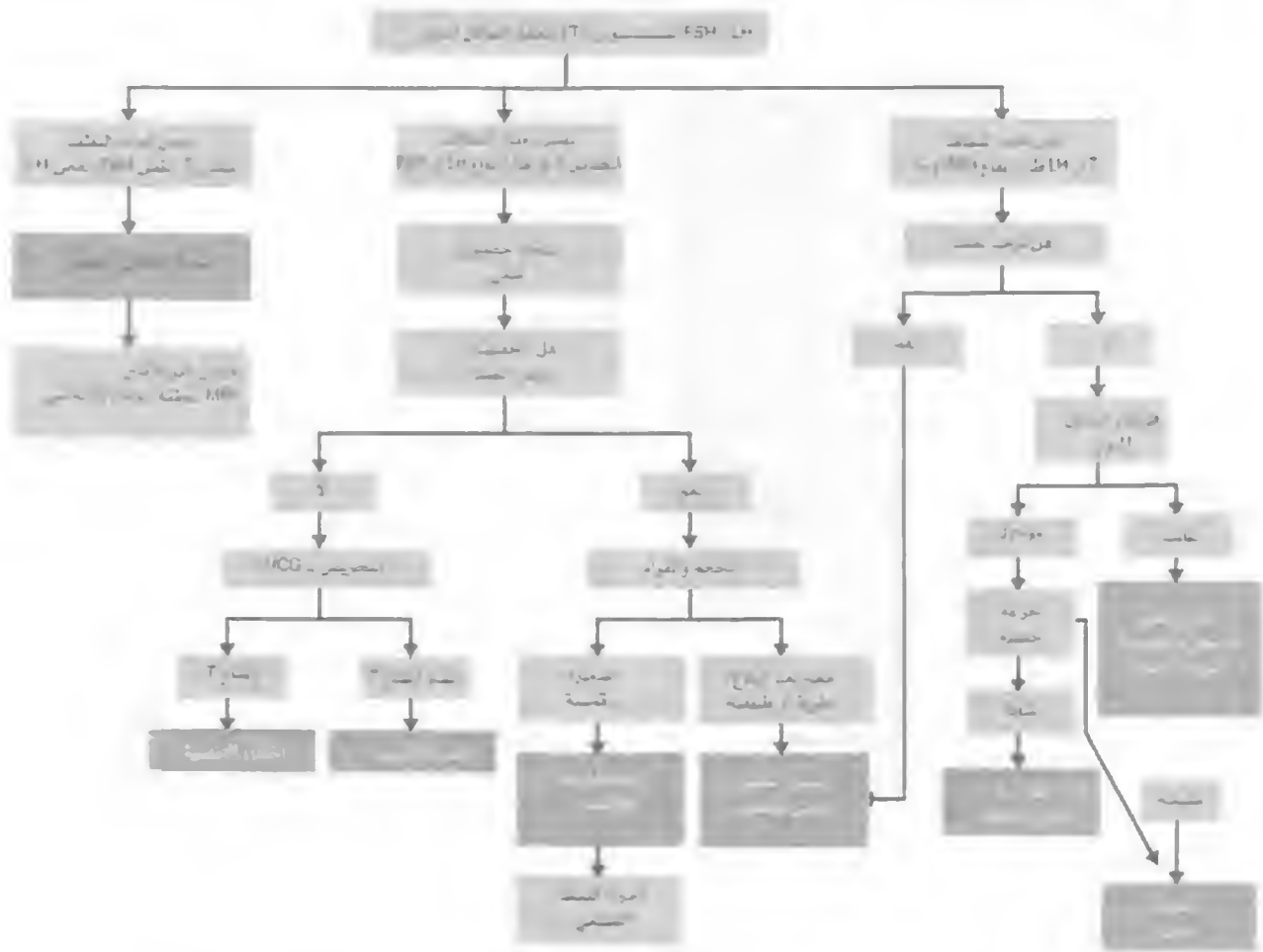
### الشذوذات في عمل الأندروجين

عندما يقوم التستوسترون (أو مستقلبه الفعال دي هيدروتستوسترون) بالاتصال مع مستقبل الإندروجين في الخلايا المستهدفة، يتفعل هذا المستقبل ويربط DNA، مما يؤدي إلى تحريض عملية الترجمة وتركيب البروتينات ونمو الخلية، والذي يشكل بالمجموع عمل الإندروجين. يؤدي غياب مستقبلات الإندروجين إلى إحداث متلازمة تسمى التآنيث الخصوي testicular feminization، وهي شكل من أشكال الخنثة الذكرية الكاذبة. يملك هؤلاء الذكور وراثياً خصيتين مختفتين لكنهم يظهرون بنمط شكلي أنثوي. وبسبب عدم فعالية الأندروجينات خلال التكون الجنيني، تفشل الطيتين الشفريتين. الصفينيتين بالاندماج، ويتشكل مهبل قصير. تكون أنابيب فالوب والرحم والجزء العلوي من المهبل غائبة لأن الخصيتين تقومان بإفراز عامل مثبط لقناتي مولر خلال الفترة البكرة من التطور الجنيني. عند البلوغ، يحدث لدى هؤلاء المرضى ضخامة أثناء بسبب أن الخصيتين تفرزان مقداراً صغيراً من الإستراديول، كما تقوم النسيج المحيطية بقلب التستوسترون والأندروجينات الكظرية إلى أستر وجينات. لا ينمو شعر العانة والإبطيين. لأن تأثير الأندروجين يكون ضرورياً لذلك، ترتفع مستويات التستوسترون في المصل كنتيجة للتحريض المستمر بال LH، والتي يرتفع تركيزها بسبب عدم قدرة الأندروجين على إجراء التثبيط بالتلقيح الراجع السلبي على مستوى الوطاء. قد تحدث لدى المرضى أشكال غير مكتملة من عدم الحساسية للأندروجين تتجم عن طفرات نقطية تؤثر على مورثة مستقبل الأندروجين، ويظهر هؤلاء المرضى سريرياً درجات مختلفة من الخنثة الذكرية الكاذبة.

إن المرضى المصابين بعوز أنزيم 5- ألفا - ريدكتاز (الضروري لقلب التستوسترون إلى دي هيدروتستوسترون) يولدون بصنف أشرم bifid scrotum (والذي يعكس سوء اندمال الطيتين الشفريتين الصفينيتين)، وإحليل تحت hypospadias (والذي تكون فتحة الإحليل فيه ضمن العجان أو على محور القضيب). عند البلوغ، يكون إنتاج الأندروجين كافياً للقلب على المشكلة، حيث يتضخم الصفن والقضيب والكتلة العضلية، ويبدو أن هؤلاء المرضى يتطورون إلى رجال طبيعيين فيزيولوجياً.

### التشخيص

يظهر الشكل 67-2 مخططاً للتقييم المخبري للقصور المنسلي لدى أناس ذو نمط شكلي ذكري. يجب قياس التراكيز المصلية لكل من LH وFSH والتستوسترون. كما يجب إجراء تحليل للسائل المنوي. يشير وجود مستوى منخفض للتستوسترون مع تراكيز منخفضة لموجهات



الشكل 67-2: التقييم المخبري للقصور النسلي. FSH = الهرمون المحرض للغدد التناسلية. hCG = موجه القند المشيمي الإنساني. LH = الهرمون اللوتينيني. MRI = التصوير بالرنين المغناطيسي. PRI = البرولاكتين.

انسداد قنوي، يمكن تصحيح الانسداد أو شفط النطف من البربخ لاستخدامها في التلقيح في الزواج.

### التشخيص

يشير الثديي gynecomastia إلى ضخامة سليمة في الثدي الذكري ينجم عن تكاثر الجزء الغدي منه. تشاهد هذه الحالة الشائعة عند حوالي 70% من الصبية البالغين وفي حوالي ثلث البالغين بعمر 50-80 سنة. تؤدي الأستروجينات إلى تحريض تطور الغدة الثديية في حين تقوم الأندروجينات بتثبيط هذا التطور. بالتالي يكون الثدي ناجماً عن عدم التوازن بين تأثير الأستروجين والأندروجين على مستوى النسيج الثديي. قد تنجم هذه الحالة عن زيادة مطلقة في الأستروجينات الحرة، أو تناقص في الأندروجينات الحرة داخلية المنشأ، أو عدم الحساسية للأندروجين في الأنسجة، أو تعزيز حساسية النسيج الثديي للأستروجينات. وتظهر في الجدول 67-2 لائحة بالحالات الشائعة المترافقة مع الثديي.

يجب تمييز الثديي عن الضخامة الشحمية للثدي دون وجود تكاثر غدي وعن الاضطرابات الأخرى للثديين خاصة سرطانة الثدي.

التستوسترون خارجياً، سواءً عبر الحقن العضلية لإسترات التستوسترون متوسطة التأثير أو عبر تطبيق هلامات أو لصاقات التستوسترون عبر الجلد. تؤدي المعالجة بالتستوسترون إلى زيادة القدرة الجنسية والفعولة والكتلة العضلية والقوة وتحمل الجهد ونمو الشعر في الوجه والجسم. وتتضمن التأثيرات الجانبية كلاً من حب الشباب واحتباس السوائل وكثرة الكريات الحمر و(في حالات نادرة) نوب توقف التنفس أثناء النوم. وإن وجود سرطان مؤثمة يعتبر مضاد استطباً لهذه المعالجة.

إن كانت القدرة على الإنجاب مطلوبة. يمكن تطوير الرجولة وتكوين النطف عند مرضى الشذوذات الوطائية عن طريق إعطاء GnRH بشكل نبضي تحت الجلد باستخدام مضخة خارجية. كما يمكن إجراء تحريض مباشر للخصيتين لدى مرضى مصابين بشذوذات وظيفية أو نخامية عن طريق استخدام موجهات قند من مصدر خارجي، مما يؤدي إلى زيادة التستوسترون وإنتاج النطف. أما في حالات القصور الخصوي البدئي مع وجود قلة نطف لدى المريض، عندها يمكن محاولة تكثيف النطف من أجل التلقيح ضمن الرحم intrauterine insemination أو من أجل التلقيح في الزواج (in vitro fertilization - طفل الأنبوب). وعندما يكون انعدام النطف ناجماً عن



## الفصل 67- علم الغدد الصم التناسلية الذكرية 619

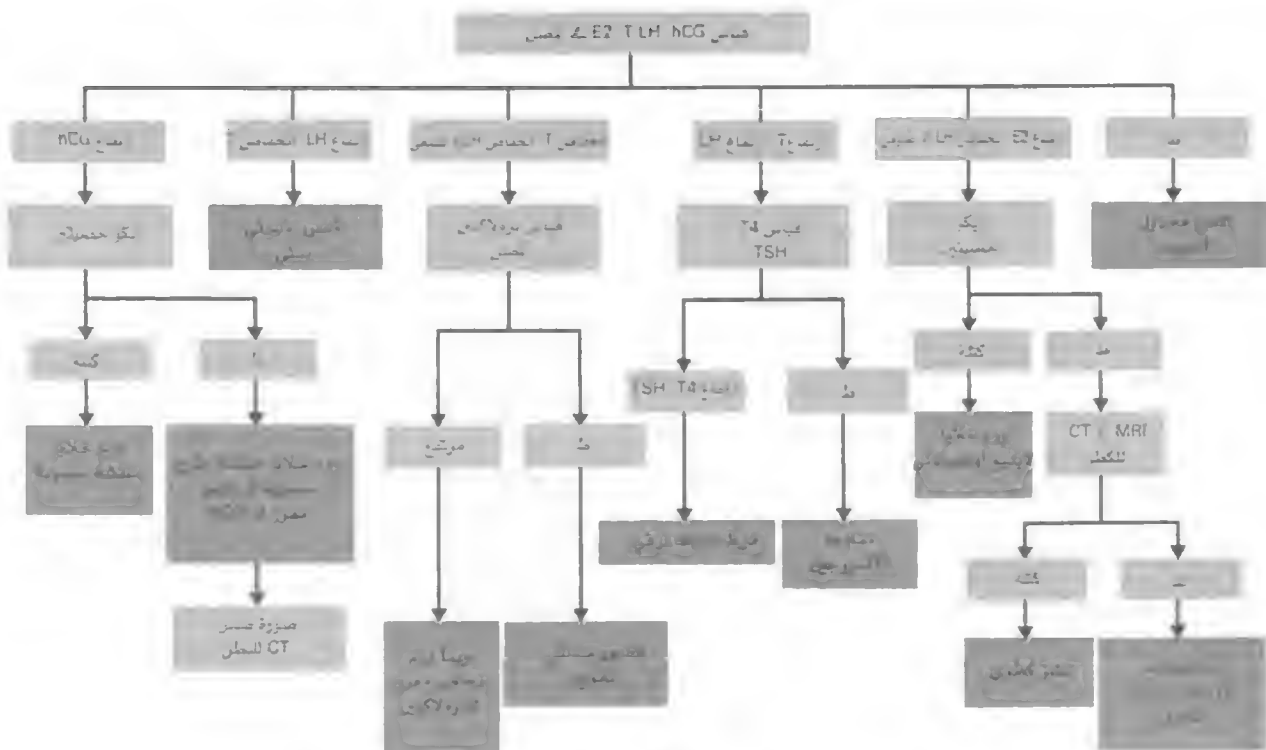
ينتظاهر سرطان الثدي الذكري عادة بشكل كتلة وحيدة الجانب غير مركزية قاسية أو صلبة مثبتة إلى النسيج تحتها. قد تترافق مع تشكل غمازة أو تراجع الجلد فوقها بالإضافة إلى تشكل قشرة على الحلمة أو نز من الحلمة. بالمقابل، يحدث الثدي بشكل حول مركزي حول الحلمة ولا يكون مثبتاً إلى البنى تحتها.

إن الثدي المؤلم والمض لدى ذكر في طور البلوغ يجب أن يخضع لفحوص دورية بسبب أن الثدي عند البلوغ يختفي خلال سنة لدى معظم المرضى. في حين أن الثدي المكتشف صدفة وغير العرضي عند رجل بالغ يحتاج إلى تقييم دقيق بحثاً عن الأمور التالية: الكحول، المخدرات، استخدام الأدوية، القصور الكبدي أو الرئوي أو الكلوي، أعراض وعلامات القصور المنسلي أو فرط التشاط الدرقي. في حالة غياب كل ذلك، نكتفي بالمراقبة والمتابعة. بالمقابل، لدى بالغ مصاب ببداية حديث لتثدي مؤلم متزايد يجب تقييم الوظيفة الدرقية والكبدية والكلوية. وعندما تكون نتائج الفحوص طبيعية، يجب قياس التراكيز المصلية لـ hCG وLH والتستوسترون والإسترايول. ويمكن إجراء المزيد من التقييم حسب المخطط الموضح في الشكل 67-3.

إن إيقاف الدواء المسبب أو تصحيح الحالة المستبطنة المسؤولة عن الثدي يمكن أن يؤدي إلى تراجع النسيج الغدي الثديي. وإذا استمر الثدي، يمكن محاولة إعطاء مضاد أستروجيني مثل التاموكسيفين لفترة ثلاث شهور وانتظار تراجع الثدي. وعند استمرار وجود الثدي

الجدول 67-2: الحالات المترافقة مع الثدي

|  |
|--|
| فيزيولوجية                                   |
| حديث الولادة                                 |
| البلوغ                                       |
| الانكماش involutonal                         |
| مرضية  |
| تشوهات                                       |
| خضوية  |
| كظرية  |
| الإنتاج المنبذ لموجه القند المشيمي البشري    |
| الفضل المنسلي البدني                         |
| القصور المنسلي الثانوي                       |
| حالات عوز أنزيمي في إنتاج التستوسترون        |
| متلازمات عدم الحساسية للأندروجينات           |
| داء كيدي                                     |
| سوء التغذية مع إعادة الإطعام                 |
| التحال الدموي                                |
| فرط نشاط الدرقي                              |
| زيادة فعالية الأروماتاز خارج الغدي           |
| الأدوية                                      |
| الأستروجينات ومشتقاتها                       |
| موجعات القند                                 |
| مضادات الأندروجين أو مثبطات تركيب الأندروجين |
| العوامل السامة للخلايا                       |
| الكحول                                       |
| مجهول السبب                                  |



الشكل 67-3: التقييم التشخيصي لأسباب الثدي اعتماداً قياسات مستوى موجه القند المشيمي الإنساني hCG والهرمون اللوتيني LH والتستوسترون T والإسترايول E2. ارتفاع = تناقص. CT = التصوير الطبقي المحوري. MRI = التصوير بالرنين المغناطيسي. T4 = التيروكسين. TSH = الهرمون المحرض للدرق.

التشدي لأكثر من سنة يكون هنالك عادة مركب ليفي فيه لا يستجيب للأدوية. وبالتالي تبرز الحاجة هنا للاستئصال الجراحي للنسيج.

### آفاق مستقبلية

- تمييز أفضل للقواعد الجزيئية للعقم غير المفسر.
- وسائل مورثية جديدة لتقييم مستقبلات الأندروجين.
- تحسين طرق قياس موجهاات القند بفرض تمييز القصور المنسلي منخفض موجهاات القند عن انخفاض تراكيز موجهاات القند التي تشاهد أحياناً لدى ذكور طبيعيين.
- توضيح دور الإينهبيين والبتين في الخصوبة والوظيفة المنسلية.
- تمييز أفضل للذيفانات البيئية التي تؤثر على وظيفة الخصية.

## تعريف:

المزمن مع ضعف النمو، زيادة القابلية للالتهاب (غالباً التهاب الحشفة balanitis أو التهاب المهبل vaginitis)، بطء اندمال الجروح، وتظهر في الجدول 68-1 قائمة بعوامل الخطورة للإصابة بالـ T2DM. وتتضمن نمط الحياة الهادئ الساكن، سوء التغذية، زيادة الوزن/البدانة.

تظهر المعايير التشخيصية للداء السكري في الجدول 68-2. ويمكن أن يستخدم أي من هذه القياسات الثلاث لسكر المصل بفرض التشخيص، ويجب تأكيدها في يوم تالي بأي من القياسات الثلاث. إن سكر الدم البلاسمي الصيامي التشخيصي FPG يقاطع مع النتيجة المختصرة للسكر البلاسمي بعد ساعتين من التحريض (PCG)، مما يؤدي إلى إنقاص نسبة عدم تشخيص أو سوء تشخيص الداء السكري. إن هذه القيم التشخيصية المتقاطعة المنخفضة تؤدي إلى تمييز المستويات الحرجة الدقيقة التي تزداد فيها نسبة حدوث الاختلالات الوعائية الصغيرة بشكل دراماتيكي، كما تقدم مستويات جديدة للمعالجة الهجومية والباكرة للداء السكري في محاولة لمنع حدوث هذه الاختلالات.

رغم أن اختبار تحمل السكر الفموي OGTT يبقى الاختبار القياسي للأغراض التشخيصية، إلا أن قياس FPG (الذي يعتبر أسهل وأرخص ومساوي في الدقة وأسرع في الإجراء وأكثر قابلية للتكرار وملانماً) هو الذي يستخدم في التشخيص الروتيني. ويعتبر قياس الخضاب الغلوكوزي HbA<sub>1c</sub> وسيلة مفيدة في مراقبة سكر الدم ووضع القرارات العلاجية، لكنه غير مستطب للأغراض التشخيصية. وما يزال OGTT يستخدم في تشخيص الداء السكري الحلمي (الجدول 68-3).

في الولايات المتحدة، يقدر أن 16 مليون شخص على الأقل يكون مستوى غلوكوز الدم لديهم أعلى من المعدل الطبيعي، لكنه يبقى أقل من المعدل المشخص للداء السكري. وهي حالة تسمى ما قبل الداء السكري prediabetes. يتمتع هؤلاء الأشخاص عادة بمستوى طبيعي لسكر الدم لكنه يظهرون استجابة غير طبيعية بسكر الدم عندما يتم تحريضهم أثناء OGTT. وحسب نوع الاختبار التشخيصي، يشار إلى هذه الزمرة أو المرحلة الاستقلابية بأن لديهم ضعف سكر الدم الصيامي (IFG) أو ضعف تحمل سكر (IGT) (الجدول 68-2). يتميز هؤلاء الأشخاص بزيادة نسبة خطورة حدوث T2DM (7% سنوياً) واختلالاته، خاصة القلبية الوعائية (تزداد نسبة الخطورة 50%)، ويحتاجون إلى تمييز من أجل إخضاعهم للاستشارة والمعالجة بشكل باكر.

## برامج مسح الداء السكري

تشتمل برامج مسح الداء السكري على قياس علامات الأضداد الذاتية (أضداد موجهة ضد خلايا الجزيرة والأنسولين والغلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز والتيروزين فوسفاتاز). هنالك عدة أسباب تقف ضد المسح الروتيني لكل من الأطفال الأصحاء في التعداد السكاني العام وأولئك ذوي نسبة الخطورة العالية للإصابة بالـ T1DM (أشقاء مرضى T1DM)، وتتضمن هذه الأسباب نقص القيم المتقاطعة المحددة للعلامات المناعية، نقص الإجماع على المعالجة الفعالة للمرضى ذوي النتائج الإيجابية للاختبار، وانخفاض الفعالية الاقتصادية.

تألف الداء السكري Diabetes Mellitus من زمرة غير متجانسة من الأدوات الاستقلابية التي تتميز بزيادة مزمنة في سكر الدم وشذوذات في استقلاب السكريات والدهم والبروتينات تتجم عن ضعف في إفراز الأنسولين و/أو عمل الأنسولين. إن ارتفاع سكر الدم Hyperglycemia القياسي (المزمن) وبعد الوجبات هو المستول بشكل رئيسي عن الاختلالات الحادة وقصيرة الأمد والمتأخرة التي تؤثر على جميع أجهزة وأعضاء الجسم.

إن إحصائيات التعداد السكاني في الولايات المتحدة خلال عام 2000 تشير إلى أن نسبة حدوث الداء السكري عند البالغين بعمر 20 سنة أو أكبر تكون متساوية في كلا الجنسين، إن 17 مليون شخص مصاب بالمرض (8.6%)، وحيث أن 5.9 مليون من هؤلاء بقي غير مشخص. إلا أن هنالك مليون شخص يتم تشخيص الإصابة لديهم سنوياً. إن الداء السكري هو سادس سبب للوفاة بسبب المرض في الولايات المتحدة. ويعتبر مسئولاً عن 18% من جميع حالات الوفاة لدى الأشخاص الذين تجاوزوا الخمس وعشرين سنة من العمر، كما أنه السبب الأساسي للداء الكلوي نهائي المرحلة ERDS. وحالات العمى الجديدة، وحالات بتر الطرفين السفليين غير الرضية. يعتبر الداء القلبي الوعائي السبب الرئيسي للوفاة المتعلقة بالداء السكري ويعتبر شائعاً بنسبة أكبر بـ 2-5مرات لدى المرضى السكريين منهم لدى التعداد السكاني العام. وينخفض معدل الحياة المتوقعة للمرضى متوسطي العمر بعوالي 5-10 سنوات. إن نسبة حدوث الداء السكري في بقية العالم تصل إلى نسب وبائية، وتبلغ حالياً أكثر من 50 مليون (يتوقع أن تبلغ 300 مليون في عام 2025)، وينجم ذلك بشكل رئيسي عن زيادة البدانة (إن 64% من البالغين في الولايات المتحدة زائدي الوزن أو بدنيين) وأنماط الحياة قليلة الحركة السائدة لدى كل من البالغين والأطفال.

## التشخيص

تعتمد التظاهرات لدى المرضى المصابين بالداء السكري على نمط الداء السكري ومرحلة العملية المرضية. حيث أن مرضى الداء السكري من النمط الأول (T1DM) يتظاهرون بشكل شائع بالأعراض الكلاسيكية الحادة لفرط سكر الدم وهي: العطاش الشديد، تعدد البيلات، فقدان الوزن، وبدرجة أقل نجد النهم وتشوش الرؤية والحكة. وحوالي 25% من المرضى يتظاهرون فوراً وفي المرة الأولى بعماض كيتوني سكري (DKA). في حين أنه عند مرضى الداء السكري من النمط الثاني (T2DM) قد يكون الداء موجوداً لسنوات قبل أن يتم تشخيصه (عادة 4-7 سنوات)، وحوالي 50% من المرضى يكونون مصابين باختلال قلبي وعائي عند تشخيص الداء السكري. تكون الأعراض عادة أقل حدة من النمط الأول، وقد تتوافق مع الوسن والتعب لدى هؤلاء المرضى كبار السن بشكل عام. يمكن أن يتوافق فرط سكر الدم

عدم تحمل السكر خلال الحمل وعادة ما يعود إلى طبيعته بعد الولادة. وهو يحدث عادة في 2-5% من جميع حالات الحمل. لكنه قد يتضاعف إلى 14% في زمر معينة من السكان (الجدول 1-68، التعداد C-2)، ويكون مسئولاً عن 90% من الداء السكري أثناء الحمل. وفي حال عدم تشخيص هذه الحالة أو تركها بدون علاج، يمكن أن يكون لها نتائج شديدة وجدية على كل من الأم والجنين. يجري المسح بحثاً عن GDM بشكل روتيني بين الأسابيع 24-28 من الحمل لدى النسوة بعمر أكبر من 25 سنة، وأولئك النسوة ذات العمر الأصغر مع واحد أو أكثر من المعايير المذكورة في الجدول 1-68 (الزمرة a-2 و b و c و d و g). بالنسبة للنسوة عاليات الخطورة (البدانة، قصة سابقة للـ GDM، بيلة غليكوزية، آقارب من الدرجة الأولى مصابين بالداء السكري) يجب إجراء المسح لديهن في الزيارة الأولى لطبيب النسائية وقبيل الولادة. إن إيجابية اختبار المسح (مستوى غلوكوز البلازما < 140 مع/دل [7.8 ممول/ل] بعد ساعة من إعطاء 50 غرام من الفلوكوز لمريضة غير صائمة) يستدعي الحاجة لإجراء اختبار تشخيصي OGTT بعد ثلاث ساعات من إعطاء 100 غرام للمريضة أثناء الصيام. إن مساواة أو تجاوز اثنان أو أكثر من المستويات البلاسمية للفلوكوز في الجدول 3-68 يعتبر مشخصاً للـ GDM. يجب إعادة تصنيف النسوة المصابات بالـ GDM بعد 6 أسابيع أو أكثر من الولادة (الجدول 2-68). إن حوالي 25% من النسوة النحيفات وحوالي 50% من النسوة البدينات سوف يتطور لديهن داء سكري (النمط الأول أو الثاني) أو IFG أو IGT خلال فترة 20 سنة. ويفيد الحمل كاختبار تنبؤي وليس كعامل خطورة في التطور المستقبلي للداء السكري.

الجدول 3-68: معايير المسح والتشخيص للداء السكري الحظلي

| اختبار التشخيص | اختبار التشخيص | اختبار غلوكوز البلازما |
|----------------|----------------|------------------------|
| ب 100 غ        | ب 75 غ         | ب 50 غ                 |
| 95 (5.3)       | 95             | الحيامي                |
| 180 (10.0)     | 180            | بعد ساعة               |
| 155 (8.6)      | 155            | بعد ساعتين             |
| 140 (7.8)      |                | بعد ثلاث ساعات         |

الأرقام تشير إلى مستوى الفلوكوز في البلازما الوريدية بوحدة ملغ/دل.

الأرقام بين قوسين بوحدة ممول/ل.

تعتبر برامج مسح أنماط معينة من السكان عالية الخطورة للـ T2DM (الجدول 1-68) أكثر فعالية اقتصادية. إن أكثر من ثلث السكان المصابين بالـ T2DM لا يتم تشخيصهم. وبسبب البدء القادر الخفي للـ T2DM، هنالك نسبة عالية من المرضى تتطور لديهم الاختلالات في الوقت الذي يتم وضع التشخيص السريري فيه (راجع الاختلالات فيما بعد). إن التشخيص والمعالجة بشكل باكر في هذا المرض تؤدي إلى إنقاص تأثيره، واختلالاته (بشكل خاص آفات الأوعية الكبيرة والصغيرة)، والإمراضات المرافقة (مثل اعتلال شحوم الدم وارتفاع الضغط الشرياني والبدانة).

يشير تعبير الداء السكري الحظلي (GDM) إلى وجود

الجدول 1-68: معايير المسح للداء السكري لدى البالغين غير المعرضين

عالي الخطورة

1. يجب اختبار الداء السكري لدى جميع الأشخاص الذين تجاوزوا الخامسة والأربعين من العمر. وعندما يكون طبيعياً، يجب إعادته كل ثلاث سنوات.
2. يجب إجراء الاختبار لدى عمر أكبر أو إجراؤه بشكل أكثر تكراراً لدى الأشخاص الذين:
  - a. يتميزون بزيادة الوزن ( $BMI < 25$ ). أو يملكون بدانة مركزية مع BMI طبيعي (18.5-24.9)
  - b. نمط حياة هادئ ساكن معتاد.
  - c. لديهم أقارب من الدرجة الأولى مصابين بالسكري (أهل، أخوة).
  - d. أعضاء ضمن مجموعات عرقية عالية الخطورة (الأفارقة الأمريكية، الأمريكية الآسيوية، الأمريكية الأصلية، الأمريكية من أصل آسيوي، سكان حوض الباسيفيك).
  - e. لدى النساء اللواتي ولدن طفلاً بوزن أكثر من 4 كغ. أو لديهم وفاة غير مفسرة أثناء قبيل الولادة، أو اللواتي شخص لديهن الداء السكري الحظلي.

- i. مرضى ارتفاع الضغط الشرياني ( $> 140/90$  ملمز).
- j. لديهم مستوى كولسترول HDL في الدم أكبر أو يساوي 35 ملغ/دل (0.9 ممول/ل) و/أو مستوى للشموم الثلاثية أكبر أو يساوي 250 ملغ/دل (2.82 ممول/ل).
- ii. في اختبار سابق كان هنالك ضعف تحمل للسكر أو شذوذ في سكر الدم الصيامي.
- iii. لديهم حالات سريرية أخرى ترتبط بالمقاومة للإنسولين (مثل PCOC أو داء الشوك الأسود acanthosis nigricans).
- iv. لديهم قصة آفة وعائية

يتم التعبير عن BMI بوحدة كغ/م<sup>2</sup>.

BMI - مؤشر كتلة الجسم

HDL - الليبوبروتين عالي الكثافة

الجدول 2-68: معايير تشخيص الداء السكري

| الداء السكري   | ضعف تحمل السكر (4) | شذوذ سكر الدم الصيامي (4) | الطبيعي     | غلوكوز البلازما        |
|----------------|--------------------|---------------------------|-------------|------------------------|
| < 126 (7.0)    | —                  | < 110 و < 126             | > 110 (6.1) | الصيامي (1)            |
| < 200 (11.1)   | < 140 و > 200      | —                         | > 140 (7.8) | بعد الوجبة بساعتين (2) |
| < 200 مع أعراض | —                  | —                         | —           | عشوائي (3)             |

(1) الصيام هو إيقاف الوارد الغذوي من الطعام الصلب والسائل لثمانية ساعات على الأقل.

(2) إن المستوى القياسي لاختبار تحمل السكر الغذوي (كما وضعت منظمة الصحة العالمية) يحتاج إعطاء 75 غرام من الفلوكوز غير المحلول.

(3) العشوائي يشير إلى القياس في أي وقت من النهار - غير متعلق بالوجبات.

(4) الحالات قبل السكري = G للو/أو IGT.

الأرقام تشير إلى مستوى الفلوكوز في البلازما الوريدية بوحدة ملغ/دل. الأرقام بين قوسين بوحدة ممول/ل.

## التصنيف:

IDDM) وغير المعتمد على الأنسولين (NIDDM) إلى تصنيف يقوم على السببية. إن أي مريض مصاب بالداء السكري يمكن أن يحتاج إلى المعالجة بالأنسولين في مرحلة من مراحل الداء، بغض النظر عن التصنيف.

## الداء السكري النمط 1 و2:

إن العملية الإمراضية المستبطنة لدى معظم مرضى الداء السكري T1DM (5-10 % من الناس المصابين بالسكري) هي التدمير المناعي الذاتي لخلايا الجزر بيتا في المعنكة مع فقدان تام لإفراز الأنسولين. ويملك المرض ترافقاً قوياً مع مستضد الكريات البيض النسيجي (HLA) ولديه العديد من علامات الأضداد للتدمير المناعي (الجدول 68-5). وتبقى الإمراضية مجهولة لدى القليل من مرضى T1DM. ولا يشتمل هذا الصنف على أولئك المرضى الذين يحدث لديهم تدمير أو فقدان لخلايا بيتا تالي لأسباب غير مناعية ذاتية يمكن كشفها. ينجم T2DM (90-95 % من الناس المصابين بالسكري) عن تشاركات مختلفة لمقاومة الأنسولين وشذوذات إفراز الأنسولين (قصور الخلية بيتا). مع كون أحد الشذوذتين مسيطر لدى مريض محدد.

لا يعتبر التمييز بين T1DM وT2DM عملية سهلة دوماً. يتم تشخيص T2DM لدى الأطفال بعمر سنوات وقد يكون مسئولاً عن ما يقارب 25-33 % من جميع الحالات الجديدة المشخصة من الداء السكري لدى المراهقين بعمر بين 9-19 سنة، وغالباً ما يكون مترافقاً

لقد أدى تحسن فهم أصول وإمراضية الداء السكري إلى تحويل تصنيف الداء السكري (الجدول 68-4) من تصنيف يقوم بشكل رئيسي على اعتبارات علاجية مثل المعتمد على الأنسولين (يسمى

## الجدول 68-4: التصنيف السببي للداء السكري

|   |
|---|
| النمط 1 للداء السكري:                             |
| متواسط مناعياً.                                   |
| مجهول السبب                                       |
| LADA.   |
| النمط 2 للداء السكري.                             |
| أنماط نوعية أخرى                                  |
| شذوذات مورثية في وظيفة الخلية بيتا                |
| شذوذات مورثية في وظيفة الأنسولين                  |
| آفات تصيب المعنكة خارجية الإفراز                  |
| اعتلالات الغدد الصم                               |
| المحدث دوائياً أو كيميائياً.                      |
| الإنشائي  |
| أشكال نادرة للداء السكري المتواسط مناعياً         |
| متلازمات مورثية أخرى تترافق أحياناً مع السكري     |
| الداء السكري الحملي                               |
| LADA = السكري المناعي الذاتي المتأخر لدى البالغين |

## الجدول 68-5: مقارنة عامة بين النمطين الأكثر شيوعاً للداء السكري

| النمط 1/                                | النمط 2/   |
|---|--|
| التسمية السابقة                         | الداء السكري غير المعتمد على الأنسولين (NIDDM)، النمط II، الداء السكري الكهلي  |
| عمر البدء                               | عادة أكبر من عمر 40 سنة، لكنها يتزايد عند صغار السن.   |
| التأهب الوراثي                          | قوي، انسجام 60-90 % عند التوائم أحادية اللواقح، هنالك عدة مورثات مرشحة، بعض المورثات تم تمييزها في السكري ذو البدء الناضج عند الصغار |
| مستضدات التوافق النسيجي البشري المرافقة | ارتباط مع DQA وDQB، يتأثر بDRB (3 و4)، (DR2 حامية)   |
| مرافقات أخرى                            | مناعي ذاتي (داء غريف، التهاب الدرق لهاشيموتو، البهاق، داء أديسون، فقر الدم الخبيث)   |
| عوامل التأهب والخطورة                   | غير معروفة بشكل كبير: جرثومية، كيميائية، غذائية، الخ   |
| الموجودات أثناء التشخيص                 | 90-85 % من المرضى لديهم واحد أو أكثر (عادة) من الأضداد الذاتية لICA512، IA-2، IA-2، IAA، GAD65، بيتا،                                |
| مستويات الأنسولين الداخلي               | منخفضة أو غائبة  |
| المقاومة للأنسولين                      | فقط مع فرط سكر الدم  |
| الصيام طويل الأمد                       | فرط سكر الدم، حمض كيتوني   |
| الشدة، سحب الأنسولين                    | الحمض الكيتوني   |

GAD = غلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز، IA-2 و IA-2 = تيروزين هوسفاتاز، IAA = أضداد ذاتية للأنسولين، ICA = ضد خلايا الجزيرة، ICA512 = ضد ذاتي لخلايا الجزيرة 512 (جزء من IA-2)

الموجودات السريرية والشذوذات المخبرية التي تتضمن البدانة (مركزية، بطنية، حشوية)، زيادة فعالية الجهاز العصبي الودي، ارتفاع الضغط، عدم تحمل السكر، مقاومة الأنسولين (العامل المسبب الشائع)، T2DM، اضطراب شحوم الدم (فرط الشحوم الثلاثية في الدم، زيادة الليبوبروتين منخفض الكثافة الصغير الكثيف LDL3، و/أو تناقص الليبوبروتين مرتفع الكثافة HDL)، زيادة شحوم الدم بعد الطعام، اضطراب انحلال الليفين (زيادة مثبط مفعلات البلازمينوجين 1 [PAI-1]، ومفعل البلازمينوجين من النمط النسيجي، وعوامل التخثر VII وXII والفيبرينوجين، مع تناقص مستويات العوامل المضادة للتخثر S وC وأنتي ترومبين III)، فرط البولة في الدم، قصور النسيج البطاني. تترافق هذه المتلازمة مع زيادة واضحة في خطورة حدوث الداء الوعائي التصلبي العصيدي، خاصة عندما تشارك مع الداء السكري.

## الآلية الإمبراضية:

### الداء السكري النمط 1

بشكل عام، يعتبر الـ T1DM مرضاً مناعياً ذاتياً تقوم فيه بعض العوامل البيئية (جراثيمية، كيميائية، غذائية) بتحريض بدء تفاعل مناعي ذاتي لدى أشخاص معرضين مناعياً. توجد HLA-DR3 و/أو DR4 في 90-95% من مرضى T1DM مقارنة مع 45-50% من التعداد العام. إن تخريب خلايا بيتا في جزر لانغرهانس المثلثية هي عملية متوسطة خلوية ومسيطر، وتترافق مع العديد من الأضداد الذاتية التي توجه نحو مكونات خلايا الجزر (الجدول 68-5). تقوم هذه الأضداد (التي قد يكون بعضها تالياً لتحرر مستضدات تالية لموت الخلية بيتا) بدور نقاط علام للتخريب المناعي. يظهر الشكل 68-1 كيف أن العملية المناعية الذاتية يمكن تكون موجودة لعدة سنوات، مع تناقص تدمير وإعادة تشكيل خلايا بيتا، قبل أن يصبح المرض واضح سريرياً. وفي هذا الوقت، تصبح الكتلة الحرجة من خلايا بيتا المتبقية (تقريباً 10%) غير قادرة على الحفاظ على مستوى معاوض من إفراز الأنسولين كافي للحفاظ على قيم طبيعية للغلوكوز في الدم. بعد التشخيص وبدء المعالجة بالأنسولين، يكتسب المرضى عادة درجة من التعافي لوظيفة خلايا بيتا، إلى الحد الذي يمكن معه خفض المتطلبات الخارجية من الأنسولين على مستويات منخفضة جداً (فترة شهر العسل honeymoon). وتستمر هذه عادة لعدة شهور، وقد تستمر لفترة سنة. يجب أن يستمر المرضى بتلقي الأنسولين خلال هذه الفترة، حتى لو بجرعات قليلة. إن إفراز الأنسولين من خلايا بيتا يفشل فجأة بشكل كامل. وفي هذه اللحظة يصبح المرضى معتمدين على الأنسولين، مع تطور DKA لدى غياب المعالجة المعيشية بالأنسولين.

### الداء السكري النمط 2

هنالك تاهب وراثي هام لكنه قليل التمييز في تطور T2DM، ويختلط مع الطبيعة غير المتجانسة للداء وتأثير العوامل المكتسبة. هنالك أربع عناصر رئيسية تميز الآلية الإمبراضية وهي: المقاومة للأنسولين، سوء وظيفة خلايا بيتا، إنتاج الغلوكوز الكبدي بشكل غير منتظم (HGP)، واضطراب امتصاص الغلوكوز معوي. تتجم المقاومة للأنسولين عن ضعف الإشارات داخل الخلوية التالية لارتباط الأنسولين مع مستقبله. يؤدي ذلك إلى تناقص فعالية نقل الغلوكوز ضمن الخلية. في المرحلة

مع زيادة في الوزن وتناقص موازي في الفعالية الجسدية. هؤلاء المراهقين يمكن أيضاً أن يتظاهروا بالـ DKA قبل أن يصلوا على السيطرة على المرض بالحمية وخافضات السكر الفموية. قد يحدث T1DM أيضاً لدى كبار السن. وقد تم وصف هذه الحالة بالداء السكري المناعي المتأخر عند المراهقين (يعرف أيضاً باسم السكري المناعي الذاتي ذو البدء المتأخر أو النمط 1 ½)، وقد يكون مسئولاً عن العديد من المرضى المحتاجين للأنسولين الذين كانوا يصنفون سابقاً (وبشكل خاطئ) ضمن T2DM. ويطلق على مرضى النمط 1 الذين يصابون فيما بعد بالبدانة ومقاومة الأنسولين اسم مرضى الداء السكري المضاعف المضاعف أو الداء السكري الهجين hybrid.

إن فرط سكر الدم (العلامة المميزة للداء السكري) يختلف في درجته مع الوقت، مما يعكس شدة ومرحلة العملية الإمبراضية المستبطنة (التي قد تتطور أو تتراجع أو تبقى ثابتة) وفعالية المعالجة. لكنها لا تشير إلى تغيير في طبيعة العملية.

### أنماط نوعية أخرى للداء السكري

تعتبر هذه الزمر مجتمعة مسئولة عن حوالي 1-2% من مرضى الداء السكري. يتم توارث الداء السكري ذو البدء الناضج لدى الشباب (النمط 1 إلى 5) عبر صفة جسمية قاهرة، ويظهر فرط سكر الدم عادة قبل عمر الـ 25 سنة.

ضمن الزمرة الصغيرة من الحالات الوراثية المقاومة للأنسولين، يكون ضعف عمل الأنسولين ناجماً عن ضعف في جزيء مستقبل الأنسولين (النمط A من المقاومة للأنسولين، leperchaunism أو متلازمة روبسون - مندلهول) أو شذوذات في طرق نقل وترجمة الإشارة بعد المستقبل (الداء السكري ضامر الشحوم lipotrophic).

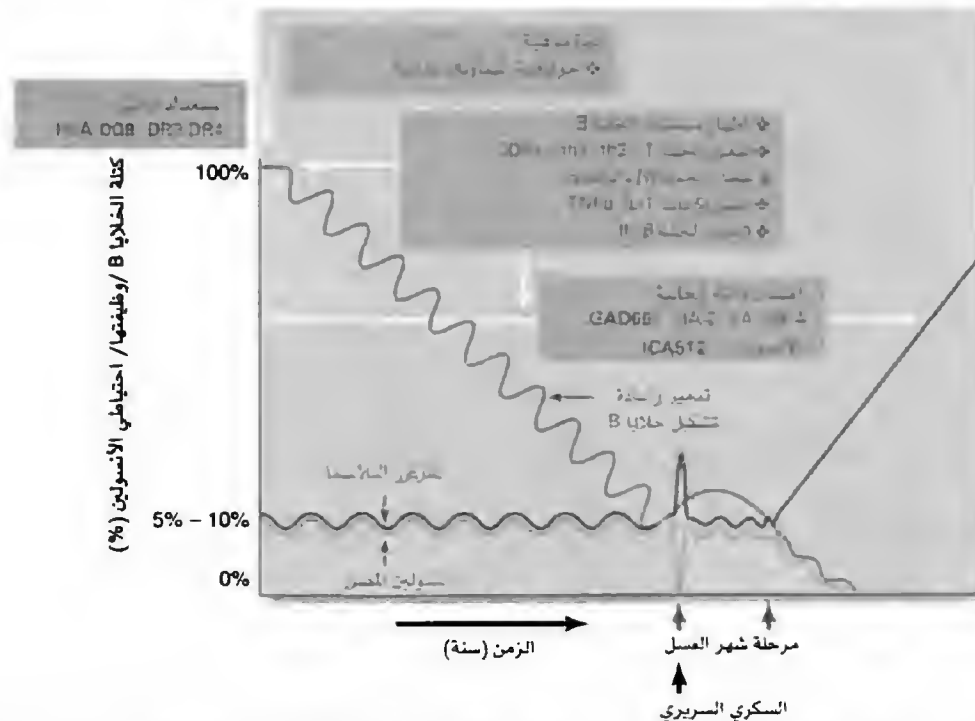
يؤدي تخريب المعثلة إلى تناقص إفراز الأنسولين، مما يؤدي إلى تطور الداء السكري.

هنالك العديد من الهرمونات المعاكسة المنظمة للأنسولين (الغلوكاكوز، الكاتيكول أمينات، الكورتيزول، هرمون النمو) التي تعاكس عمل الأنسولين وتزيد مقاومة الأنسولين. هذه الهرمونات تؤدي إلى حدوث الداء السكري عندما تنتج بشكل زائد. إن فرط إنتاج الألدوسترون من قبل ورم يمكن (عبر تحريض نقص بوتاسيوم الدم وزيادة إنتاج السوماتوستاتين) أن يضعف إفراز الأنسولين ويؤدي إلى حدوث الداء السكري. ويزول فرط سكر الدم في هذه الحالات فور الاستئصال الناجح للورم المسئول.

إن آلية الداء السكري المحدث بتأثير الأدوية أو المواد الكيميائية تعتمد على العوامل المسببة، وتشمل: تدمير خلايا بيتا (بتأثير مبيد القوارض vacor، البنيتاميددين الوريدي، ألفا - انترفيرون مع الأضداد الذاتية)، شذوذ عمل الأنسولين (حمض النيكوتينيك، الستيروئيدات القشرية السكرية)، المقاومة المحيطية للأنسولين وضعف تحول طليعة الأنسولين إلى أنسولين (مثبطات البروتياز). وفي بعض أشكال الداء السكري المتواسط مناعياً، يمكن لأضداد مستقبلات الأنسولين أن تسبب مقاومة للأنسولين.

### المتلازمة الاستقلابية

تسمى أيضاً متلازمة مقاومة الأنسولين، متلازمة reaven، المتلازمة X. هذه الحالة لا تشكل صنفاً فرعياً للداء السكري، رغم أنها توجد بشكل شائع لدى مرضى الداء السكري وتصيب على الأقل 50 مليون شخص في الولايات المتحدة (1 من كل 3-4 بالفين). وهي مجموعة من

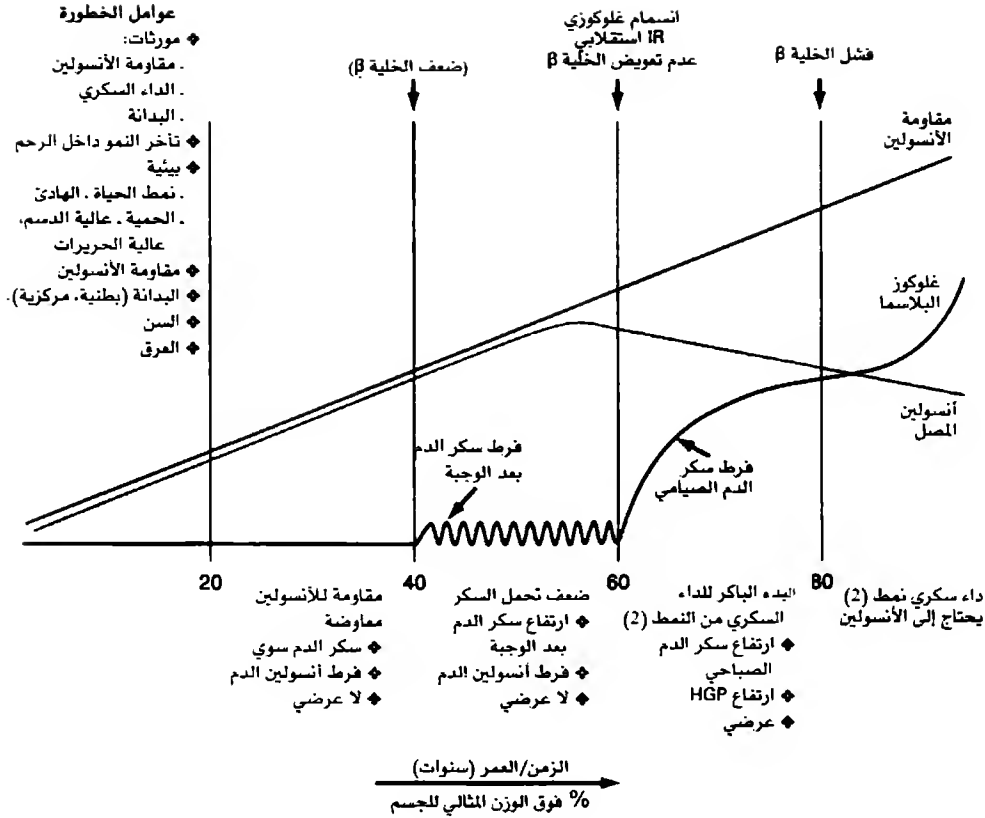


الشكل 68-1: السير الطبيعي للداء السكري النمط 1. تحدث فترة شهر العسل مع التحسن المؤقت في وظيفة خلايا بيتا مع بدء المعالجة بالأنسولين عند وضع التشخيص السريري. ICA512 = الضد الذاتي لخلايا الجزيرة 512 (جزء من IA-2). IA-2 و IA-2 بيتا = تيروزين فوسفاتاز. GAD = غلوتاميك أسيد ديكاربوكسيلاز. HLA = مستند الكريات البيض البشري. ICA = ضد خلايا الجزيرة. IL-1 = الإنترلوكين 1. NK = الخلايا القاتلة بطبيعتها. Th1 = جزء من الخلايا T المساعدة إيجابية CD4 المسؤولة عن المناعة المتوسطة خلويًا. Th2 = جزء من الخلايا T المساعدة إيجابية CD4 المسؤولة عن المناعة المتوسطة خلويًا. TNFα = العامل النخر للورم ألفا.

التيروزين كيناز الخاصة بمستقبل الأنسولين). يعتبر الانسمام الفلوكوزي وظيفة لمدة وسعة فرط سكر الدم ويساهم في التطور السيئ لفرط سكر الدم. إن ارتفاع مستويات الحموض الدسمة الحرة FFA (نتيجة لانحلال النسيج الشحمي بشكل غير مسيطر عليه بسبب الغياب التسبي للأنسولين) يؤدي إلى إحداث تأثير سمي على الخلايا بيتا (الانسمام الشحمي lipotoxicity)، ويساهم مع تحول البروتين إلى غلوكوز داخل الخلايا في زيادة فشل هذه الخلايا. تؤدي FFA إلى تفاقم فرط سكر الدم عبر زيادة الأكسدة في العضلات الهيكلية والكبد، حيث تؤدي إلى تناقص استهلاك الفلوكوز وزيادة تركيب الغليكو كجين. بالترتيب. وفي البدانة، تؤدي الحموض الدسمة الحرة المتزايدة المتحررة من شعوم الأحشاء إلى زيادة تركيب الشحوم الثلاثية في الكبد وقد تصيب الطريق الأولي للاستقلاب الكبدي للأنسولين. مما يؤدي إلى المساهمة في فرط أنسولين الدم.

قبل ظهور فرط سكر الدم الصيامي (ارتفاع FBG)، في المراحل الأخيرة من فرط أنسولين الدم المعاوض، قد يكون من الممكن إظهار اضطراب استقلاب الفلوكوز بعد الطعام PPG (IGT) الذي يكون غير ظاهر سريرياً. ويمكن للتداخل العلاجي في هذه النقطة أن يمنع أو يؤخر بدء T2DM. إن المساهمات النسبية لمقاومة الأنسولين وضعف إفراز الأنسولين في الآلية المرضية لدى أشخاص معينين تختلف، مع كون المقاومة للأنسولين تلعب دوراً مسيطراً لدى معظم المرضى البدنيين (حوالي 80-90% من الحالات في الولايات المتحدة) في حين أن فشل إفراز الأنسولين يكون هو المسيطر لدى المرضى ذوي الوزن الطبيعي.

ينجم فرط HGP (أعلى من الطبيعي 25-50%) عن التنشيط غير الكافي لتركيب الفلوكوز الكبدى. نتيجة للمقاومة الكبدية للأنسولين.



الشكل 68-2: السير الطبيعي للداء السكري النمط 2. إن أعداد النسب المئوية التي تكون أكبر من وزن الجسم المثالي هي فقط تقريبية. كما أن نقاط العلام العمرية للأطوار المختلفة لعدم معاوضة خلايا بيتا نحو الداء السكري الواضح والحالة المحتاجة للأنسولين هي أيضاً قيم تقريبية. هنالك زمر معينة تعتبر أكثر حساسية للأنسولين وتحتاج إلى مقدار أكبر من فقدان الوظيفة لخلايا بيتا حتى تصبح مؤهبة للداء السكري مقارنة مع الأشخاص البدينين المقاومين للأنسولين. الذين يحدث لديهم الداء السكري بعد انخفاض قليل في وظيفة الخلايا بيتا. إن استخدام الأنسولين لدى مرضى النمط 2 من الداء السكري يختلف بشكل كبير ولا يعتمد على العمر. تتزايد المقاومة للأنسولين بشكل متناسب مع النسيج الشحمي. والذي يعكسه هنا الوزن.  $HGP = إنتاج الغلوكوز الكبدية = IR = مقاومة الأنسولين$ .

تشبيط إفراز الغلوكاكون وفي حالات تخرب خلايا بيتا (T1DM) أو ضمورها أو استنزافها (T2DM)، يتناقص إفراز كل من الأنسولين والإيميلين.

## التدبير

### أهداف التدبير

يمكن تقسيم أهداف التدبير إلى ثلاث مراحل: (1) قصيرة الأمد، تتضمن المعالجة الفورية للأعراض النسيجية مثل العطاش وتعدد البيلات والانتانات الحادة. (2) متوسطة. تهدف إلى إعادة المريض إلى الحالة الفيزيولوجية والحياة الاجتماعية الطبيعية قدر الإمكان. (3) طويلة الأمد. تهدف إلى منع تطور أو تأخير تطور اختلالات السكري. يظهر الناس المصابين بهذا المرض المزمّن العديد من المشاعر، وتتضمن مشاعر الإنكار والغضب والشعور بالذنب والاكتئاب، ويحتاج الكثير منهم إلى دعم علاجي نفسي.

تشمل الأحجار الأساسية في الخطة الشاملة لتدبير الداء السكري كلاً من تثقيف المريض والتغذية الصحية والسيطرة على الوزن والفعالية الجهدية والمراقبة الذاتية لسكر الدم (SMBG) وإعطاء خافضات سكر الدم عند الضرورة. يهدف تثقيف المريض إلى إعادة

والتي تتسارع بضعف إفراز الأنسولين من الخلايا بيتا القاصرة. يزداد HGP بعد الطعام بشكل واضح، مع زيادة متغيرة في المعدل الأساسي. وضمن الكبد المصاب بالسكري يتناقص تركيب الفليكوجين ويزداد تركيب الدسم أيضاً.

إن فرط سكر الدم (مع أو بدون إصابة عصبية ذاتية) يؤدي إلى اضطراب حركية المعدة gastric dysmotility (عرضي أو لا عرضي) وتبدلات في معدل وتوقيت امتصاص الغلوكوز (عادة بالزيادة)، مما يؤدي إلى تفاقم فرط سكر الدم، وبالتالي تبدأ لدينا حلقة معيبة.

يعتبر قصور الجهاز البطني endothelial dysfunction طبيعة لاعتلال وعائي شديد يشاهد لدى مرضى الداء السكري. يكون هنالك، بالإضافة إلى المقاومة للأنسولين وفرط أنسولين الدم، ضعف في إنتاج أوكسيد النتريك وعائياً وتوسع وعائي محدث بالأنسولين. مع تكاثر الخلايا العضلية الملساء الوعائية. وقد تم تمييز العديد من العلامات على الالتهاب الحاد (بما فيها الانترلوكين-6 والبروتين الارتكاسي C [CRP]) لدى مرضى IGT والداء السكري حديث التشخيص والتصلب العصيدي.

يعتقد أن الإيميلين amylin (وهو هرمون بيتيدي يفرز بالتآزر مع الأنسولين من خلايا بيتا المعنكية) يؤثر على السيطرة بعد الطعام على سكر الدم عبر إبطاء معدل تفريغ المعدة وبالتالي امتصاص السكريات، وعبر



تساوي 7%) [ PPG + FPG = HbA1C ] (راجع السيطرة المحكمة فيما بعد). إن تقارير حول SMBG غالباً ما تكون أكثر معلومات وفائدة في وضع القرارات العلاجية. قد يكون قياس مستوى الفركتوز أمين في المصل علامة مفيدة في التقييم قصير الأمد لتركيز الجلوكوز المتكاملة (2-4 أسابيع). على سبيل المثال خلال الحمل.

### أمور قياسية في الرعاية

يتضمن التقييم المنتظم للمريض كلاً من الوزن وضغط الدم وسجلات SMBG وفحص القدمين عند كل زيارة للطبيب، مع تقييم HbA1C بشكل ربع سنوي. كما أن تحديد بيلة الألبومين المجهرية ومستويات كرياتينين المصل وإجراء فحص مفصل للشبكة يجب إجراؤهم كل سنة بفرض كونهم طبيعيين. وبعد التقييم البدني لشحوم المصل، يتم تحديد تواتر إعادة التقييم حسب النتائج والمعالجة. ويجب أن تكون سنوية على الأقل. ويظهر في الجدول 68-6 قائمة بالأهداف المرجوة في مستوى جلوكوز الدم بفرض السيطرة على سكر الدم. في حين تتأثر الأهداف المرجوة في مستوى شحوم الدم بعوامل الخطورة القلبية الوعائية (راجع الفصل 9). وتبلغ القيم المثالية للكوليسترول LDL أقل من 100 ملغ/دل (2.6 ممول/ل). والكوليسترول HDL أكثر من 45 ملغ/دل (1.15 ممول/ل) للرجال وأكثر من 55 ملغ/دل (1.4 ممول/ل) للنساء، والشحوم الثلاثية أقل من 150 ملغ/دل (1.7 ممول/ل). تكون مثبطات أنزيم ريدوكتاز هيدروكسي ميتيل غلوتاريك (statins) فعالة جداً في تدبير اضطراب شحوم الدم عند السكريين. ويمكن أن تنقص خطورة الآفات القلبية الوعائية بحوالي 30%. قد نحتاج إلى تطبيق fibrates أو niacin (يستخدم بحذر لدى T2DM) بفرض خفض مستوى الشحوم الثلاثية أو رفع مستوى HDL. بالترتيب (راجع الفصل 61). يجب نصح المرضى بحمل بعض الوثائق التي تختص بالحالة السكرية لديهم (سوار تنبيه طبي Medic Alert bracelet).

### المعالجة الطبية الغذائية

يجب تحديد المعالجة الطبية الغذائية بشكل فردي حسب نمط حياة كل مريض ونظام الجهد لديه وعادات الأكل والثقافة ومصادر المال. تتضمن الحاجات اليومية من الطاقة استهلاك وجبة غذائية متوازنة تحوي 15-20% بروتين، أقل من 30% دسم (>10% مشبعة، >10% غير مشبعة عديدة. 10-15% غير مشبعة أحادية. >200-300 ملغ كولسترول)، و50-60% سكريات (راجع الفصل 60). تؤدي الألياف المنحلة (<15 غرام/1000 كيلوجريفة) في الغذاء إلى تأخير امتصاص السكريات (كبح قمة PPG) وتحسين صورة الشحوم في المصل.

تعتمد التعديلات في الحماية على التقييم الغذائي وضغط الدم والوظيفة الكلوية وHbA1C، بالإضافة إلى أهداف معالجة السكري. يشير مؤشر سكر الدم glycemic index إلى الزيادة في مستوى جلوكوز الدم بعد تناول طعام خاص، ويعبر عنه بنسبة مئوية للزيادة في سكر الدم بعد تناول مقدار موافق من الجلوكوز. ويتغير مؤشر سكر الدم بالنسبة لطعام ما حسب طريقة تحضيره والأطعمة المتأولة حديثاً. يتم عد السكريات باستخدام جهاز بسيط من المقايضة، أو 'carbs' (أجزاء من 15 غرام سكريات)، أو عد السكريات بالغرام بشكل أكثر دقة. ويفيد ذلك في تعيير دقيق في وقت الطعام لجرعة الأنسولين. إن التدريب في برامج التدبير الذاتي للتغذية يعطي المرضى القوة لانتقاء

الجدول 68-6: أهداف سكر الدم من أجل السيطرة على سكر الدم لدى

| مريض السكري <sup>(1)</sup> | الهدف          | الطبيعي | مؤشر كيميائي حيوي       |
|----------------------------|----------------|---------|-------------------------|
| التأثير المقترح            | 140 > أو 80 <  | 110 >   | 100 >                   |
|                            |                |         | غلوكوز الدم الصيامي     |
|                            |                |         | قبل الطعام              |
|                            |                |         | (ملغ/دل)*               |
|                            | 180 <          | 140 >   | 140 >                   |
|                            |                |         | غلوكوز الدم بعد الطعام  |
|                            |                |         | (ملغ/دل)*               |
|                            | 100 > أو 160 < | 140-100 | 110 >                   |
|                            |                |         | غلوكوز الدم أثناء النوم |
|                            |                |         | (ملغ/دل)*               |
|                            | 8 <            | 6.5 >   | 6 >                     |
|                            |                |         | HbA1C (%)               |

(1) هذه القيم مبنية لكامل التعداد السكاني للبالغين المصابين بالداء السكري (دون النساء الحوامل).

الخضاب الفلوكوزي HbA1C هو مؤشر للمعدل غير السكري بين 4.0-6.0% (الوسملي 5.0%، التغير القياسي 0.5%)

\* قياس جلوكوز الدم الشعري، جلوكوز الدم بعد الطعام = بعد 1.5-2 ساعة من تناول وجبة

تقوية المرضى عبر تزويدهم بالمعرفة الضرورية حول الداء السكري ومهارات التدبير الذاتي التي تساعدهم في اتخاذ قرارات ذات معنى حول صحتهم بشكل يومي. وتحتاج معالجة المريض لأن تكون شخصية (حسب كل مريض) تشمل نواحي طبية ونفسية وحياتية.

### مراقبة سكر الدم

تعتبر مراقبة مستويات جلوكوز الدم مكوناً حيوياً في خطة تدبير الداء السكري لأن فرط سكر الدم يعتبر مساهماً أساسياً في اختلاطات الداء السكري. إن SMBG مع قياسات سكر الدم من قبل جميع المرضى تسهل تعديلات المعالجة كما تؤدي أيضاً دوراً تثقيفياً للمريض. في الحالة المثالية، يجب إجراء SMBG بتكرار يشبه الممارسة السريرية، على الريق، قبيل الوجبة، بعد الوجبة بساعتين. (خاصة في GDM، أجر القياس بعد الوجبة بساعة). في وقت النوم، وأحياناً عند الساعة 2.00-3.00 صباحاً، ويجب تسجيل القيم جميعها. إن أجهزة المراقبة المستمرة للجلوكوز (CGMS) (قياس مستويات الجلوكوز في السائل الخلالي بفواصل 5 دقائق لمدة 72 ساعة، أو الوريدي) تكشف تبدلات في مستويات الجلوكوز لا يمكن كشفها بال SMBG النظامي. ويؤدي ذلك إلى تسهيل تأمين التفاصيل الدقيقة في معالجات الداء السكري.

تشكل قيمة HbA1C (انحلال جلوكوز غير عكوس غير أنزيمي لجزيء الخضاب HbA1C يعتمد على مستويات جلوكوز الدم المكتتفة، إن معدل الحياة لكربية دموية حمراء، وبالتالي HbA1C الخاص بها، هو 120 يوم) مشعراً للسيطرة على الداء السكري عبر تأمين قياس لمعدل مستوى جلوكوز الدم خلال فترة 2-3 شهور القادمة (الجدول 68-6). ويجب توخي الحذر في استخدام HbA1C على أنه المعيار الوحيد في السيطرة على الداء السكري. إن المرضى ذوي التوجهات الواسعة في مستويات جلوكوز الدم يمكن أن يظهروا أحياناً معدلاً طبيعياً لمستوى جلوكوز الدم وبالتالي HbA1C. إن ارتفاع HbA1C بالرغم من FBG طبيعي (سيطرة جيدة) غالباً ما يكون نتيجة لارتفاع PPG (<200 ملغ/دل لدى 75% من مرضى تكون قيم HbA1C لديهم أكبر أو

بدون كيتون. كما أنه إذا كان FPG أقل من 100 ملغ/دل (5.5 ممول/ل) يمكن أن يؤدي الجهد إلى حدوث نقص في سكر الدم. ويجب إعطاء السكريات قبلاً. مع بدء برنامج رياضي، يجب إجراء SMBG كل 30 دقيقة في التمارين التي تستغرق أكثر من 30-45 دقيقة. وقد نحتاج إلى تعويض السكريات حسب نتائج مستوى الغلوكوز.

### السيطرة المحكمة.

مع بعض الاستثناءات، يتم حالياً تقييم هدف الوصول إلى مستوى سوي لسكر الدم (أو السيطرة المحكمة، الجدول 6، عمود الهدف) لدى جميع مرضى الداء السكري بالعديد من الدراسات الكبيرة. وخاصة تجربة السيطرة على الداء السكري والاختلالات Diabetes control and complications (DCCT)، والدراسة التنبؤية للداء السكري في المملكة المتحدة United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). في DCCT، لدى مرضى T1DM (عندما تتم مقارنتهم مع مرضى يتلقون العناية التقليدية) تؤدي المعالجة الشديدة لديهم إلى منع أو إبطاء بداية و/أو تطور الاختلالات الوعائية الصغيرة للداء السكري: حيث يتناقص اعتلال الشبكية بنسبة 76٪، والاعتلال العصبي بنسبة 60٪، والبيلة البروتينية بنسبة 54٪. إن زيادة نسبة حدوث نقص سكر الدم الهام بحوالي ثلاثة أضعاف، والتي توثقها هذه الدراسة، يجب أن لا تبدل المحاولات للوصول إلى سكر الدم السوي. وتظهر الدراسة لدى مرضى T2DM (UKPDS) تناقصاً إجمالياً في الاختلالات الوعائية الصغرى بنسبة 25٪ مقارنة مع المستوى الشاهد. وقد توافقت محاولات السيطرة المحكمة على سكر الدم في العديد من الدراسات الأخرى مع انخفاضات هامة إحصائياً في نسبة الوفيات والإمراضية القلبية الوعائية.

هنالك توافق مستمر بين نسبة خطورة الاختلالات ومستوى سكر الدم. مع عدم وجود عتبة في مستوى سكر الدم لحدوث الاختلالات فوق المعدل الطبيعي للغلوكوز. يتوافق انخفاض كل درجة مئوية في HbA1C مع انخفاض بمستوى 40٪ في نسبة خطورة حدوث الاختلالات لدى مرضى T1DM وبمستوى 35٪ لدى مرضى T2DM. ينصح بمعدل هدف لقيمة HbA1C يبلغ أقل من 6.5٪. ويجب أن يكون الهدف هنا لدى الحوامل الوصول إلى مستوى 6٪. إن السيطرة المحكمة على الضغط الدموي تؤدي إلى تناقص واضح في نسبة حدوث الصدمة والقصور القلبي والاختلالات الوعائية الصغيرة وفقدان الرؤية وحالات الوفاة المرتبطة بالسكري. وتؤدي إلى دعم المعالجة الهجومية لارتفاع الضغط الشرياني المعتدل أو حتى الخفيف لدى مرضى الداء السكري، وذلك في محاولة لإنقاذ الضغط الدموي إلى أقل من 130/80 ملمز (أو 125/75 ملمز لدى مرضى القصور الكلوي والبيلة البروتينية التي تكون أكثر من 1 غ/بول 24 ساعة). إن تناقص الاختلالات الوعائية الصغيرة مع تحسين السيطرة على الضغط الدموي تكون مستقلة عن السيطرة على سكر الدم.

إن الوصول إلى سيطرة محكمة عبر تطبيق معالجة شديدة هجومية لجميع الشذوذات الاستقلابية والمشاكل المرافقة يحتاج إلى متابعة منتظمة لصيقة من قبل فريق شامل للعناية بالداء السكري. ولدى مرضى T1DM، يعتبر استخدام الحقن اليومية المستمرة للأنسولين أو استخدام مضخة تسريب الأنسولين المبرمجة (تسريب مستمر تحت الجلد للأنسولين CSII) ضرورياً للسيطرة على سكر الدم. أما لدى مرضى T2DM، فيمكن أن تكون الرياضة والمعالجة الطبية الغذائية وإنقاذ الوزن والمشاركة مع خافضات السكر الفموية كافية، إلا أن الفشل في الوصول إلى المستويات المستهدفة للغلوكوز يتطلب

خيارات صحيحة من الأطعمة، ووضع خطة للوجبات والرياضة وحساب الجرعات المطلوبة من الأنسولين.

يسمح بالكحول باعتدال (أقل من كأسين للرجال وأقل من كأس للنساء في اليوم، ويعتبر الكأس من الكحول مساوياً 12 أونصة من البيرة، أو 5 أونصة من النبيذ، أو 1.5 أونصة من المسكرات). ويجب أن يتم أخذه دوماً مع الطعام. لا يستقلب الكحول إلى غلوكوز ويثبط تركيب الغلوكوز. الأمر الذي يمكن أن يؤدي إلى نقص سكر الدم في وقت متأخر بعد 8 - 12 ساعة من تناوله. لا يجب أن يستبدل الكحول بالطعام، لكن عندما تكون هنالك ضرورة لحساب الحريرات من الكحول كجزء من مخطط للوجبات، تشمل ضمن الحريرات الدسمة (كأس من الكحول يساوي اثنين من البدائل الدسمة).

### معالجة تدبير الوزن

تعتبر زيادة الوزن (مشرع كتلة الجسم BMI = الوزن كغ/مربع الطول م2 [بين 29.9-25] والبدانة (BMI >30) من عوامل الخطورة الرئيسية المؤهبة لـ T2DM والداء القلبي الوعائي. ويعتبر وزن الجسم السليم الصحي المنطقي القابل للتحقيق والمستمر تعبير أفضل وأكثر واقعية من الوزن المثالي أو المرغوب بتحقيقه. وتوجد علاقة قوية بين زيادة BMI ونسبة خطورة حدوث T2DM. وتؤدي خسارة للوزن بمعدل 5-10٪ لدى المرضى زائدي الوزن/البدنيين إلى إنقاذ نسبة خطورة الداء السكري وتؤدي إلى زيادة الحساسية للأنسولين مع تحسين السيطرة على سكر الدم. وكذلك زيادة إمكانية تخفيض أو إيقاف المعالجة الخافضة لسكر الدم. كما تؤدي هذه الدرجة من فقدان الوزن أيضاً إلى حدوث تحسن واضح في اضطراب شحوم الدم والضغط الدموي، بالإضافة إلى زيادة في طول العمر. إن التعديلات السلوكية ومعيضات الوجبة (بما فيها الحميات منخفضة الحرارة أو منخفضة الحرارة جداً) ضمن برامج مبنية لإنقاذ الوزن والحفاظ عليه تملك فعالية مثبتة لدى المرضى غير القادرين على فقدان الوزن بأنفسهم أو بدعم أخصائي تغذية مؤهل.

يعتبر السيبيوترامين Sibutramine (لسنة واحدة، ويمكن لفترة أطول بعد استشارة الطبيب) و Orlistat (استخدام طويل الأمد غير محدد) و Phentermine (محدد لثلاثة شهور فقط) و Mazindol هي العوامل الدوائية الوحيدة فقط التي حصلت على موافقة جمعية الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) كمعالجة متممة تفيد في إنقاذ الوزن. مع ضرورة وجود مراقبة طبية لصيقة.

### المعالجة بالرياضة

تعتبر الرياضة (مثل المعالجة الغذائية والمعالجة المنقصة للوزن) معالجة نوعية لمرضى الداء السكري. وتتضمن مزاياها (التي يكون العديد منها مستقل عن فقدان الوزن المرافق) التحسينات في حس الحياة، والضغط الدموي والوظيفة البطانية والحساسية للأنسولين ونمط الشحوم (تناقص مستمر في الليبو بروتين منخفض الكثافة جداً) والملائمة القلبية الوعائية، والسيطرة على سكر الدم مع تناقص HbA1C. ينصح عادة بإجراء فعالية جهدية منتظمة معتدلة لفترة تصل حتى 30 دقيقة في اليوم. كما ينصح بالتقييم الطبي من أجل تحديد المستوى المطلوب للجهد المناسب والملائم، بالاعتماد على وجود ودرجة الاختلالات الوعائية الصغرى و/أو الاختلالات القلبية الوعائية. ويجب قياس مستوى غلوكوز الدم قبل بدء أية فعالية جهدية. ولا يجب اللجوء إلى الجهد لدى المرضى الذين يكون FPG لديهم أكبر من 250 ملغ/دل (13.8 ممول/ل) مع كيتون، أو أكبر من 300 ملغ/دل (16.6 ممول/ل)

## الداء السكري من النمط 1

إن الوقاية من T1DM (باستخدام تعديل مناعي) لدى مرضى الخطورة العالية أو المرضى المشخصين حديثاً ما تزال غير ممكنة حتى الآن. يملك مرضى T1DM احتياجات مطلقة من الأنسولين ضرورية للحياة. وتستخدم هذه أيضاً لدى مرضى الداء السكري الناجم عن الاستنزاف الكلي أو قرب الكلي لخلايا بيتا (كما في التهاب المئكة المزمن). يتم صنع معظم مستحضرات الأنسولين بشكل أنزيمي أو بتقنية إعادة تركيب DNA (بما فيها مماثلات الأنسولين)، والغالبية منها تتوافر بتركيز 100 وحدة/مل (U-100). وحسب الخواص الدوائية الحركية. تتوافر أنماط من الأنسولين حديثة بشكل مستحضرات سريعة التأثير (مفرطة السرعة). وقصيرة التأثير (نظامية) ومتوسطة التأثير وطويلة التأثير (الجدول 68-7). يتم البدء بالمعالجة بالأنسولين عادة لدى المرضى بشكل خارجي (خارج المشفى) ما لم يكن DKA هو العرض البدئي للمرض. ويوجد العديد من البرامج المختلفة للمعالجة بالأنسولين. تتألف المعالجة المعيارية بالأنسولين من حقنة أو حقنتين يومياً من الأنسولين متوسط أو طويل أمد التأثير مع أو بدون أنسولين قصير أو سريع التأثير. تؤمن هذه المقاربة بساطة وأمان نسبي وسهولة في التطبيق. هنالك مستحضرات ممزوجة سابقاً من الأنسولين مثل 30/70 (NPH 70% و regular 30%) و 50/50 (NPH 50% و Aspart 50%) و 75/25 (NPL 75% و Lispro 25%) بروتامين طبيعي و 25/75 (Aspart 25% و Lispro 75%) (regular) تعطى مرتين يومياً عادة وتؤمن سهولة في الاستخدام لكنها أقل قدرة على الوصول إلى سيطرة جيدة على سكر الدم. إن برنامج التجزيء أو المزج لا NPH/regular أو NPL/Lispro (أو Aspart) مرتين يومياً (ثلاثي الجرعة الكلية المحسوبة تعطى قبل الإفطار والثالث الثالث تعطى قبل العشاء. في كل مرة يتم إعطاء ثلاثي NPH/NPL وثلاث نظامي أو Lispro/Aspart) يتطلب تحديد أوقات منتظمة ومحددة لوجبات الطعام وحقن الأنسولين.

استخدام الأنسولين بالاشتراك مع خافضات السكر الفموية أو لوحده (تقريباً 58% من الحالات). ويجب البدء بذلك باكراً ما أمكن. إن حوالي 76% من جميع المرضى الذين يستخدمون الأنسولين هم من مرضى T2DM. كما يعتبر الأنسولين ضرورياً لدى النساء المصابات بالسكري الحملي اللواتي تقتل لديهن المعالجة بالحمية والرياضة في الوصول إلى مستوى مقبول من السيطرة على سكر الدم. وذلك لأن خافضات السكر الفموية تعتبر مضاد استقلاب في الحمل. قد يكون استخدام الأنسولين ضرورياً بشكل مؤقت فقط لدى بعض المرضى خلال فترات الانتانات الشديدة أو الجراحة. تؤدي CSII إلى إنقاص تواتر وشدة نقص سكر الدم. خاصة الليلي وتؤدي إلى المزيد من الحرية في نمط الحياة (بما فيها غياب الأوقات المحددة لوجبات الطعام). ويعتبر استخدامه قابلاً للتطبيق بشكل كامل لدى مرضى T2DM. يعتبر الوصول إلى مستويات طبيعية لل FPG هدف السيطرة المحكمة. وتؤكد الدراسات الحالية على أن ارتفاع مستويات PCG تترافق مع زيادة الوفيات/الإمراضية القلبية الوعائية والوفيات لأي سبب في T2DM. وقد يكون لها قوة إنذارية أكبر من مستويات FPG. ويمكن أن يؤدي تصحيح مستويات FPG إلى إنقاص نسبة حدوث الداء القلبي الوعائي والوفيات لدى هؤلاء المرضى. هنالك العديد من الخطط العلاجية التي تستهدف PPG بشكل خاص وتتضمن مماثلات الأنسولين سريعة التأثير (Aspart, Lispro). ومثبطات Meglitinides. والفلوكونيداز. ألفا والحمية على الألياف. ويؤدي توافر CGMS (تحت الأدمة أو وريدياً) إلى تسهيل التصحيح المستمر لمستويات سكر الدم عبر جهاز تسريب أنسولين وحساس للفلوكون مغلقة العروة. قد تكون السيطرة المحكمة غير ملائمة لدى الأطفال حديثي الولادة وتحت عمر الـ 13 سنة (لا توجد دراسات طويلة الأمد). ولدى المرضى الذين يكون أمد الحياة المتوقع لديهم منخفضاً، والذين لديهم داء قلبي وعائي شديد (الذين يكون هبوط سكر الدم خطيراً لديهم). ومرضى المرحلة النهائية من الداء الوعائي الصغير، والمرضى ذوي الاختلاطات الصغرى للداء السكري والتي تحدث بعد 20-25 سنة من الإصابة. والمرضى الذين لديهم نقص سكر دم ناكس و/أو عدم انتباه لنقص سكر الدم.

الجدول 68-7: أنماط الأنسولين

| نمط الأنسولين               | الاسم المورثي | وقت الحقن قبل الوجبة (ساعة) <sup>(1)</sup> | البدء (ساعة) <sup>(1)</sup> | القيمة (ساعة) <sup>(1)</sup> | أمد التأثير (ساعة) <sup>(1)</sup> | الحد الأدنى لفلوكونز الدم (ساعة) <sup>(1)</sup> |
|-----------------------------|---------------|--|-----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|---|
| سريع التأثير                | Lispro (2)    | 0.2-0                                      | 0.5-0.2                     | 2-0.5                        | 5 >                               | 4-2   |
|                             | Aspart (3)    | 0.2-0                                      | 0.3-0.2                     | 3-0.6                        | 5-3                               | 3-1   |
| قصير التأثير                | Regular       | (1)-0.5                                    | 1-0.3                       | 6-2                          | 8-4                               | 7-3   |
|                             | Lente         | (1)-0.5                                    | 2-1                         | 12-4                         | 16 >                              | قبل الوجبة التالية                              |
| متوسط التأثير               | NPH           | (1)-0.5                                    | 3-1                         | 15-6                         | 26-16                             | 13-6  |
| طويل التأثير                | Ultralente    | (1)-0.5                                    | 6-4                         | 30-8                         | 36-24                             | 28-10   |
|                             | Glaringe (4)  | (5)  | 4-1.1                       | لا قمة                       | 24 < -10.8                        | قبل الوجبة التالية                              |
| مختلط، سريع أو قصير / متوسط | 30/70         | (1)-0.5                                    | 1-0.5                       | 12-1                         | 24-16                             | 12-3  |
| التأثير                     | 50/50         | (1)-0.5                                    | 1-0.5                       | 12-1                         | 24-16                             | 12-3  |
| مختلط، سريع / متوسط التأثير | 25/75         | 0.25                                       | 0.25                        | 1                            | 24 <                              |   |

- (1) تعتمد الأوقات على عدة عوامل بما فيها الجرعة وموضع الحقن وطريقته (تحت الأدمة، عضلي، وريدي) وأمد الإصابة بالسكري ودرجة المقاومة للأنسولين ومستوى الفعالية الفيزيائية وحرارة الجسم. هنالك بعض المجالات الزمنية تكون طويلة لتتضمن معلومات من دراسات مختلفة. يعتمد أمد الحقن قبل الوجبة على مستويات غلوكوز الدم قبل الوجبة بالإضافة إلى نمط الأنسولين. إذا كان غلوكوز الدم منخفضاً، قد نحتاج لحقن الأنسولين وتناول الطعام فوراً (ويتم تناول القسم السكري من الوجبة أولاً). أما إذا كان غلوكوز الدم منخفضاً، يمكن تأخير الوجبة بعد حقن الأنسولين وتناول السكريات في الآخر.
- (2) مماثلات أنسولين مع تبادل الليزين والبرولين في الموضع 28 و 29 على السلسلة B.
- (3) مماثلات أنسولين مع تبادل حمض الأسبارجين بالبرولين في الموضع 29 على السلسلة B.
- (4) مماثلات أنسولين مع تبادل الغليسين بالأسبارجين في الموضع 21 على السلسلة A وإضافة اثنين من الأرجين إلى النهايتين الكاربيو كسيلييتين.
- (5) يعطى بنفس الوقت كل يوم، غير متعلق بالوجبات، يمكن أن يؤدي إعطائه صباحاً إلى الحد الأعلى من نقص سكر الدم مع أقل درجة من هبوط سكر الدم الليلي.

70/30=70% NPH, 30% regular or 70% NPL/30% aspart, 50/50=50% NPH, 50% regular, 75/25=75% NPL, 25% Lispro, NPH - neutral protamine Hagedorn, NPL = neutral protamine lispro.

المتكرر ضمن موضع واحد إلى حدوث مقاومة موضعية عبر فرط النمو الشحمي والتليف النسيجي. ويعتبر من الأمثل تعاقب مواضع الحقن بشكل حصري ضمن التسيج تحت الجلد في البطن.

## الداء السكري من النمط 2

يمكن الوصول إلى منع حدوث T2DM عبر تطبيق تبدلات في نمط الحياة (حمية صحية، إنقاص الوزن، الرياضة المنتظمة) لدى الأشخاص ذوي الخطورة العالية (IGT)، مع إنقاص نسبة حدوث T2DM بحوالي 58٪، في حين أن استخدام الميتفورمين يؤدي إلى إنقاص بمعدل 31٪ فقط.

إن هدف المعالجة في T2DM هو تصحيح المقاومة للأنسولين، والسيطرة على امتصاص الجلوكوز معوياً، وتعديل HGP وتحسين تحسس الخلايا بيتا للجلوكوز وإفراز الأنسولين، ومنع حدوث الاختلالات طويلة الأمد. لا تكون الحاجة إلى العلاج الدوائي فورية (FGP < 250 ملغ/دل)، ويجب أن يخضع جميع المرضى لمحاولة السيطرة على الداء بالحمية والرياضة وتغيير الوزن لفترة شهر واحد. فإذا لم تؤدي هذه الخطة إلى سيطرة كافية على سكر الدم، تبرز الحاجة إلى وصف خافضات السكر الفموية و/أو الأنسولين، بعد السيطرة على FPG، قد يكون بالإمكان تحويل المرضى الذين استخدموا الأنسولين بشكل بدئي إلى خافضات السكر الفموية. وقد استخدمت المعالجة بالجرعة القصوى من السلفونيل يوريا بشكل فعال كمعالجة بدئية لدى مرضى يتظاهرون بفرط واضح في سكر الدم، ويتم خفض الجرعة مع تحسن السيطرة على سكر الدم. كما كانت خطة إعطاء الأنسولين NPH وقت النوم مع تطبيق المعالجة بالسلفونيل يوريا أثناء النهار (BIDS) ناجحة لدى مرضى T2DM كمعالجة منتظمة، أو كمرحلة انتقالية من المعالجة بخافضات السكر الفموية إلى المعالجة بالأنسولين بشكل كلي. ويمكن استبدال الميتفورمين بدلاً من السلفونيل يوريا في BIDS.

تتضمن المعالجة الدوائية المشتركة استخدام جرعات تحت قصوى من عاملين أو أكثر (بما فيها الأنسولين)، يوجه كل منها نحو شذوذ استقلابي مختلف، وتملك هذه المعالجة تأثيرات متآزرة قد تكون أكبر بكثير من تأثيرات استخدام أي عنصر لوحده بالجرعة القصوى. كما أن نسب حدوث وشدة التأثيرات الجانبية تنخفض أيضاً في المعالجة المشتركة. وبالرغم من أن بعض الممارسين ما يزال يستخدم المقاربة المتدرجة، إلا أن العديد من الأطباء يقوم حالياً بالبدء بأدوية من أكثر من صنف من خافضات السكر، وذلك حسب طبيعة المريض والشذوذات المرضية المسيطرة (الجدول 68-8). ويتم إضافة عوامل أخرى (وليس استبدالها) إذا لم يكن بالإمكان السيطرة على سكر الدم بشكل كافٍ بتطبيق 25-75٪ من الجرعة القصوى. ويجب استخدام عنصر واحد فقط من كل صنف لدى شخص معين في نفس الوقت. وتؤدي القياسات المنتظمة لجلوكوز الدم إلى إجراء زيادات متوافقة في جرعات الأدوية وإضافة عناصر أخرى عند الضرورة. تحتاج المعالجة المشتركة المثلى إلى مقارنة متعددة التوجه نحو معالجة فرط سكر الدم واضطراب شحوم الدم والبدانة وارتفاع الضغط الشرياني والأمراض المرافقة الأخرى، مع إجراء قياسات وقائية تنبؤية عند الضرورة.

تشير المعالجة المكثفة بالأنسولين إلى عدة حقن يومية (ثلاث أو أكثر) أو CSII. تتضمن خطة استعمال الحقن المتعددة استخدام الأنسولين reglar /Lispro /Aspart ثلاث مرات يومياً (يفضل قبل الوجبات) بالاشتراك مع NPH مرتين يومياً أو في وقت النوم، أو glargine مرة يومياً في وقت النوم. وتؤدي مقاربة التوقيت الفيزيولوجي الطبيعي مع وقت حقن الأنسولين إلى تحقيق سيطرة أفضل على سكر الدم وتحسين مرونة نوعية الحياة. يجب إعطاء NPH قبل الوجبة بـ 30 دقيقة على الأقل ويمكن مزجه مع الأنسولين النظامي في نفس الحقنة. أما glargine طويل أمد التأثير وعديم القمة الذي يمكن إعطاؤه مرة يومياً فيجب إعطاؤه في نفس الوقت من كل يوم ويجب عدم مزجه مع الأنسولينات الأخرى.

ما يزال حساب جرعات الأنسولين أمراً خاضعاً للتجربة، لكن يمكن تطويره عبر عد السكريات وحساب نسبة الأنسولين/السكريات والحساسية للأنسولين. وتختلف جرعة البدء من الأنسولين بين 0.15-0.5 وحدة/كغ/يوم، وذلك حسب حجم المريض ودرجة سكر الدم، وقد تكون عالية تصل إلى 1.5 وحدة/كغ لدى المرضى المصابين بحساسية عالية جداً للأنسولين (عادة مرضى T2DM). ثم يتم تقسيم الحاجة اليومية الكلية المحسوبة حسب نمط الإعطاء المختار. بشكل عام، يؤمن 40-50٪ من الجرعة اليومية الكلية الحد الأساسي من المتطلبات، ويتم تقسيم البقية بين الوجبات بطريقة تتناسب مع المحتوى النسبي من السكريات والشحوم ضمن الوجبة، أو باستخدام نسبة التقريب 0.8-2.0 وحدة (أنسولين)/10 غرام سكريات (عادة أكثر عند الإفطار). مثلاً: قبل الإفطار 15-25٪ (أنسولين سريع أو نظامي)، قبل الغداء 15٪ (أنسولين سريع أو نظامي)، قبل العشاء 15-20٪ (أنسولين سريع أو نظامي). تزداد المتطلبات في حالات المرض الحديث، الحمل، قفزة نمو البلوغ. وبشكل متوسط، يتم تعديل جرعة الأنسولين كل 2-3 أيام، ويمكن أن تكون الزيادة حوالي 10-20٪ من الجرعة اليومية الكلية. وعندما يرتفع مستوى جلوكوز الدم أعلى من 250 ملغ/دل، يجب تقصي الكيتون لدى المرضى، والذي يكشف بسهولة في البول.

قد تتجم الزيادة في FBG عن عدة عوامل. ويشير تأثير سوموجي Somogyi إلى فرط سكر الدم المعاوض الذي يتلو نقص غير مكتشف في سكر الدم. وعادة ما تكون ليلية في الساعات الباكرة من الصباح. يتم علاج الزيادة في FBG في هذه الحالة بخفض الجرعة المسائية السابقة من الأنسولين و/أو تبديل وقت الإعطاء (من ما قبل العشاء إلى ما قبل النوم) و/أو نمط الأنسولين المستخدم. حسب الوقت المتوقع للتأثير الأعظم للأنسولين. تؤدي هذه المقاربة إلى هبوط أقل في سكر الدم وتمنع المعاوضة. في ظاهرة الفجر dawn. يكون الإفراز الليلي لهرمون النمو مستولاً عن الزيادة في مستوى جلوكوز الدم من الليل إلى الصباح. تعالج هذه الحالة بزيادة الجرعة الليلية من الأنسولين و/أو تبديل وقت الإعطاء و/أو نمط الأنسولين المستخدم. في كلتا الحالتين السابقتين، يجب أيضاً تقييم كمية وتركيب الوجبات. تعتبر سوء تقنية حقن الأنسولين سبباً شائعاً جداً في زيادة المتطلبات المحتاجة من الأنسولين أو في حدوث التموجات غير المفسرة في مستويات جلوكوز الدم. بالرغم من الالتزام بدقة بنظام التغذية والرياضة. كما أن الاستخدام المتعاقب لمواضع تشريحية مختلفة للحقن قد يكون مسئولاً عن التبدل والشذوذ في امتصاص الأنسولين، في حين يؤدي الحقن

الجدول 68-8: العناصر القوية المعاكسة للداء السكري كعلاج مفرقة

| الاسم المورثي  | السلفونيل يوريا  | البيفوانيدات  | مشتقات الفا غلوكوزيداز  | التيازوليدينيوناز                                  | الميفلينيدياز  |
|--|--|---|---|--|--|
| غليمبيريد<br>غليبيريد<br>كلوروبروباميد<br>تولبوتاميد | الميتفورمين  | الأكاربوز، ميفليتول   | روزيفلتازون<br>بيوغليتازون  | ريباغليينيد<br>ناتيفلينيد                          |  |
| طريقة التأثير  | زيادة إفراز الأنسولين<br>المعتكلي بشكل مزمن  | خفض HGP، خفض IR<br>المحيطي- خفض<br>امتصاص الغلوكوز معويًا     | تأخير الهضم PP للسكريات<br>وامتصاص الغلوكوز                                   | خفض IR المحيطي،<br>زيادة نقل الغلوكوز،<br>نقص IIGP | زيادة إفراز الأنسولين<br>المعتكلي بشكل حاد                 |
| النمط المفضل للمرضى                                  | عمر التشخيص <30 سنة،<br>سكري خفيف<br>أقل من 5 سنوات  | زائد الوزن، IR، قسط،<br>سكر الدم الصيامي،<br>اضطراب شحوم الدم | مرضى PP مفرطي سكر<br>الدم   | زائد الوزن، IR،<br>اضطراب شحوم<br>الدم، قصور كلوي  | مرضى PP مفرطي سكر<br>الدم ناقص الأنسولين                   |
| التأثيرات العلاجية                                   | خفض HbA1C (%) <sup>*</sup><br>خفض FPG (ملغ/دل) <sup>*</sup><br>خفض PPG (ملغ/دل) <sup>*</sup><br>مستويات الأنسولين<br>الوزن<br>الشحوم | 2-1<br>80-50<br>80<br>-<br>-<br>ناقص                          | 1-0.5<br>30-15<br>50-40<br>-<br>-   | 1-0.8<br>50-25<br>-<br>-<br>زائد<br>-/<br>زائد     | 2-1<br>80-40<br>30<br>زائد<br>زائد                         |
| التأثيرات الجانبية                                   | نقص سكر الدم   | نقص LDL<br>نقص TG شديد  | آلم بطني، غازات، إسهال  | زيادة LDL3<br>نقص TG شديد<br>زيادة HDL             | نقص سكر الدم<br>(منخفض الخطورة)                            |
| الجرعة/يوم   | 3-1  | 3-2   | 3-1   | 2-1  | 4-1  |
| الجرعة اليومية<br>القصى (ملغ)                        | حسب العنصر   | 2550  | 150 (>60 كغ BW)<br>300 (<60 كغ BW)  | 45 (بيوغليتازون)                                   | 360 (ناتيفلينيد)<br>16 (ريباغليينيد)                       |
| المعدل/الجرعة (ملغ)                                  | حسب العنصر   | 1000-500  | 50-25 (>60 كغ BW)<br>100-25 (<60 كغ BW)                                       | 45-15 (بيوغليتازون)<br>8-4 (روزيفلتازون)           | 8-4 (ناتيفلينيد)<br>120 (ريباغليينيد)                      |
| وقت الإعطاء المثالي                                  | 30 دقيقة قبل الوجبة<br>(بعضهم مع الطعام،<br>آخرين على معدة فارغة)  | مع الوجبة   | مع أول لقمة من الوجبة   | مع الوجبة (الإفطار)                                | يفضل قبل الوجبة بأقل<br>من 15 دقيقة (يلفى<br>بغياض الوجبة) |
| الموضع الرئيسي<br>للاستقلاب/الإطراح                  | كبد/كلوي، برازي  | غير مستقلب/كلوي   | 2% من الأكاربوز<br>يمتص/برازي، 50-100%<br>من الميجيتول يمتص/لا<br>يستقلب/كلوي | كبد/برازي  | كبد/برازي، كلوي  |

♦ القيم مجموعة من عدة دراسات، وهي أيضاً معتمدة على الجرعة

- = غير متغير، BW = وزن الجسم، FPG = غلوكوز البلازما الصيامي، HbA1C = الخضاب الغلوكوزي، HDL = الليبو بروتين عالي الكثافة، HGP = إنتاج الغلوكوز كبدياً، IR = المقاومة للأنسولين، LDL = الليبو بروتين منخفض الكثافة، LDL3 = LDL كبير النشاط، PP = بعد الطعام، PPG = غلوكوز الدم بعد الطعام، TG = الشحوم الثلاثية.

## مركبات السلفونيل يوريا

مستويات غلوكوز الدم. يحدث الفشل البدني في الاستجابة لمركبات السلفونيل يوريا لدى 20-25% من المرضى. في حين يحدث الفشل الثانوي لدى 10-15% سنوياً. وينجم ذلك في جزء منه عن تطور قصور الخلايا بيتا والمقاومة للأنسولين، وفي جزئه الآخر عن سوء مطاوعة المريض. ويندر أن يؤدي استبدال عنصر بآخر من هذه المركبات إلى إحداث تأثير مختلف مميز. ولا ينصح بذلك إلا بسبب مطاوعة المريض. يعتبر نقص سكر الدم هو التأثير الجانبى الرئيسي. وتزداد نسبة حدوثه مع تزايد عمر المريض واستخدام مستحضرات ذات نصف عمر طويل (مثلاً الكلوروبروباميد). ووجود قصور كلوي. كما

إن العمل الأساسى لهذه الأدوية هو تحريض إفراز الأنسولين الداخلي من خلايا بيتا المعتكلة. كما تقوم أيضاً بزيادة حساسية الخلية بيتا للغلوكوز وتحدث بعض التأثير الخافض للمقاومة للأنسولين. تختلف هذه الأدوية في فعاليتها وأمد بدء تأثيرها واستمرار هذا التأثير. والربط البلاسمي مع البروتين وصفات الامتصاص وطريقة الاستقلاب والإطراح. ويظهر بعضها أجهزة تسليم فريدة من نوعها. تتساوى هذه الأدوية في تأثيرها بالجرعة القصوى (ما عدا التولبوتاميد) في خفض

الفموية لنقص سكر الدم خلال المعالجة بهذه العوامل إعطاء اللاكتوز أو الفركتوز أو الفلوكوز النقي (وليس السكرور أو المالتوز أو النشاء).

### مركبات التيازوليدينيديوزيز (الروزيفليتازون والبيغليتازون)

تؤدي هذه العوامل إلى إنقاص المقاومة للأنسولين. وتحسين العمل المحيطي للأنسولين (زيادة حساسية الأنسولين). وخفض فرط سكر الدم عبر زيادة قنص الفلوكوز واستخدامه في النسيج المحيطية وإنقاص HGP. هذه العوامل تزيد من تميز طليعة الخلايا الشحمية إلى خلايا شحمية. وقد تحدث زيادة في كتلة الدسم الكلية في الجسم. مع تعديل شكل (زيادة عدد الخلايا الشحمية الصغيرة الحساسة للأنسولين) وتعديل توزيع (من حشوية على تحت جلدية) الدسم في الجسم. تكون زيادة الشحوم في المصل قليلة نسبياً ومتبدلة (تتأقص الشحوم الثلاثية FFAs، وزيادة HDL، وزيادة LDL عالي النشاط) وقد تحدث عبر تفعيل المستقبل النووي المفعّل للتكاثر ألفا PPAR-α. تملك مركبات التيازوليدينيديوزيز (TZDs) تأثيراً منخفضاً بوجود مستوى سكر سوي في الدم وبالتالي لا تميل لإحداث نقص سكر الدم عندما تستخدم لوحدها. تقوم TZDs بالارتباط مع PPAR-α بغيره تحريض ترجمة عدة مورثات تتدخل في استقلاب الفلوكوز والشحوم. وتستغرق عادة فترة 3-4 أسابيع لتنتج تأثيراً سريعاً وفترة 10-12 أسبوع لتحدث كامل التأثير. لذلك يجب إجراء تعديلات الجرعة فقط كل ثلاثة أشهر.

بالإضافة إلى خواصها الخافضة للفلوكوز، تتضمن تأثيرات TZDs تأثيرات مضادة للالتهاب (خاصة على البنية الوعائية، مع تناقص في هجرة البالعات و IL-6 و CRP والبروتين I الجاذب كيميائياً لأحادية الخلايا، وتعداد الكريات الدموية البيضاء). وخفض بسيط للضغط الشرياني، وزيادة في انحلال الخثرات (خفض فعالية PAI-1 بالإضافة إلى مستويات مستضد)، وخفض تكاثر العضلات الملس الوعائية (تحسين في سماكة الجدار الأنسي البطاني السباتي، وهو مشعر مفيد في مراقبة تطور عملية تصلب العصيدي). وتحسين الوظيفة البطانية والفعالية الوعائية. وخفض إطرارح الألبومين بولياً، والحفاظ على وظيفة الخلية بيتا.

لا يجب تناول هذه العوامل مع الطعام. ويمكن أن تؤدي المشاركة مع المعالجة بالأنسولين إلى تسهيل خفض جرعة الأنسولين أو حتى إيقافه. وقد تكون نسبة 25% لمعدل الفشل البدني ناجمة عن الاستخدام غير المناسب لدى مرضى لديهم حد أدنى من الإفراز الداخلي للأنسولين. يمكن إعطاء الروزيفليتازون كعلاج مفردة أحادية أو بالاشتراك مع الميتفورمين أو السلفونيل يوريا. كما أن البيغليتازون يمكن إعطاؤه كعلاج مفردة أحادية أو بالاشتراك مع الأنسولين أو السلفونيل يوريا أو الميتفورمين. وتشمل التأثيرات الجانبية فقر الدم المخفف والوذمة وزيادة خفيفة بالوزن. يجب استخدام TZDs بحذر لدى مرضى القصور القلبي. تزداد خطورة حدوث نقص سكر الدم عندما تستخدم TZDs بالمشاركة مع خافضات سكر فموية. ولا توجد أية تحفظات في القصور الكلوي.

رغم أن الروزيفليتازون والبيغليتازون لا يبدو أنها تحدث قصوراً كبدياً (كما كان سابقهما التروغليتازون يفعل)، إلا أن FDA تنصح بعدم البدء بالمعالجة بال TZDs إذا كان مستوى الألائين أمينو. ترانسفيراز أعلى بـ 2.5 مرة من الحد الأعلى للطبيعي. ويجب أن يخضع المرضى المعالجين بال TZDs إلى اختبارات لوظائف الكبد كل شهرين في السنة الأولى ومن ثم بشكل دوري.

تعتبر زيادة الوزن تأثيراً جانبياً مهماً آخر. تتضمن ميزات المرضى اللانمين لهذه المركبات كلاً من التشخيص في عمر أكبر من 30 سنة، ووجود الداء لأقل من فترة 5 سنوات. ووجود وظيفة متبقية لخلايا بيتا، وغياب نسبي للبدانة. ومستويات FPG أقل من 300 ملغ/دل (الجدول 68-8).

### مركبات البيغوانيد (الميتفورمين)

تتحدد الآلية الرئيسية في عمل محرض الأنسولين هذا في إنقاص HGP عبر تثبيط تركيب الفلوكوز. كما يؤدي هذا الدواء إلى زيادة انحلال الفلوكوز بشكل لا هوائي مع ما ينتج عن ذلك من زيادة في إنتاج اللاكتات. وتحريض قنص الفلوكوز واستخدامه من قبل العضلات، وخفض امتصاص الفلوكوز معويًا. وبالإضافة إلى تأثيره الخافض لسكر الدم، يترافق هذا الدواء مع فقدان وزن (10-5 Ib)، وقد يكون ذلك مرتبطاً بالإقياء والغثيان الخفيف، ويترافق أيضاً مع نقص في مستويات الأنسولين البلاسمية، وتأثيرات خافضة للشحوم واضحة (خفض الكوليسترول الكلي و LDL والشحوم الثلاثية بنسبة 10-20%). يعتبر الميتفورمين مناسباً جداً للاستخدام عند المرضى البدنيين مفرطي شحوم الدم مع T2DM. وقد أثبت استخدامه نجاحاً لدى مرضى IGT والمتلازمة الاستقلابية كوقاية ضد تطور الداء السكري. تبلغ معدلات الفشل البدنية حوالي 12%، وتصل معدلات الفشل الثانوية إلى 5-10%.

تشمل التأثيرات الجانبية الهامة أعراضاً هضمية واستقلابية. وتتضمن التأثيرات الجانبية الهضمية كلاً من تذوق المعادن، والقمة والغثيان وعدم الارتياح البطني والإسهال. وعادة ما تكون هذه الأعراض خفيفة ومؤقتة، وتحسن بخفض الجرعة مؤقتاً وإعطاء الدواء مع الوجبات. يشكل الحمض اللبني التأثير الاستقلابي الجاني الرئيسي. ويحدث غالباً لدى مرضى مصابين بأفة كلوية (الكرياتينين أكثر أو يساوي 1.5 ملغ/دل عند الرجال وأكثر أو يساوي 1.4 ملغ/دل عند النساء)، أو نقص نتاج قلبي أو اضطراب وظيفة كبدية أو زيادة الوارد الكحولي أو استخدام مواد ظليلة للأشعة بنفس الوقت.

### مشتقات ألفا غلوكوسيداز (الأكاربوز والمبغليتول)

تؤدي هذه العناصر ضمن لمعة الأمعاء الدقيقة إلى تثبيط تنافسي لتدرك السكريات المعقدة عبر معاكسة أنزيمات الأميلاز. ألفا المعككبة وألفا غلوكوسيداز ضمن الحافة المهدية للزغابات الدقيقة، وبالتالي تؤخر امتصاص الفلوكوز وتسطح قمم PPG (والأنسولين)، مع تأثير معتدل على مستويات FPG. عندما يتم تناول الأكاربوز مع أول عضة من وجبة حاوية على السكريات، يتم امتصاص 1-2% فقط من الدواء. تكون معظم التأثيرات الجانبية الرئيسية هضمية. وتشمل الإحساس بالامتلاء وعدم الارتياح البطني والإسهال والغازات. تحدث هذه التأثيرات مع بدء المعالجة و/أو مع زيادة الجرعات، لكنها غالباً ما تختفي مع استمرار تناول الدواء يمكن تخفيف هذه التأثيرات الجانبية ما أمكن عبر البدء بجرعة منخفضة (12.5-25 ملغ مرة يومياً) وزيادتها بالتدريج خلال أسابيع عديدة، حتى الوصول إلى جرعة صيانة تبلغ 50-100 ملغ ثلاث مرات يومياً، حسب وزن جسم المريض (الجدول 68-8). لا تؤدي هذه العناصر إلى حدوث نقص سكر الدم عندما تستخدم لوحدها، لكن نقص سكر الدم يمكن أن يحدث عندما تشارك مع الأنسولين أو مركب سلفونيل يوريا أو ميغليتينيدي. وتتطلب المعالجة

## الحماض اللبني

حالة نادرة، وقد نوقشت في الفصل 26.

## الحماض الكيتوني السكري

رغم أن الحماض الكيتوني السكري (diabetic ketoacidosis) (DKA) يحدث غالباً لدى مرضى T1DM، لكنه قد يشاهد لدى مرضى T2DM، خاصة خلال الطور الحاد للمرض. يتميز الـ DKA بحدوثه لدى مرضى عوز الأنسولين المطلق أو النسبي عندما تكون المعايير التالية محققة:

- 1- فرط سكر الدم: مستوى غلوكوز الدم أعلى من 250 ملغ/دل.
  - 2- الكيتون: كيتون في الدم متوسط أو شديد (مستويات الكيتون إيجابية في تمديد للمصل أكبر أو يساوي ½، أو تركيز لبينا هيدروكسي بوتيرات في المصل أعلى من 0.5 ممول/ل) وبيلة كيتونية (2+ أو 3+ بطريقة النتروبروسايد).
  - 3- الحماض: درجة حموضة الدم أقل أو تساوي 7.3 و/أو بيكاربونات أقل أو تساوي 15 ميلي مكافئ/ل.
- تشمل الشذوذات الاستقلابية والبلاسمية المرافقة كلاً من التجفاف وزيادة الحلوية (عادة أقل من 320 ميلي أوسمول/كغ). زيادة فجوة السوائل (< 12 ميلي مكافئ/ل). زيادة أميلاز المصل، زيادة تعداد الكريات الدموية البيضاء، فرط الشحوم الثلاثية في الدم.
- تشمل العوامل المؤهبة للـ DKA كلاً من الانتان (30%) ويكون عادة خفيفاً (تفسيماً أو بولياً)، الداء السكري حديث البدء (25%)، مشاكل في إعطاء الأنسولين (20%)، والشدة، وأسباب أخرى أقل تكراراً. يؤدي ازدياد عوز الأنسولين وارتفاع مستويات الهرمونات ذات التنظيم المعاكس للأنسولين إلى زيادة HGP وتناقص استهلاك الغلوكوز محيطياً، مما يؤدي إلى فرط سكر الدم وفرط حلوية الدم مع ما ينجم عن ذلك من بوال حلولي osmotic diuresis. وفقدان للشوارد (الصوديوم، البوتاسيوم، الفوسفور، المغنيزيوم، الكالسيوم، الكلور) وتجفاف، يؤدي تفعيل الليباز الحساسة للأنسولين إلى تحرير الحموض الدسمة الحرة FFAs من النسيج الشحمية، والتي يتم أكسدها في الكبد لإنتاج الأجسام الكيتونية. إن تناقص استهلاك الكيتونات محيطياً خلال عوز الأنسولين يؤدي إلى الكيتونية والحماض الاستقلابي.
- يتطور DKA خلال ساعات-أيام. إن الشعور بالمرض المترافق مع حماض استقلابي يقود المرضى إلى طلب المشورة الطبية باكراً، وهذا

## مركبات الميفلغيتينيداز (الرباغليينيد والناتيفلينيد)

تعتبر آلية تأثير هذه العناصر مشابهة لمركبات السلفونيل يوريا في تحريض إفراز الأنسولين من المثلثة. ويتميز هذا الصنف عن مركبات السلفونيل يوريا بسرعة بدء تأثيره وأمد التأثير القصير، الأمر الذي يكبح فرط سكر الدم بعد الوجبات. يجب إعطاء هذه المركبات مع الطعام وإيقافها في حالة غياب الطعام، وهي ميزة تسمح بمرونة نمط الحياة. يؤدي تحريض إفراز الأنسولين الطعامي إلى تجنب التحريض المزمن لخلايا بيتا ويؤدي إلى نسبة أقل لحدوث فرط أنسولين الدم بين الوجبات ولبلي. وهو مظهر مميز للمعالجة بالسلفونيل يوريا، إن تأثير الرباغليينيد المحرض لإفراز الأنسولين يعتمد على الغلوكوز، الذي يحسس الخلايا بيتا لإفراز المزيد من الأنسولين استجابة لارتفاع مستويات الغلوكوز في الدم. ولهذا السبب يشاهد نقص سكر الدم بنسبة أقل مما يشاهد مع مركبات السلفونيل يوريا. تشاهد الاستجابة السريرية لهذه العناصر خلال الأسبوع الأول. يمكن وصف هذه الأدوية بوجود قصور كلوي. ولم تحصل المشاركة بين أحد مركبات السلفونيل يوريا وأحد هذه العناصر على موافقة FDA.

تقوم الشركات الدوائية بشكل متزايد بتصنيع مشاركات من العناصر الفموية (مثلاً الغليبيريد والميتفورمين، الغليبيريد والميتفورمين، الروزفليتازون والميتفورمين) والتي يمكن أن تساعد في تحسين مطاوعة المريض عندما يواجه بزيادة عدد الأدوية التي يجب أن يتناولها كل يوم. تؤدي المعالجة المشتركة (إضافة على السماح بالتأثيرات المتآزرة) إلى السماح أيضاً بخفض جرعة كل عنصر مع درجة أقل من التأثيرات الجانبية، ومن أجل تحسين مطاوعة المريض. يتم صنع عناصر فموية معنية مثل مستحضرات التحرير طويلة الأمد أو بطيئة/ممتدة أمد التأثير (مثلاً الغليبيريد XL، الميتفورمين XR).

## الاختلاطات

## الاختلاطات الحادة

## نقص سكر الدم

تمت مناقشته في الفصل 69.

## الجدول 68-9: مقارنة بين الحماض الكيتوني السكري ومتلازمة فرط الحلوية غير الحماضي

| الظاهر            | الحماض الكيتوني السكري                     | متلازمة فرط الحلوية غير الحماضي       |
|-------------------|--|---------------------------------------|
| عمر المريض        | عادة أصغر من 40 سنة                        | عادة أكبر من 60 سنة                   |
| أمد الأعراض       | عادة أقل من يومين                          | عادة أكثر من 15 أيام                  |
| غلوكوز البلازما   | عادة أقل من 600 ملغ/دل                     | عادة أكثر من 600 ملغ/دل               |
| صوديوم المصل      | طبيعي أو منخفض (130-140 ميلي مكافئ/ل)      | طبيعي أو مرتفع (145-155 ميلي مكافئ/ل) |
| بوتاسيوم المصل    | طبيعي أو مرتفع (5-6 ميلي مكافئ/ل)          | طبيعي (4-5 ميلي مكافئ/ل)              |
| بيكاربونات المصل  | أقل من 15 ميلي مكافئ/ل                     | أكثر من 15 ميلي مكافئ/ل               |
| الأجسام الكيتونية | إيجابي على تمديد أكبر من ½                 | سلبي على تمديد ½                      |
| درجة الحموضة pH   | > 7.35                                     | < 7.3                                 |
| حلوية المصل       | عادة أقل من 320 ميلي أوسمول/كغ             | عادة أكثر من 320 ميلي أوسمول/كغ       |
| ضيق السوائل       | أقل أو يساوي 10% من وزن الجسم              | أقل أو يساوي 15% من وزن الجسم         |
| الوذمة الدماغية   | لا عرضية تحت سريرية، نادراً سريرية         | نادرة جداً                            |
| الإنذار           | 3-10% وفيات (< 20% لأشخاص < 65 سنة عمراً)  | 10-20% وفيات                          |
| السير التالي      | المعالجة بالأنسولين مطلوبة في معظم الحالات | المعالجة بالأنسولين غير مطلوبة عادة   |

## متلازمة فرط الحلوية غير الكيتونية (HNKS)

تحدث HNKS بشكل حصري دوماً لدى مرضى T2DM، والذين يكونون عادة مسنين وذو فعالية جهدية ضعيفة، مع تحدد إمكانية الوصول إلى الماء الحر. إن الفيزيولوجية المرضية لـ HNKS مشابهة لـ DKA، لكنها قد تتميز عنها بوجود فرط سكر الدم الأكثر وضوحاً، والغياب النسبي للحمض والكيون في الدم، والدرجة الأكبر من التجفاف (الجدول 68-9). يؤدي انخفاض مستويات FFA إلى غياب الأجسام الكيتونية، مع درجة أقل من الفثيان والإقياء. وتتجم زيادة مستويات حمض اللاكتات (اللين) عن ضعف إرواء الأنسجة ويكون أكثر وضوحاً مما هو عليه في DKA. عادة ما تكون المقاومة للأنسولين موجودة، مع مستويات طبيعية أو مرتفعة للأنسولين المصل. إن حوالي 30-40% من المرضى فوق عمر 65 سنة الذين يتظاهرون بـ HNKS يمكن أن يكون لديهم داء سكري غير مشخص سابقاً. تتطور HNKS عادة بشكل مفاجئ وماكر خلال فترة أيام - أسابيع. وتتضمن العوامل المؤهبة و/أو المختلطة كلاً من الانتان والانسداد المعوي والصمة المساريقية والتحال البريتواني والصدمة الحرارية وهبوط الحرارة والورم الدموي تحت الجافية والحروق الشديدة وقائمة طويلة من الأدوية. وقد ينجم بعض هذه الحالات عن التجفاف الشديد وضعف الإرواء النسيجي التالي لـ HNKS.

تتبع معالجة الـ HNKS نفس الأسس العامة لمعالجة الـ DKA، مع تأكيد خاص على المعالجة بالسوائل الوريدية وتعويض البوتاسيوم. يمكن للمعالجة المعيزة للسوائل أن تتبع نفس النمط في DKA، لكن عادة ما يكون هنالك ضرورة لحجم كلي أكبر. ومن الضروري وجود مراقبة دقيقة لأن المرضى قد يظهرون إصابات قلبية أو إصابات مشاركة أخرى. ويجب أن يتم إجراء تعويض الضعف في السوائل بشكل أبطأ مما هو عليه في الـ DKA، بحيث يستغرق عادة أكثر من 36-72 ساعة. ويجب البدء بالمعالجة بالأنسولين فقط بعد تصحيح التجفاف. وقد يكون هؤلاء المرضى أكثر حساسية للأنسولين ويحتاجون جرعات أقل، وبسبب التجفاف الشديد والميل للتخثر الوعائي، يجب أن يتم إعطاء المرضى وقاية بالهيبارين (5000 وحدة من الهيبارين تحت الجلد، عادة مرتين يومياً).

## الاختلالات المزمنة

وتتضمن كلاً من الاختلالات الوعائية الصغيرة micro-vascular (اعتلال كلوي، اعتلال شبكية، اعتلال عصبي) والاختلالات الوعائية الكبيرة macro-vascular أو القلبية الوعائية (ارتفاع ضغط الدم، الداء القلبي الإكليلي، الداء الوعائي المحيطي، الداء الدماغية الوعائي). ويوجد العديد من الآليات المختلفة مسئولة عن تطور الاختلالات المزمنة وتشمل تفعيل سبل البولول polyol (مع تراكم السوربيتول)، وتشكيل البروتينات السكرية والنتائج النهائية لتحلل سكر الدم المتقدم [AGEs] (البروتينات السكرية المتصالبة)، وشذوذات استقلاب الدسم، زيادة الأذية بالتأكسد، فرط أنسولين الدم، فرط إرواء أنسجة معينة، فرط اللزوجة، وسوء عمل الصفائح (زيادة التراص)، وسوء الوظيفة البطانية وتفعيل العديد من عوامل النمو المختلفة.

## الاختلالات الوعائية الصغيرة

الاعتلال الكلوي، يعتبر اعتلال الكلية السكري أكثر أسباب ESRD شيوعاً في البلدان المتطورة (30% من الحالات تقريباً). إن حوالي 20-30%

ما يكون مسئولاً عن المستويات المنخفضة للفلوكونز والحلوية مقارنة مع تلك المشاهدة في متلازمة فرط الحلوية غير الكيتونية hyperosmolar nonketotic syndrome (HNKS) (الجدول 68-9). قد لا يكون DKA واضحاً دوماً عند مراجعة المريض لأن الأعراض والعلامات الباكرا تكون خادعة. وتشمل الأعراض كلاً من الفثيان والإقياء والعطش والسهاف (العطش الشديد) وتعدد البيلات والألم البطني والضعف والتعب والقمة. أما العلامات فتشمل تسرع القلب، هبوط التوتر الانتصابي، احتقان جلدي خفيف، جلد دافئ أو جاف (وكذلك الأغشية المخاطية)، فرط التنفس أو تنفس كوسماول Kussmaul. هبوط الحرارة أو حرارة طبيعية، الكيتون في هواء التنفس، فقدان الوزن، تبدل الحالة العقلية أو السبات.

يتضمن التقييم البدني كلاً من الحالة العقلية ووجود منعكس التهوع أو السعال، ونثر الاهتزاز البطني (يتطلب أنبوباً أنفياً معدياً) والنتاج البولي. ومن الهام جداً البحث عن سبب مؤهب (مثل الانتان أو الخمج، الاحتشاء القلبي MI، الحمل، الحادث الوعائي الدماغية، المرض، عامل نفسي)، وذلك من أجل معالجة السبب المؤهب وتسهيل عملية حل DKA. ويجب أن تتضمن الاستقصاءات الأساسية مستوى غلوكونز الدم، الأستيتون في البلاسما، وشوارد المصل. ونمط شعوم الدم، ومستوى الأميلاز والليباز في المصل، وتعداد الدم الكامل مع الصيغة، وقياس غازات الدم الشريانية، وزرعات الدم، والزرع من خراج أو مكان مصاب بالانتان، ومستوى الفلوكونز والأستيتونات في البول، وفحص بول مجهري مع زرع، وصورة صدر بسيطة، وصورة بطن بسيطة (مع الألم البطني)، وتخطيط قلب كهربائي، وأنزيمات قلبية (إذا كان مناسباً)، وبزل قطني (إذا كان مناسباً)، وحلوية المصل، وفجوة الشوارد\*.

إن الأمر الأكثر أهمية في معالجة DKA هو استعادة الحجم الطبيعي للبلاسما الجائلة في الدوران. مع المحافظة على النتاج القلبي ووظيفة الكلية، يؤدي إعطاء السوائل الوريدية إلى خفض مستوى الفلوكونز في الدم عبر تمديد المصل وتحريض فقدان الفلوكونز بولياً، ويخفض حلوية المصل والكيونات، كما يحسن من الاستخدام المحيطي للكيونات والفلوكونز. ويؤدي إعطاء الأنسولين إلى تسهيل القنص المحيطي للكيونات والفلوكونز، وبالتالي ينقص فقدان الفلوكونز بولياً. مما يؤدي إلى تثبيت واضح لإنتاج الفلوكونز كبدياً، يجب تصحيح اضطرابات الشوارد (الجدول 68-10) بشكل متزامن مع تعويض السوائل والأنسولين ومعالجة السبب المؤهب. وخلال سير المعالجة، يجب إجراء عدة مراقبات منتظمة للعديد من المشعرات كما يلي:

1. كل ساعة: العلامات الحيوية، الحالة العقلية، الوارد والصادر من السوائل، غلوكونز البلاسما، غازات الدم الشريانية، تخطيط القلب الكهربائي، الحرارة.
2. كل 1-2 ساعة: شوارد المصل (الصوديوم والبوتاسيوم والكلور والبيكربونات)، تخطيط القلب الكهربائي حتى يصبح ثابتاً.
3. كل 6 ساعات: فوسفور المصل، مغنيزيوم، كالسيوم، البولة الدموية، الكرياتينين.

ومع تصحيح الاضطرابات الاستقلابية، يمكن إنقاص تكرار الحاجة لقياسهم بشكل مناسب.

\* يتم حساب فجوة حلوية المصل كمايلي:  $2[Na^+ (mEq/L)] + 2[K^+ (mEq/L)] + \text{glucose (mg/dL)} / 18 + \text{BUN (mg/dL)} / 2.8$   
 $Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$



الجدول 68-10: الخطوط الرئيسية في علاج الحمض الكيتوني السكري

معالجة تسريب الأنسولين

1. ابدأ بحقنة 10 وحدات من الأنسولين النظامي وريدياً، يتلوها فوراً تسريب مستمر للأنسولين بمعدل 0.1 وحدة/كغ/ساعة (إذا كان الوزن معروفاً)، أو 6 وحدات /ساعة.
2. إذا لم ينخفض تركيز الغلوكوز بحوالي 10% في الساعة الثانية وكان تصحيح التجفاف مناسباً، قم بمضاعفة معدل تسريب الأنسولين كل ساعتين، تأكد من عدم وجود سبب تقني لضعف تأثير الأنسولين.
3. عادة ما يعود تركيز الغلوكوز إلى قرب الطبيعي قبل زوال الحمض ويستخدم سيروم سكري 5% كسائل إعاضة لدعم مستويات الغلوكوز أثناء استمرار معالجة الحمض بالأنسولين الوريدي.

إعطاء السوائل

1. نمط السوائل

- أ. إذا كان صوديوم المصل 135-145 ميلي مكافئ/ل وكان المريض مصاباً بهبوط توتر انتصابي، أعط السيروم الملحي الطبيعي (NS).
- ب. إذا كان صوديوم المصل 135-145 ميلي مكافئ/ل دون وجود هبوط توتر انتصابي، أعط NS½.
- ج. إذا كان صوديوم المصل أقل من 135 ميلي مكافئ/ل، أعط السيروم الملحي الطبيعي (NS) (بغض النظر عن الانتصاب).
- د. إذا كان صوديوم المصل أعلى من 145 ميلي مكافئ/ل، أعط NS½ (بغض النظر عن الانتصاب).

3. معدل الإعطاء

- أ. المعدل البدئي: مفتوح جداً، أعط لتر/ساعة خلال 1-2 ساعة الأولى، أنقص معدل الإعطاء بنسبة 250-500 مل/ساعة مع غياب تبدلات الانتصاب.
- ب. إذا كان المريض بحالة صدمة، استخدم موسعات البلاسما (الألبومين) وخذ الدوبامين بعين الاعتبار. يجب استبعاد الاحتشاء القلبي والانتان.
- ج. إذا تحسنت حالة الحجم بعد 2-4 ساعات، قم بالتحويل من NS إلى NS½ لمنع فرط صوديوم الدم. قم بمراقبة الصوديوم بدقة.
- د. تحول إلى استخدام المحلول الحاوي على الديكستروز 5% عندما يكون غلوكوز البلاسما أقل من 250 ملغ/دل.

تعويض البوتاسيوم

يجب تعويض البوتاسيوم بالاعتماد على قياسات مستواه في المصل كل ساعتين، مع تحديد الجرعة حسب التالي:

| مستوى البوتاسيوم (ميلي مكافئ/ل) | جرعة التعويض بكلور البوتاسيوم (ميلي مكافئ/سا) |
|---------------------------------|---|
| >3.5                            | 10  |
| 3.6-4.0                         | 7.5   |
| 4.1-5.0                         | 5.0   |
| <5.1                            | 0   |

يمكن للتبدلات في تخطيط القلب الكهربائي أن تؤمن دليلاً أكثر سرعة للحاجة من البوتاسيوم مقارنة بقياس مستواه المصلي.

بالبليكاربونات

تتطلب حذراً مفرطاً ولا تعتمد إلا إذا:

1. كان pH > 7.0 والمريض في حالة صدمة معندة بعد تعويض السوائل الكافية.
  2. حدوث اضطرابات نظم قلبية مميزة.
- يتم تأمين البليكاربونات حسب التالي:

1. لا تعطى أبداً بشكل حقن وريدية مباشرة لأنها قد تسبب هبوط بوتاسيوم الدم.
2. في حالة pH بين 6.9-7.0، قم بحل 44 ميلي مكافئ من بيكاربونات الصوديوم ضمن لتر من محلول الديكستروز 5% المحلول الملحي 0.45%، وتسريبه بمعدل لتر/ساعة.
3. في حالة pH أقل من 6.9، قم بحل 88 ميلي مكافئ من بيكاربونات الصوديوم ضمن لتر من محلول الديكستروز 5% المحلول الملحي 0.45%، وتسريبه بمعدل لتر/ساعة.

استئناف المعالجة بالأنسولين تحت الجلد SQ

عندما يصبح المرضى قادرين على شرب وتناول الأطعمة دون صعوبة، تحول من التسريب الوريدي المستمر للأنسولين إلى SQ (يفضل عند القطر أو الغداء). ابدأ بإعطاء الأنسولين SQ بـ 2/1 - 3/2 جرعة المحافظة، قبل الوجبة بثلاثين دقيقة. قم بإيقاف تسريب الأنسولين وريدياً بعد الوجبة بـ 30-60 دقيقة. اتبع خطة إعطاء الأنسولين 3-4مرات يومياً. إذا لم يكن المريض موضوعاً سابقاً على الأنسولين، قم بحساب الجرعة التقريبية حسب متطلبات الـ 24 ساعة السابقة.

كبي glomerulosclerosis. وفي النتيجة، يعود GFR إلى طبيعته. مع حدوث زيادة مرافقة في الضغط داخل الكبد وظهور بيلة الألبومين الصفري (20 - 200 مكغ/د. 30-300 ملغ/24 ساعة) بعد 10-15 سنة من تشخيص الداء السكري (موجودة عند 30% من المرضى متوسطي العمر المصابين بالـ T1DM أو T2DM). هذا الاعتلال الكلوي السكري قبيل السريري أو الابتدائي يتلو انخفاض في GFR مع زيادة معدل إخراج الألبومين.

تعتبر بيلة الألبومين الصفري عامل خطورة للأفات القلبية الوعائية ومرتبط مع زيادة 10-20 ضعف في تطور اعتلال الكلية السكري. إن السيطرة المحكمة على غلوكوز الدم وضغط الدم (باستخدام مثبطات

من مرضى T1DM وT2DM يصابون باعتلال كلية سكري، وتزداد نسبة الحدوث مع زيادة أمد الإصابة بالداء السكري) ويتطور لدى عدد أقل من مرضى T2DM نحو ESRD. مقارنة مع مرضى T1DM (20% مقابل 75% بالترتيب، بعد 20 سنة). وهناك مجموعات عرقية ودينية تتميز بمعدلات إصابة أعلى باعتلال الكلية السكري الشديد (الأمريكيين الأصليين، الأمريكيين المكسيكيين، الأمريكيين الأفريقيين). في البدء، يحدث زيادة في معدل الرشح الكبي (GFR) وجريان الدم الكلوي لدى جميع المرضى، ولا يترافق مع أية تبدلات نسيجية. تتطور هذه الحالة إلى ضخامة كلية، ضخامة كلوية، تمدد المزيغ الميزانشيمي، تسمك الغشاء القاعدي الكبي، مما يؤدي إلى تصلب

اللطخة (اعتلال اللطخة maculopathy)، وهي حالة مهددة للبصر تحتاج تدخلاً عاجلاً.

يؤدي الانسداد الوريدي الشبكي إلى حدوث عرى وريدية وخرزات وإعادة تضاعف. وتتجم الشذوذات الوعائية الصغرى داخل الشبكية (والتي هي شعريات متوسعة شاذة ضمن الشبكية) عن انسداد شعري منتشر. وتؤدي الاحتشاءات المجهرية الشبكية السطحية إلى حدوث تنخر ناقص الأكسجة في ألياف العصب الشبكي وتظهر بشكل بقع بيضاء تشبه القطن الطبي ذات حواف غير منتظمة. وهذه التبدلات تميز التحول السيئ لاعتلال الشبكية نحو المرحلة قبل التكاثريّة. وتؤدي حالة نقص الأكسجة ونقص التروية التي تعكسها هذه التبدلات إلى تحرير العديد من عوامل النمو الوعائية، التي تؤدي إلى تطور أوعية جديدة (إعادة بناء أوعية جديدة neovascularization) على الشبكية أو القرص البصري أو القرنية (التهاب القرنية المحمر rubeosis iridis). وتعتبر مثبطات البروتين كيناز-c (والتي تكبح إنتاج عوامل النمو البطانية الوعائية) مفيدة بشكل فعال. تسمى هذه المرحلة اعتلال الشبكية التكاثري proliferative، وتتميز أيضاً بالتدب. تكون الأوعية الجديدة هشة جداً وتمتد عبر الفشاء المحدد الداخلي، حيث تتوضع بين الشبكية والخلط الزجاجي vitreous، أو تلتصق مع الخلط الزجاجي وتمتد داخله. يؤدي النزف ضمن المسافة حول الشبكية (تحت نظير الزجاجي subhyaloid) إلى نزف بشكل القارب. يمكن للنزف المفاجئ من أوعية جديدة ضمن الخلط الزجاجي أن يؤدي إلى حدوث فقدان مفاجئ للبصر. كما أن تشكيل أوعية جديدة والتليف في زاوية الحجرة الأمامية يمنع النزح الطبيعي للماء العيني ويؤدي إلى حدوث زرق جديد الأوعية ncovascular glaucoma، ويحدث عين مؤلمة عمياء. يؤدي انكماش وتراجع الخلط الزجاجي عن الشبكية (والذي يحدث مع تقدم العمر) أحياناً إلى حدوث نزف من التشكلات الوعائية الجديدة، والشد على الشبكية من النسيج الليفي المرافق. ويمكن أن يؤدي التكاثر الإضافي للنسيج الليفي إلى شد على الالتصاقات الشبكية مع فقدان للبصر، وغالباً ما يتوضع بإصابة اللطخة.

يحدث التطور الباكر للساد الشيخي senile cataracts لدى مرضى الداء السكري. وتتطور بقع تشبه الثلج المتساقط على العدسة لدى مرضى أصغر سناً، خاصة خلال فترات السيطرة الضعيفة على سكر الدم. ويستطع التحويل إلى طبيب عينية بغية تطبيق معالجة عاجلة بلازرا الأرغون لدى مرضى اعتلال الشبكية قبل التكاثري. ويمكن لهذه المعالجة أن تقذف البصر. ويمكن إجراء قطع زجاجي Vitrectomy لدى المرضى المصابين بنزف زجاجي شديد طويل الأمد غير متراجع أو عندما تؤدي اتصالات شبكية مشدودة جديدة إلى التأثير على اللطخة أو ترافق مع انفصال شبكية retinal tear.

يجب إجراء فحص سنوي مفصل لقعر العين من قبل طبيب عينية لدى جميع مرضى الداء السكري. يبدأ بعد 5 سنوات من تشخيص T1DM لدى المرضى. إن تحسين السيطرة على سكر الدم يمكن أن تزيد من سوء اعتلال الشبكية بشكل مؤقت، قبل أن تحسنه في النهاية ولفترة طويلة.

**الاعتلال العصبي.** تزداد نسبة إصابة الجهاز العصبي عند المرضى السكريين مع تزايد مدة المرض وتتأثر بدرجة السيطرة على سكر الدم (تحدث لدى ما يقارب 70% من المرضى السكريين). ويمكن أن تصيب أي جزء من الجهاز العصبي المحيطي أو الذاتي. ويعتبر الاعتلال العصبي المحيطي العديد أكثرها شيوعاً. تعكس هذه الإصابة عادة

الأنزيم القالب للأنجيوتانسين II [ ACEIs ] و/أو حاصرات مستقبل الأنجيوتانسين II [ ARBs ]، أو استخدام ACEIs و/أو ARBs لدى مرضى بيلة الألبومين الصفري غير المصابين بارتفاع ضغط، يمكن أن تؤدي إلى منع أو حتى عكس التطور نحو القصور الكلوي. كما يمكن الأخذ بعين الاعتبار كلاً من حاصرات بيتا ومعاكسات آتية الكالسيوم (nondihydropyridine)، التي تعتبر فعالة أيضاً في إنقاص نسبة حدوث الآفات القلبية الوعائية.

عادة تظهر بيلة الألبومين الكبرى (< 200 مكغ/د. < 300 ملغ/24 ساعة، إيجابية بعمق) بعد حوالي 15 سنة من بدء الداء السكري. وتعتبر السيطرة المستمرة الجيدة على ضغط الدم ضرورية، وقد تفيد بعض الحميات محددة البروتين (0.6-0.8 غ/كغ/يوم) أيضاً. لكن لا يبدو أن السيطرة المحكمة على غلوكوز الدم تمنع التطور المعند للاعتلال الكلوي السكري الواضح نحو ESRD. لكن قد يكون بالإمكان إبطاء معدل انخفاض GFR، وليس إيقافه، عبر السيطرة على ضغط الدم وغلوكوز الدم مع تحديد الوارد من البروتين. ويعتبر قياس مستوى الكرياتينين في المصل مشعراً غير دقيق لتحديد درجة إصابة GFR. فخلال 5 سنوات من ظهور بيلة الألبومين الكبرى، سوف ينخفض GFR بمعدل 50% لدى 50% من المرضى، وخلال السنوات 3-4 التالية، يصاب نصف هؤلاء المرضى بال-ESRD. يتم البدء بالتحال (دموي أو بريواني) أو زراعة الكلية عندما يصبح GFR أقل من 15 مل/د (كرياتينين المصل أكثر أو يساوي 10 ملغ/دل) (راجع الفصل 27).

يجب إجراء برامج المسح بحثاً عن البيلة البروتين سنوياً لدى جميع المرضى، بدءاً من وقت تشخيص T2DM وبعد 5 سنوات من تشخيص T1DM، وأبسط طريقة للمسح بحثاً عن بيلة الألبومين الصفري هي قياس نسبة البروتين (الألبومين) إلى الكرياتينين في عينة عشوائية من البول. هذا القياس يرتبط بشكل دقيق مع قياسات بروتين بول 24 ساعة.

**اعتلال الشبكية.** يرتبط وجود وشدة اعتلال الشبكية السكري مع العمر عند التشخيص ومدة الإصابة بالداء السكري. حيث أن 100% من مرضى T1DM و 60-80% من مرضى T2DM يصابون بها خلال 20 سنة. وتعتبر السبب الأكثر شيوعاً للعمى بين عمر 20-74 سنة في البلدان المتطورة. كما أن حوالي 25% من مرضى T2DM توجد لديهم دلائل على اعتلال الشبكية عند وضع تشخيص الداء السكري. وتترايد نسبة حدوث هذا الاختلاط عند الأمريكيين من أصل مكسيكي ومن أصل أفريقي.

يعتبر اعتلال الشبكية السكري حالة متطورة ذات شدة متزايدة. تتسارع مع سوء ضبط سكر الدم. وتتألف حالة اعتلال الشبكية غير التكاثري nonproliferative أو ذو الخلفية من زيادة نفوذية الشعريات وتوسع الوريدات ووجود أمهات دم مجهرية (توسعات بؤرية كيسيّة مفزلية الشكل في جدران الأوعية تنتج عن فقدان النسيج الداعم حول الخلايا وإغلاق الشعريات الشبكية بنقص التروية). في هذه المرحلة، تظهر نزوف عميقة في الشبكية كنقط، في حين أن نزوف طبقة الليف العصبي الأكثر سطحية تكون خطية أو تشبه أسنة اللهب أو اللطخات. يؤدي تسرب البلازما عبر جدران الأوعية النفوذة وناقصة التروية إلى تشكيل نتحات قاسية حيث يمتص الماء تاركاً توضع صفراء من البروتينات والشحوم. قد تكون هذه التوضع موجودة في أية مرحلة من اعتلال الشبكية السكري. وتعكس تجمعات النتحات القاسية ضمن نمط دائري (circinates) وجود وذمة شبكية تدفع هذه النتحات نحو المحيط. وعندما تحيط هذه النتحات باللطخة، تؤدي إلى تأكيد وذمة

التدريجي من وضعية الاستلقاء إلى الوقوف، واستخدام الجوارب الداعمة. وقد يفيد استعمال الفلدروكورتيزون أحياناً. يمكن لاضطرابات النظم القلبي أن تسبب الإغماء والتوقف القلبي التنفسي. وتظهر إصابة المثانة باحتباس أو عدم استمساك البول. ولدى الرجال، تكون سوء وظيفة الانتصاب متعددة العوامل وقد تكون أيضاً مرتبطة بالقصور الوعائي أو التسرب الوريدي. يعتبر التهيج الجنسي هي المشكلة الرئيسية في سوء الوظيفة الجنسية لدى النسوة المصابات بالسكري.

### القدم السكرية:

تعتبر العناية بالقدم لدى مرضى الداء السكري مسألة هامة جداً، لمنع تشكل قرحات القدم والبتير. وتتضمن عوامل الخطورة كلاً من اعتلال الأعصاب القاصية العديد المتناظر، القصور الشرياني المحيطي، مناطق زيادة الضغط، تحدد حركة المفصل والشوّهات العظمية، البدانة، فرط سكر الدم المزمن. ويشمل تثقيف المرضى حول العناية بالقدم النصح بفحص القدم يومياً، وارتداء الأحذية المناسبة، وتجنب وقص الأظافر، واستشارة خبير بالأقدام عند الضرورة. إن الكشف والعلاج الباكر للبثرات والقرحات والرض والتهاب الهلل يمكن أن يمنع تطورها إلى التهاب عظم ونقي وبترها. وتتضمن معالجة القرحة إجراء التضخيم والصادات وعوامل تحريض النمو وإنقاص الوزن المحمول (رفع الطرف، العكازات) وتحسين التروية الشريانية (جراحياً و/أو دوائياً).

### الاختلالات الوعائية الكبيرة:

تشمل الآفات القلبية الوعائية والدماغية الوعائية كلاً من ارتفاع الضغط الشرياني، ونقص التروية والاحتشاء القلبي، ونوب نقص التروية الدماغية العابر والصدمة، والداء الوعائي المحيطي. إن حوالي 70-80٪ من مرضى الداء السكري يموتون بسبب حادث وعائي كبير. إن خطورة مثل هذا الحادث (<20٪ خلال 7 سنوات) لدى المرضى السكريين تكون مساوية للخطورة لدى الأشخاص غير السكريين المصابين بأفة قلبية وعائية مثبتة (مثلاً بعد الاحتشاء القلبي)، وتكون إمرضية تشكل التصلب العصيدي atherosclerosis (والذي أصبح يعرف بشكل متزايد على أنه داء التهابي) والخثار الوعائي vascular thrombosis لدى المرضى السكريين مشابهة لتلك الموجودة لدى الأشخاص غير السكريين، مع تسارع واضح جداً لدى السكريين. تؤدي السيطرة المحكمة على الغلوكوز (بما فيها الفترة بعد الاحتشاء) إلى تحسن واضح في الآفة القلبية الوعائية. وتملك النسوة المصابات بالداء السكري نفس أنماط الخطورة لدى الرجال في جميع الأعمار. ويعتبر كل من ارتفاع الضغط الشرياني (50٪ من مرضى T2DM) واضطراب شعوم الدم (40٪ من مرضى T1DM عند التشخيص) والبدانة وفرط سكر الدم والتدخين عوامل خطورة رئيسية.

لدى الأشخاص المصابين بالسكري، تكون الخطورة بسبب ارتفاع الضغط أكبر من الخطورة بسبب فرط سكر الدم. يجب تطبيق معالجة هجومية لارتفاع الضغط تؤدي إلى خفضه حتى 80/130 ملمز. ويفضل البدء بمثبطات ACE أو ARB، بفرض حماية الكلية بشكل فعال. ويمكن استخدام جميع الأصناف الدوائية الخافضة للضغط الأخرى، بما فيها حاصرات بيتا الانتقائية، والتي يمكن أن تستخدم أيضاً في منع التطور الثانوي نحو الاحتشاء القلبي. يمكن لحاصرات بيتا أن تزيد من شدة نقص سكر الدم عبر تثبيط حل الغليكوجين وتركيب الغلوكوز. وقد تخفي الأعراض والعلامات المنذرة لنقص سكر الدم عبر تخفيف الاستجابة الأدرينرجية لنقص سكر الدم. لكن هذه التأثيرات

اعتلال أعصاب متعددة حسية بشكل أساسي (مع أو بدون إصابة حركية) قاصية متناظرة ثنائية الجانب، مع حدوث ما يسمى بتوزع القفاز والجورب glove & stocking. ويتطور هنا الألم والتخميل وفرط الحساسية وتشوش الحس إلى فقدان حسي كامل. تؤدي هذه الحالة (بالاشتراك مع فقدان الحس العميق) إلى مشية شاذة، مع تكرار الرضوض والكسور التي تصيب عظام الكاحل، مؤدية أحياناً إلى تطور ما يسمى مفاصل شاركو Charcot. تؤدي هذه التبدلات إلى تطبيق ضغط غير طبيعية على القدم، والتي تؤدي (مع ضمور الأنسجة الرخوة المرتبط بالقصور الشرياني المحيطي) إلى تشكل قرحات القدم والتي يمكن بدورها أن تتطور نحو التهاب العظم والنقي osteomyelitis وللوات. يعتبر من الضروري جداً إجراء فحص عصبي نظامي مفصل لدى جميع المرضى. من أجل استبعاد فقدان الباكر للمس الخفيف (باستخدام خيط 5.07 مكغ أحادي النسيلة) والمنعكسات وحس الاهتزاز. من الصعب جداً معالجة الاعتلالات العصبية المؤلمة، ورغم أنها تحدد نفسها بنفسها. إلا أنها قد تستمر لسنوات. ويجب أن تكون السيطرة الجيدة على سكر الدم هدفاً أساسياً. يمكن بدء التسكين بالأسبرين والأسيتامينوفين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية قبل وصف الكودئين والأدوية المسببة للإدمان مثل البنثازوسين أو المركبات. كما أن مضادات الاختلاج (مثل الفينيتوين والكاربامازين والغابابنتين) ومضاد الاكتئاب (الأميتريبتيلين) يمكن أن تؤمن تخفيفاً معتدلاً. قد يستجيب الألم الحارق لتطبيق مرهم كابسيسين موضعياً. إن استخدام الجلد البلاستيكي (شرايط Opsite) والتخريض العصبي عبر الجلد والحصار العصبي قد تكون مفيدة في الألم المزمن أحياناً.

تتظاهر اعتلالات الأعصاب الوحيدة عادة بشكل حاد، وقد تصيب أي عصب في الجسم، وعادة ما تحدد نفسها بنفسها. وتكون الأعصاب القحفية المصابة بهذه الحالة هي (بدءاً من الأكثر شيوعاً) هي الثالث، السادس، الرابع. تشكل الاعتلالات الجذرية radiculopathies متلازمات حسية مؤلمة تصيب واحد أو أكثر من الأعصاب الشوكية (عادة في الصدر أو البطن) وتحدد نفسها بنفسها. يؤدي الضمور العصبي السكري diabetic amyotrophy إلى حدوث ضمور عضلي وضعف غالباً ما يصيب عضلات الفخذ الأمامية والمثلث الحوضي، وقد تحدد نفسها بنفسها أيضاً، وتزول بعد عدة شهور.

توجد معالجات حديثة فعالة للاعتلال العصبي المحيطي السكري تتضمن مثبطات الدوز ريدوكتاز (تثبط الفعالية الزائدة لسبيل البوليلول)، والأمينو غوانيدين (تثبط تشكيل AGEs)، وحمض غاما لينوليك (التعويض مطلوب بسبب ضعف الإنتاج)، ومضادات الأكسدة (حمض ألفا ليبويك)، وموسعات الأوعية وعامل النمو العصبي البشري المعاوز.

هناك العديد من تظاهرات الاعتلال العصبي الذاتي الذي يصيب الجهاز الودي و/أو نظير الودي. وأكثر هذه التظاهرات شيوعاً هي التي تصيب السبيل الهضمي، وتؤدي إلى اضطراب حركية المعدة (30-50٪) وخزل معدي مع تأخر الإفراغ، وإمساك، وإسهال (عادة ليلي). كثيراً ما يؤدي اضطراب حركية المعدة gastric dysmotility إلى فرط في سكر الدم وقد يكون هو نفسه ناجماً عن فرط سكر الدم، حتى لدى الأشخاص غير السكريين. يجب كسر هذه الحلقة عن طريق معالجة فرط سكر الدم و/أو اضطراب الحركة. قد يستجيب الخزل المعوي gastroparesis للمعالجة بالميتوكلوبراميد أو الإريترومايسين (في فرط النمو الجرثومي). يمكن أن يستجيب الإسهال إلى اللوبيراميد أو الديفينوكسيلات والأترابين. يمكن علاج هبوط التوتر الانتصابي بالانتباه إلى عوامل ميكانيكية مثل رفع رأس السرير والنهوض

بعد استخدام المعالجة الدوائية (خصوصاً الميتفورمين). ويتم حالياً أيضاً استقصاء المعالجة الدوائية الهادفة إلى إنقاص المقاومة للأنسولين وتحسين وظيفة الخلية بيتا، والتي تتضمن استخدام خافضات السكر الفموية المتوافرة حالياً.

لقد تم سابقاً مناقشة الوقاية الثانوية من تطور حدوث اختلاطات الداء السكري، والوقاية الثالثة من تطور الاختلاطات الحادة إلى آفة نهائية المرحلة.

الجانبية الفعالة لحاصرات بيتا لدى مرضى الداء السكري لم تشاهد بشكل ثابت ودائم في الممارسة السريرية. ويحتاج معظم مرضى ارتفاع الضغط إلى معالجة خافضة للضغط مشتركة تستخدم (بشكل وسطي) ثلاث عناصر مختلفة.

تكون الحالة قبيل التخثر للدم لدى مرضى الداء السكري ناجمة عن فرط حساسية الصفائح لخواص التراص التي يحدثها الترومبوكسان (الذي يتركب بشكل زائد) بالإضافة إلى اضطراب انحلال الفيبرين (راجع المتلازمة الاستقلابية سابقاً). ويستطب استخدام الأسبرين منخفض الجرعة (81-162 ملغ/يوم) كوقاية أولية لدى مرضى الداء السكري الذين يكونون ذوي خطورة عالية للإصابة بآفة قلبية وعائية، بالإضافة إلى وقاية ثانوية لدى المرضى الذين لديهم دلائل واضحة على وجود آفة تصيب وعاء كبير. كما أن إيقاف التدخين وتبوير البدانة واضطراب شحوم الدم وارتفاع الضغط وقرط سكر الدم، مع بدء رياضة آمنة، كل ذلك ينقص من خطورة وشدة الداء الوعائي الكبير. إن تعديل نمط الحياة هو التداخل العلاجي الوحيد الأكثر أهمية في تعديل المقاومة للأنسولين والسيطرة على غلوكوز الدم وبالتالي السيطرة على الخطورة القلبية الوعائية. وتعتبر السيطرة على سكر الدم عاملاً أكثر أهمية في آفات الأوعية المجهرية مقارنة مع آفات الأوعية الكبيرة.

## الشفاء والوقاية من الداء السكري

إن مفاهيم الوقاية والشفاء والمعالجة في الداء السكري كلها جزء من سلسلة متصلة دون حدود مطلقة. ويعتمد تأثير كل تداخل على النقطة الزمنية التي أجرى فيها العمل.

يعتبر الشفاء من الداء السكري أمراً ممكناً في ظروف خاصة عبر تعويض الأنسولين، خاصة في T1DM. أما في T2DM، تؤدي السببية متعددة العوامل إلى منع حدوث شفاء بسيط عبر تعويض الأنسولين. قد يتم تعويض الأنسولين من مصدر خارجي (حقن، مضخة أنسولين، عروة مفتوحة أو مغلقة [معتكبة صناعية]) أو من مصدر داخلي (زراعة المعتكبة أو جزر لانغرهانس أو خلايا بيتا) أو من معالجة مورثة بالأنسولين.

تشكل الوقاية البدئية من الداء السكري الهدف المقدس لأبحاث الداء السكري. ورغم أنها ما تزال محدودة، إلا أن تحسين القدرة على التنبؤ بحدوث الداء السكري من النمط 1 و2 لدى زمر معينة منتقاة عالية الخطورة أدى إلى تطوير العديد من التجارب السريرية المنفصلة والعالمية لدراسة دور إعطاء معالجات معينة للأشخاص اللاعرضيين عاليي الخطورة في منع ظهور كلا النمطين من السكري لديهم. عند الأشخاص عاليي الخطورة للإصابة بالT1DM، تشمل عملية منع أو تبديل الحدثة المناعية الذاتية على تجنب البروتينات البقرية السليمة واستخدام النيكوتين أميد، والمتواسطات المناعية، وإعطاء الأنسولين وريدياً وقمويًا. وحتى الوقت الحاضر لم تثبت أي من هذه المقاربات نجاحاً. لقد ركزت الوقاية من T2DM لدى الأشخاص عاليي الخطورة (قبيل السكري، قبيل GDM، PCOS [الجدول 68-1]) على تعديلات نمط الحياة، من أجل زيادة الرياضة وتحسين التغذية الصحية والسيطرة على الوزن. وقد أثبتت هذه المقاربة نجاحاً كبيراً في إنقاص نسبة حدوث T2DM بأكثر من 58% مقارنة مع إنقاص يحوالى 31%

افق مسـ تقبلية

- التحسينات في مجال النزق، حيار مصدر الأنسولين الخلوي،
- المعالجة المتأخية الفعالة غير السامة المعاكسة للرفض، مظاهر
- تنسية.
- حيار تطبيق الأنسولين وتحسس غلوتوكوز الدم ذو العروة المفتوحة
- المقابل للنزق، مشكلة صمعية.
- حساسات الغلوكوز المستمرة غير الحارحة.
- صيغ جديدة لمائلات الأنسولين وطرق مبتكرة لتسليمها، بما
- فيها الاستشاق، والأقراص الصموية، والبخاخ الفموي
- تحسينات برامج المسح لكشف الأشخاص ذوي الخطورة العالية
- للإصابة بالداء السكري (بما فيها المؤاميل المؤثرة) وخطط
- علاجية فعالة للوقاية، بما فيها لقاحات وبهتيدات مبتكرة.
- معالجات مبتكرة تستهدف إجراء استقلابية مضبوطة أو ممتدة
- (المبتدأ الشبيه بالغلوكاكون، وعديد البهتيدات الموجة
- للأنسولين العتس على الغلوكوز) وحفظ علاجية نوعية للوقاية
- من اختلاطات الداء السكري وعلاجها

## نقص سكر الدم

## تعاريف:

بعد استنزاف مخازن الفليكوجين. لدى المرضى المصابين بالـ T1DM لأكثر من 3-5 سنوات، تنزل استجابة الغلوكاكون. يشكل الأدرينالين أيضاً جزءاً من الاستجابة الهرمونية السريعة في التنظيم العكسي في نقص سكر الدم ويلعب دوراً رئيسياً عندما يحل محل زوال استجابة الغلوكاكون لدى مرضى T1DM. كذلك يزول تأثير الأدرينالين في الاستجابة لنقص سكر الدم بعد 10-15 سنة من التشخيص لدى حوالي 25% من مرضى الداء السكري. يقوم الأدرينالين بتثبيط إفراز الأنسولين. وبالتالي يثبط قنص الغلوكوز من العضلات. ويقوم بتحريض حل الفليكوجين وحل الشحوم، وتقوم الزيادة الناتجة في الحموض الدسمة الحرة FFAs بدور محرض في تركيب الغلوكوز كديداً. تتميز الاستجابة المتأخرة لنقص سكر الدم بهرمون النمو والكورتيزول (2 - 3 ساعات)، حيث يقومان بتعزيز تأثير الغلوكاكون ويعاكسان تأثير الأنسولين عبر تسريع تركيب الغلوكوز الكبدي وتثبيط استخدام الغلوكوز عضلياً وتحريض حل الشحوم وتشكيل الكيتون وحل البروتينات. وفي حالة نقص سكر الدم طويل الأمد، يستجيب الكبد بعد ذاته عبر تنظيم ذاتي مؤدياً إلى زيادة في إنتاج الغلوكوز.

## أعراض وعلامات نقص سكر الدم

تظهر أعراض وعلامات مختلفة لنقص سكر الدم خلال عتبات مختلفة لمستوى غلوكوز الدم، وذلك استجابة لآليات مختلفة. ويمكن تقسيم ذلك إلى عصبية المنشأ neurogenic (زيادة فعالية الجهاز العصبي الذاتي)، وأخرى ناشئة عن نقص سكر الجهاز العصبي neuroglycopenic (تثبيط فعالية الجهاز العصبي المركزي) (الجدول 69-1). ويمكن أن تختلف الأعراض والعلامات بين المرضى، لكنها تكون ثابتة لنفس المريض. قد تنشأ حالة تكيف مع نقص سكر الدم بسبب إعادة ترتيب عتبات سكر الدم. قد يعاني مرضى الداء السكري من عدم الانتباه لنقص سكر الدم، وذلك قد يؤدي إلى نتائج خطيرة. إن غياب الأعراض والعلامات المنذرة ينجم عن فقدان المتزايد لاستجابات الغلوكاكون والأدرينالين مع الوقت و/أو تخفيض عتبات سكر الدم بالمعالجة الشديدة و/أو نوب نقص سكر الدم المتكررة، وسوء الوظيفة الذاتية الناجم عن الإصابة السكرية. وعادة ما تكون الاستجابة المتأخرة لكل من الكورتيزول وهرمون النمو متأخرة جداً لمنع نقص سكر الجهاز العصبي.

يعتمد تمييز مستوى غلوكوز الدم الطبيعي على الظروف، وجنس المريض، والعينة المختبرة (شريانية، وريدية، شعرية) ونسبة الدم الكامل إلى البلازما أو المصل. وتعتبر العينة الوريدية هي العينة المختبرة عادة، ويكون مستوى الغلوكوز فيها عادة أكبر بحوالي 15% من مستواه في الدم الكامل. عادة ما يستخدم مرضى الداء السكري الدم الشعري الكامل في المراقبة اليومية الذاتية لسكر الدم. وهناك بعض الأجهزة الجديدة الحساسة لسكر الدم تستخدم السائل الخلالي كمينه. إن

يستخدم غمس سكر الدم hypoglycemia بأنه قياس تركيز للغلوكوز في الدم من قبل المريض. يتم الحفاظ على غلوكوز البلازما ضمن أسس ضمن مجال ضيق بين 72-144 ملغ/دل (4 - 8 ممول/ل) بتأثير عدة عوامل هرمونية وعصبية. ويمكن أن يؤدي فشل أي من هذه الآليات المنظمة للغلوكوز الدم إلى حدوث نقص سكر الدم. إن نقص سكر الدم الهام سريرياً نادر الحدوث ويقوم على إظهار ثلاثية ويبل whipple triad. وهي أعراض وعلامات نقص سكر الدم، مع وجود تركيز منخفض للغلوكوز في البلازما ( $> 45$  ملغ/دل)، والتي تنزل فور استعادة المستوى الطبيعي للغلوكوز في البلازما. إن وجود قيم منخفضة للغلوكوز المصل دون أعراض وعلامات أو العكس لا يشير إلى نقص سكر دم سريري.

## فيزيولوجية حركات الغلوكوز

إن القيمة الطبيعية لمستويات الغلوكوز في البلازما في حالة الصيام وقبل تناول الطعام تكون أقل من 10 ملغ/دل (1.0 ممول/ل). بعد تناول الطعام، تحدث زيادة في تركيز الغلوكوز والأنسولين في البلازما، وتتأثر هذه الزيادة بمحتويات الوجبة وحجمها والوقت أثناء اليوم، وتصل إلى القمة بعد ساعة لتعود إلى المستوى الطبيعي بعد 3-4 ساعات. إن مستويات الغلوكوز في المصل بعد ساعتين من الوجبة يجب أن لا تتجاوز 140 ملغ/دل (7.8 ممول/ل)، وتشتمل الحالة ما بعد الطعام على 4-5 ساعات الأولى بعد تناول الوجبة. يعتبر الأنسولين هرموناً مسيطراً. يقوم بتثبيط إنتاج الغلوكوز كديداً، ويحرض خزن الفليكوجين. كما يحرض الاستهلاك خارج الكبدي للغلوكوز. وتبقى حالة بعد الامتناس عاده 4-5 ساعات بعد الوجبة.

تحدث الاستجابة لمستويات غلوكوز الدم المنخفضة (التنظيم المعاكس للغلوكوز counter regulation) على عدة مستويات. حيث يقوم الجهاز العصبي المركزي بعد اكتشافه لمستويات سكر الدم المنخفضة بتحريض الوطاء والنخامى على إفراز هرمون النمو وموجهاً القند الكظرية. تتحرر الكاتيكول أمينات (خاصة الأدرينالين) من اللب الكظري، ويتحرر الكورتيزول من القشر الكظري. ينخفض إفراز الأنسولين ويزداد إنتاج الغلوكاكون كتأثير مباشر لانخفاض تركيز غلوكوز الدم على الجذر العنكبكية وكذلك استجابة للتحريض العصبي المركزي المنشأ، ومن ضمن الهرمونات الأربعة المشتركة في التنظيم المعاكس للغلوكوز (الغلوكاكون، والأدرينالين، هرمون النمو، والكورتيزول). يعتبر الغلوكاكون هو الأكثر أهمية في الاستجابة الحادة لنقص سكر الدم. وهو يؤثر بسرعة في زيادة إنتاج الغلوكوز كديداً عبر حل الفليكوجين glycogenolysis (المصدر الرئيسي للغلوكوز الصيامي) وعبر تركيب غلوكوز جديد gluconeogenesis الذي يصبح أكثر أهمية

## الجدول 69-1: أعراض وعلامات نقص سكر الدم

|                                |
|--------------------------------|
| عصبية المنشأ                   |
| التهرق/ الشحوب                 |
| تسرع القلب وارتفاع الضغط       |
| الخفقان                        |
| الارتعاش/ الرجفان              |
| العصبية/القلق                  |
| الاستثارة                      |
| الوخز/ التميل (الفم والأصابع)  |
| الجوع                          |
| الفتيان/الإقياء..              |
| ناجمة عن نقص سكر الجهاز العصبي |
| الحرارة/الضعف                  |
| الصداع                         |
| التعب/الدوخة                   |
| الإغماء/ الدوار                |
| اضطراب الرؤية                  |
| البلادة العقلية/ الاضطراب      |
| التصرف غير الطبيعي             |
| الغته                          |
| الاختلاجات                     |
| المنبئات                       |

بشكل معاكس للأنسولين. حيث يتم إفراز الغلوكاجون والأدرينالين عند قيمة 68 ملغ/دل. وهرمون النمو عند قيمة 67 ملغ/دل. والكورتيزول عند قيمة 58 ملغ/دل (3.2 ممول/ل). وتكون عتبة سكر الدم المناسبة لظهور أعراض نقص السكر حوالي 54 ملغ/دل (3 ممول/ل). ولاضطراب الإدراك حوالي 47 ملغ/دل (2.6 ممول/ل). تختلف عتبات سكر الدم هذه في الاستجابة لمستوى السيطرة على الغلوكوز، خاصة لدى مرضى الداء السكري. حيث أن الداء السكري غير المنضبط مع فرط سكر دم مستمر يؤدي إلى ارتفاع عتبات الغلوكوز، في حين تشاهد عتبات منخفضة بعد نوبة وحيدة أو متعددة لنقص سكر الدم. ولدى بعض الأشخاص، قد لا تشاهد أعراض هامة لقصور الجهاز العصبي المركزي حتى يصل تركيز غلوكوز البلازما إلى 20 ملغ/دل، لأن هؤلاء الأشخاص يتمتعون بزيادة معاوضة في جريان الدم المخي.

## التصنيف السريري

## لنقص سكر الدم

يحدث نقص سكر الدم بشكل أكثر شيوعاً كتأثير جانبي لمعالجة الداء السكري. ويترافق عادة مع إصابة الاستجابات التنظيمية المعاكسة للأنسولين. يحدث نقص سكر الدم الشديد عند حوالي 25% من مرضى الداء السكري. وكثيراً ما يكون مرافقاً للمرضى الشباب وانخفاض Hb1c. والداء السكري قصير الأمد. أو قبل نوبة نقص سكر دم شديد. ويكون أكثر شيوعاً (<60%) خلال النوم. تزداد نسبة حدوثه مع محاولات الوصول إلى حالة سكر الدم السوي عبر السيطرة المحكمة على تراكيز الغلوكوز. حيث أن 65% من مرضى T1DM في دراسة السيطرة على الداء السكري واختلاطاته، و11% من مرضى T2DM في دراسة الداء السكري العشوائية في المملكة المتحدة، حدث لديهم نوب نقص سكر الدم احتاجت إلى مساعدة من جهة أخرى بإعطاء المعالجة سواءً بالغلوكاجون عضلياً أو تحت الجلد أو إعطاء الغلوكوز وريدياً. تتضمن الأسباب الأخرى لنقص سكر الدم لدى مرضى الداء السكري كلاً من الجرعة الزائدة من الأنسولين أو محرضات إفراز الأنسولين الفموية، تأخر أو غياب الوجبات، الجهد (الفوري و/أو المتأخر لحوالي 24 ساعة) غير المعاوض (دون حريرات داعمة أو خفض في جرعة الأنسولين). يحدث نقص سكر الدم الليلي nocturnal hypoglycemia لدى حوالي 50% من المرضى الذين يتلقون الأنسولين. ويتظاهر بالتهرق الليلي والشخير والأحلام المفعمة بالحياة والنوم العميق. إن الحساسية العظمى للأنسولين عند الساعة 2-3 ليلاً يمكن أن تتزامن مع قمة تأثير الأنسولين الخارجي. وتشمل المعالجة عادة تبديل واحد أو أكثر مما يلي: توقيت إعطاء الأنسولين متوسط التأثير من العشاء إلى وقت النوم، جرعة الأنسولين، نمط الأنسولين (مثلاً glargine)، نمط إعطاء الأنسولين (مضخة أنسولين). وقت الوجبة. تركيب الوجبة. كما يمكن إضافة وجبة سريعة واستخدام حبيبات النشاء غير المطبوخ.

إن المناقشة التالية تلخص الأسباب المختلفة لنقص سكر الدم التي تظهر في الجدول 69-2.

## نقص سكر الدم الصيامي (بعد الامتناع)

تتجم هذه الحالة عن عدم التوازن بين إنتاج الغلوكوز الكبدي (ينخفض) واستهلاك الغلوكوز المحيطي (يزداد).

القيم الطبيعية للغلوكوز في البلازما أثناء الصيام تختلف بين الرجال والنساء، حيث أنها تبلغ عند الرجال 55 ملغ/دل (3.1 ممول/ل) بعد صيام 24 ساعة وتصل إلى 50 ملغ/دل (2.8 ممول/ل) بعد صيام 72 ساعة، في حين أنها عند النساء قبل سن اليأس تصل إلى مستويات منخفضة تبلغ 35 ملغ/دل (1.9 ممول/ل) بعد صيام 24 ساعة دون ظهور أعراض نقص سكر الدم. إن القيم بعد الوجبات تختلف في المعدل الطبيعي (انظر سابقاً). إن الجهد لدى الأشخاص الأصحاء عموماً لا يؤدي إلى انخفاض مستويات سكر الدم، ينشأ التأكيد على نقص سكر الدم كما يبدو من تأثيراته المخربة للدماغ المحتملة. لا يستطيع الجهاز العصبي المركزي تركيب الغلوكوز أو خزن ما يكفي من الفليكوجين لأكثر من دقائق قليلة. ولا يستطيع الدماغ استعمال FFAs كمصدر للطاقة، كما أن الأجسام الكيتونية (التي تنتج فيما بعد) لا تفيد في نقص سكر الدم الحاد. وحيث أن الغلوكوز هو الوقود الاستقلابي المسيطر في الجهاز العصبي المركزي، يمكن لهبوط سكر الدم المميز أن يؤدي إلى حدوث قصور دماغي حاد و/أو دائم. وإذا استمر قد يؤدي إلى موت الدماغ.

## عتبات سكر الدم

على الرغم من المعدلات الطبيعية المذكورة سابقاً، إلا أن عتبات سكر الدم المذكورة في هذا المقطع تستخدم في الممارسة العامة. إن هبوط تراكيز غلوكوز البلازما يؤدي إلى بدء مجموعة متسلسلة من الحوادث. وضمن المجال الفيزيولوجي للغلوكوز البلازمي، يؤدي انخفاض الغلوكوز إلى أقل من 81-83 ملغ/دل (4.5-4.6 ممول/ل) إلى خفض إفراز الأنسولين. وعند مستويات أقل من المجال الطبيعي (65-68 ملغ/دل = 3.6-3.8 ممول/ل). يبدأ إفراز الهرمونات المنظمة

أحياناً مقصودة (صناعية)، ويمكن تحديدها من قياس مستويات السلفونيل يوريا في المصل أو البول. وبسبب آلية عمل السلفونيل يوريا (محرضة لإفراز الأنسولين)، ترتفع مستويات الأنسولين والبيتيد C. يجب عدم تخريج مرضى نقص سكر الدم المحدث بالسلفونيل يوريا من غرفة الإسعاف بعد تعديل مستويات الغلوكوز البلاسمية إلى الطبيعي لأن نقص سكر الدم ينكس فوراً كنتيجة لنصف العمر الطويل لهذه العوامل. والذي يمكن بدوره أن يكون أطول لدى المرضى المصابين بحالات مشاركة مثل القصور الكلوي. وقد نحتاج إلى معالجة مستمرة بالغلوكوز لعدة أيام قبل حل مشكلة نقص سكر الدم. لا يتوقع أن يكون نقص سكر الدم الناجم عن العلاج بمركبات الميفليتينيديز أو الجرعة الزائدة بنفس الشدة كما في مركبات السلفونيل يوريا بسبب قصر أمد تأثير هذه المركبات.

يعتبر الإسراف في شرب الكحول بشكل مفرط سبباً شائعاً لنقص سكر الدم. ولدى مرضى الداء السكري المعالجين بالأدوية الفموية و/أو الأنسولين، يمكن أن يكون الإشراف مع الكحول أمراً خطيراً، قد يحدث نقص سكر الدم بعد عدة ساعات من تناول الكحول (صباحاً بعد الليلة السابقة). يؤدي الكحول إلى تثبيط تركيب الغلوكوز الجديد في الكبد، ويحدث نقص سكر الدم لدى المرضى ناقصي التغذية مع كحولية مزمنة. أو بعد عدة أيام من حفلة صاخبة لشرب الكحول مع حد أدنى من الوارد الطعامي (استنزاف مخازن الغليكوجين الكبدية).

قد تؤدي حاصرات بيتا الأدرينرجية غير الانتقائية إلى إحداث نقص سكر الدم لدى مرضى الداء السكري (خاص النمط 1) الذين لا يملكون استجابة طبيعية منظمة معاكسة بالغلوكاكون ويعتمدون على استجابة أدرينرجية لنقص سكر الدم. تؤدي معاكسات بيتا-2 الأدرينرجية إلى إخفاء الأعراض الأدرينرجية وتضعف الشفاء من نقص سكر الدم. كما تؤدي هذه العوامل أيضاً إلى إنقاص الاستجابة الحالة للغليكوجين في العضلات والتي تكون ناجمة عن الأدرينالين. إن الجرعات المنخفضة من حاصرات بيتا-1 الأدرينرجية الانتقائية لا تحدث هذه التأثيرات، إلا أن نوعيتها لا تكون كاملة في الجرعات العالية.

يؤدي البيبتاميدين (خاصة عن طريق الحقن) إلى (عبر تدمير الخلايا بيتا) تحرير الأنسولين بشكل حاد وهبوط سكر الدم. بعد هذا التطور الحاد، تفشل الخلايا بيتا المدمرة في إنتاج الأنسولين، ويصبح فرط سكر الدم هو المسيطر. تؤدي الساليسيلات أحياناً لدى الأطفال إلى زيادة إفراز الأنسولين عبر تثبيط البروستاغلاندين. وقد يؤدي الكوينين إلى زيادة تحرير الأنسولين من المعثكلة.

### حالات مرضية حرجة

لدى مرضى المشايخ، يعتبر استخدام الأدوية (خاصة الأنسولين) السبب الأكثر شيوعاً لنقص سكر الدم. وبعد ذلك يأتي قصور الأعضاء المفرد أو المتعدد (خاصة كبد، كلوي، قلبي، كظري)، وسوء التغذية، والخمج، والصدمة. إن آلية نقص سكر الدم في كل حالة تكون متعددة العوامل وليست واضحة دوماً. إن الآفة أو القصور الذي يصيب عضواً ما قد يؤثر على آخر، ويؤدي إلى حدوث نقص سكر الدم، كما يشاهد في قصور القلب الأيمن الذي يؤدي إلى احتقان كبد، ويؤدي القصور الكبدى إلى ضعف تركيب الغلوكوز الجديد بالإضافة إلى عدم القدرة على خزن وتحرير الغليكوجين. قد يؤدي القصور الكلوي إلى تناول أمد نصف العمر الحيوي للعوامل الخافضة لسكر الدم (مثل السلفونيل

### الجدول 69-2: التصنيف السريري لنقص سكر الدم

نقص سكر الدم الصيامي (بعد الامتناع)  
الأدوية

الأنسولين، السلفونيل يوريا، الميفليتينيديز، الكحول  
حاصرات بيتا الأدرينرجية (غير انتقائية)  
الكوينين، البيبتاميدين  
الساليسيلات، السلفوناميدات  
أدوية أخرى.

آفات حرجة

قصور كبدى، كلوي، قلبي.  
قصور كظري  
خمج أو صدمة  
سوء تغذية أو قهه عصبي

عوز هرموني

قصور نخامي (هرمون النمو)

قصور كظري (الكورتيزول)

عوز الكاتيكول أمينات (الأدرينالين)

عوز الغلوكاكون

فرط أنسولين الدم داخلي المنشأ

آفات خلايا بيتا المعثكلة:

ورمية (ورم مفرز للأنسولين)

غير ورمية

محرضات إفراز خلايا بيتا (السلفونيل يوريا، الميفليتينيديز)

نقص سكر الدم المناعي الذاتي

أضداد ذاتية للأنسولين

أضداد ذاتية لمستقبلات الأنسولين

أضداد خلايا بيتا في الجزر β

داء أديسون

إفراز الأنسولين الهاجر (نادر)

فراط أنسولين الدم خارجي المنشأ

نقص سكر الدم عند الرضع والأطفال

أورام خارج خلايا بيتا

نقص سكر الدم الارتكاسي (بعد الوجبة)

نقص سكر الدم الهضمي

نقص سكر الدم مجهول السبب (الوظيفي)

عوز أنزيمي خلقي لدى البالغين

عدم تحمل الفركتوز الوراثي

الغالاكتوزيميا

### الأدوية

تعتبر أدوية الأنسولين والسلفونيل يوريا، الميفليتينيديز والكحول أكثر الأسباب شيوعاً لنقص سكر الدم الصيامي. ويشكل الأنسولين سبباً كثير التمييز في نقص سكر الدم أثناء معالجة الداء السكري. ينجم نقص سكر الدم الصناعي factitious عن استخدام الأنسولين بين الأشخاص مع أو بدون داء سكري ويمكن كشفه من ارتفاع مستويات الأنسولين دون ارتفاع مستويات البيتيد C.

يكثُر حدوث الجرعة الزائدة من السلفونيل يوريا لدى المرضى المسنين الذين يأخذون عناصر عالية الفعالية وطويلة الأمد مثل الكلوروبراميد أو الفلبيوزيد. وعادة ما تكون غير مقصودة، لكنها تكون



يوريا، والميفيليتينيدز، والأنسولين). كذلك يلعب سوء التغذية أيضاً دوراً رئيسياً في القصور الكلوي كسبب لنقص سكر الدم. ويمكن لأضداد الأنسولين والقصور الدرقي أن تؤخر تصفية الأنسولين وتزيد خطورة حدوث نقص سكر الدم. وفي القصور الكظري، قد يؤدي عوز الكورتيزول (الذي يدعم عادة تركيب الفلوكوز الجديد) إلى نقص سكر الدم. يترافق الخمج عادة مع زيادة في استهلاك الفلوكوز بشكل يتجاوز إنتاج الفلوكوز. وقد تترافق الملاريا الشديدة مع نقص سكر الدم الناجم عن زيادة استهلاك الفلوكوز من قبل خلايا الدم الحمراء المصابة بالطفيليات.

## الورم المفرز للأنسولين

يملك هذا الورم insulinoma النادر الذي يصيب الخلايا بيتا الممتلكية نسبة حدوث تبلغ 1/250000 مريض/سنة. ويكون أكثر شيوعاً لدى النساء (60%). يحدث في جميع الأعمار، ويبلغ متوسط العمر عند التشخيص حوالي 50 سنة في الحالات المفردة و23 سنة في مرضى متلازمة الأورام الغدية الصماوية المتعددة النمط 1 (8-10% من الحالات). وتكون معظم هذه الأورام سليمة (95-90%)، ومفردة (93%)، ومقتصرة على المئكة (99%) وصغيرة (بمعدل 1-2 سم). عادة تبقى هذه الأورام غير مشخصة أو تشخص خطأ (20%) على أنها آفات نفسية أو عصبية لسنوات عديدة. إن فرط إفراز الأنسولين طويل الأمد (أو فرط الأنسولينوما) لا يستجيب عادة لخفض مستويات الفلوكوز في حالة الصيام، ويؤدي إلى نقص سكر دم مستمر. ويتميز هؤلاء المرضى بتناول الطعام بشكل متكرر من أجل معاكسة نقص سكر الدم وقد يكتسبون وزناً زائداً (20%). ويؤدي التكيف مع نقص سكر الدم خلال الزمن إلى تظاهر أعراض نقص سكر الجملة العصبية بشكل أكثر شيوعاً من الأعراض ذات المنشأ العصبي. ويتميز المرضى بنقص سكر الدم الصيامي (مستوى غلوكوز البلازما أقل من 45 ملغ/دل)، الذي يتظاهر بعد صيام لفترة 72 ساعة (الجدول 69-3)، وارتفاع غير ملائم في مستوى أنسولين الدم والببتيد C ومستويات طلائع الأنسولين ( $20\%$  من الأنسولين الكلي). كذلك يظهر بعض المرضى نقص سكر دم إرتكاسي. ينخفض اختبار التثبيط بالببتيد C (والذي يتم فيه تثبيط الببتيد C والأنسولين الداخلي المنشأ في الحالة الطبيعية بتسريب الأنسولين) بوجود ورم مفرز للأنسولين. لكن هذا الاختبار لا يجري بشكل روتيني.

بعد التشخيص الكيميائي الحيوي لورم مفرز للأنسولين، ينصح عادة بإجراء استئصال جراحي من قبل جراح خبير، بفض النظر عن سلبية دراسات تحديد موضع الورم. يمكن إجراء دراسات تحديد موضع الورم باستخدام التصوير الطبقي أو الأمواج فوق الصوتية (بما فيها عبر التنظير الهضمي) أو التصوير بالرنين المغناطيسي أو تصوير شرايين الجذع الزلاقي أو تصوير شرايين الأبهر أو أخذ عينات وريدية من دم وريد الباب عبر الكبد، ولكنها قد تكون غير ناجحة بسبب صغر حجم هذه الأورام عموماً. وقد يكون المسح بالـ octreotide ناجحاً. وأثناء الجراحة، يتم إيجاد الأورام عادة باستخدام التصوير بالإيكو أثناء الجراحة أو جس المعنكة. ويجرى أحياناً استئصال معنكة قاصي إن لم يتم تحديد ورم خلال العمل الجراحي.

لدى المرضى غير الراغبين بالخضوع للجراحة، أو الذين ينتظرون الجراحة، أو الذين تفشل لديهم المعالجة الجراحية، يستطب اللجوء إلى المعالجة الطبية باستخدام الديازوكسيد (الذي يشبط إفراز

الجدول 3-4: بروتوكول إجراء اختبار صيام 72 ساعة

1. يتم قبل المريض في المستشفى. يبدأ الصيام بعد وجبة مسهية عند الساعة السابعة
2. لواقب مستويات غلوكوز الدم بقياس مستوى الفلوكوز في مريض كل 4 ساعات. وعندما تظهر أعراض نقص سكر الدم من أجل إجراء فحص اختبار في اليوم بلانك كيم المريض صاماً
3. عندما تظهر أعراض نقص سكر الدم بشكل متكرر يتم تناول غلوكوز في الدم أقل أو مساوي (المعلمة) (استوى الفلوكوز في المصل) أقل أو يساوي 3.6 ملغ/دل) يتم إجراء معطى تشخيصي شامل من بروتوكول الملامسة العيانية ومعلومات طبعة الأنسولين، والتبعية والأنسولين في المصل. وتحت مصلية لعمل سيمولين بربا وعامل التفرغ المشابه للأنسولين من (المعلمة 1 و 11) (GF-1) (11.0) يتم عمل هذه الثلاث الأخيرة مرة واحدة خلال الصيام، يتم إجراء الصيام عند هذا الحد
4. نقياب يتم بشكل موقوع عند نهاية الـ 72 ساعة. يتم إنهاء الصيام قد يوزن المريض خفيف لحدائق الساعة إلى هبوط في مستوى سكر الدم
5. يتم إتمامه للمريض وجبة وتبريده من أجل
6. عند توثيق نقص سكر من مريض شديد قد يحتاج المريض إلى الأدوية بالمواضع من النيازوكيميد قد يربط حرار من بعض سكر منه مع عدم العملية

الأنسولين) أو ال octreotide. وتتضمن الأدوية الأخرى التي ترفع مستويات غلوكوز الدم كلاً من الفيتيتوثين والكلوبرومازين والبروبرانولول والغيراباميل. يؤدي الشرب المستمر تحت الجلد للفلوكاكون إلى منع نقص سكر الدم. لدى مرضى الورم المفرز للأنسولين الخبيث، يمكن استخدام الستريبتوزوتوسين. مع أو بدون دوكسوروبيسين أو فلوروبوراسيل.

## الأورام خارج الخلايا بيتا

قد ينجم نقص سكر الدم الصيامي عن عدد من الأورام النادرة خارج الخلايا بيتا. والعديد من هذه الأورام يكون كبيراً (حوالي 50٪) وبطيء النمو الميزانثيمي، والتي غالباً ما تكون خبيثة. إن أكثر من ثلث هذه الأورام تكون خلف البريتوان، وثلثها يكون داخل البطن، في حين أن الثلث المتبقي يكون داخل الصدر. تشمل الأورام الظهارية كلاً من سرطانة الخلية الكبدية (حوالي 25٪)، سرطانة قشرية كظرية (5-10٪)، أورام (كارسينوييد) معدية معوية (5-10٪). تشكل اللففوما حوالي 5-10٪ من الحالات. ولدى معظم المرضى. يكون فرط إنتاج عامل النمو المشابه للأنسولين IGF-II و(بشكل أكثر خصوصاً) IGF-II بشكله 'الكبير' غير مكتمل النضج، هو المستول عن نقص سكر الدم، كنتيجة لتأثيرهما المشابه للأنسولين بشكل مباشر. بالإضافة على تثبيطهما للفلوكاكون وهرمون النمو وبالتالي مستويات IGF-I.

يقوم التشخيص على قاعدة نقص سكر الدم لدى مريض لديه ورم معروف أو ارتفاع في مستويات IGF-II. ويظهر اختبار الصيام 72 ساعة نقص سكر الدم مع التثبيت الملائم في مستوى الأنسولين والبيتيد C وطفلية الأنسولين. تتضمن المعالجة استئصال الورم. وإذا لم تكن المعالجة الجراحية ناجحة بشكل كامل، قد يفيد استخدام الستيرويدات القشرية السكرية.



## العمل التشخيصي

### لنقص سكر الدم

يعتبر الحصول على قصة مرضية مفصلة وفحص سريري شامل أمراً حيوياً. ويحدث نقص سكر الدم بشكل أكثر شيوعاً لدى مرضى الداء السكري المعالج بالأدوية. ويعتبر تأكيد التشخيص ضرورياً قبل البدء بأية متابعة. يمكن تدريب المرضى المتقنين على المراقبة الذاتية لفلوكوز الدم (SMBG)، خاصة خلال فترات وجود أعراض. إلا أن SMBG يمكن أن يخطئ تشخيص حوالي 50% من نوب نقص سكر الدم. وقد يفيد استخدام جهاز مراقبة الفلوكوز المستمرة (CGMS) في هذه الحالة، مع توثيق المريض للأعراض. إذا كان مستوى غلوكوز الدم منخفضاً (أقل أو يساوي 50 ملغ/دل)، وزالت الأعراض بعد تناول السكريات، يكون المريض غالباً مصاب بنقص سكر دم حقيقي. أما إذا كانت الأعراض موجودة دون توثيق وجود نقص سكر دم، يجب عندها التفكير بتفسير آخر. وإذا حدث نقص سكر الدم في حالة تناول الطعام، وبعد استبعاد قصة جراحة معدية سابقة، يكون السبب غالباً ضعف تحمل الفلوكوز (يتأكد بال OGTT)، أو، نادراً، نقص سكر الدم الارتكاسي مجهول السبب (التشخيص باستبعاد الأسباب الأخرى). عند تشخيص نقص سكر الدم الارتكاسي، يجب أن يقوم المريض باستشارة أخصائي تغذية لوضع خطة حماية لقمع هذه النوب (غالباً حماية فقيرة بالسكريات).

غالباً ما يكون نقص سكر الدم الصيامي ناجماً عن مشكلة طبية عضوية، رغم أن بعض الحالات المستبطنة (مثل الورم المفرز للأنسولين والقصور الكظري) قد تكون موجودة مع كل من نقص سكر الدم الصيامي والارتكاسي (الجدول 69-2)، عندما يدخل المرضى للمشفى ويكونون عليّين بشكل حرج، يكون التمييز بين نقص سكر الدم الصيامي والارتكاسي أقل وضوحاً، عندها يعتمد العمل على فهم المشاكل الطبية المستبطنة لدى المريض وعلاجاتها، وتأثير ذلك على حركية الفلوكوز.

يتضمن التقييم المعيارى لنقص سكر الدم الممكن عزوه لأي سبب مستبطن آخر القبول في المشفى لإجراء اختبار صيام 72 ساعة مراقب (الجدول 69-3). خلال الصيام، يسمح للمرضى فقط بتناول المشروبات غير الحارورية وغير الحاوية على الكافيين مع الأدوية الضرورية. ويجب أن يكون المرضى فعالين خلال اليوم. إن حوالي 75% من مرضى ورم مفرز للأنسولين تظهر لديهم أعراض نقص سكر الدم خلال الـ 24 ساعة الأولى، و10% في الـ 24 ساعة الثانية، و5% في الـ 24 ساعة الأخيرة. وتظهر صعوبات إجراء الصيام عندما تنخفض مستويات غلوكوز الدم لأقل من 50 ملغ/دل ولا يظهر المرضى أعراضاً لنقص سكر الدم، أو عندما يظهر المرضى أعراضاً مع بقاء مستويات غلوكوز الدم طبيعية. في الحالة الأولى، يجب الاستمرار بقياس مستويات غلوكوز الدم، مع إبقاء المريض تحت المراقبة الطبية اللصيقة، حتى ينخفض التركيز لأقل من 60 ملغ/دل. أما في الحالة الثانية، يمكن الاستمرار بالصيام طالما كان ضرورياً لإقناع المريض والطبيب بأن الأعراض غير متعلقة بنقص سكر الدم. يظهر الجدول 69-4 خلاصة للموجودات المتوقعة في حالات مختلفة عند إتمام الصيام.

## الأضداد الذاتية ضد الأنسولين ومستقبلات الأنسولين

قد يكون نقص سكر الدم ناجماً عن إفراز أضداد ذاتية للأنسولين وأضداد ذاتية لمستقبلاته، والتي تشكل حالات نادرة جداً قد تكون مترافقة مع آفات مناعية ذاتية أخرى. يمكن للضد المرتبط مع الأنسولين أن يؤدي إلى نقص سكر الدم عبر تحرير الأنسولين في وقت غير ملائم أو عبر منع تدركه. قد تكون أضداد مستقبلات الأنسولين حاصرة تؤدي إلى مقاومة الأنسولين. ومن ناحية أخرى، يمكن للأضداد ذات الفعالية المشابهة للمستقبل أن تحدث نقص سكر الدم عبر رفع مستويات الببتيد C.

### نقص سكر الدم الارتكاسي (بعد الوجبة)

يحدث هذا الشكل من نقص سكر الدم بشكل نموذجي خلال أربع ساعات من تناول الطعام، وتنخفض مستويات الفلوكوز بشكل أسرع من مستويات الأنسولين. يتميز بعض الأشخاص ذوي نقص تحمل الفلوكوز في البدء باستجابة متأخرة زائدة الأنسولين لوجبة ما، والتي يمكن أن تؤدي إلى نقص سكر دم ارتكاسي. وفي جميع أشكال نقص سكر الدم الصيامي، قد يتظاهر المرضى أيضاً بنقص سكر دم ارتكاسي.

### نقص سكر الدم الهضمي

تحدث هذه الحالة لدى الأشخاص الذين خضعوا لجراحة معدية (قطع معدة، مضاعفة معدية صائمية، تصنيع بواب، مجازة معدية، قطع مبهمين) وتتألف من أعراض وعائية حركية بعد الوجبة، تتضمن الخفقان وتسرع القلب والصداع الضيائي، والتعرق، وهبوط التوتر الانتصابي، وأحياناً عدم الارتياح البطني والإقياء. تحدث متلازمة الإغراق dumping المبكرة هذه خلال 30 دقيقة من تناول الطعام وتجم عن إفراغ الطعام السريع من المعدة إلى العفج، مترافقاً مع جذب كميات كبيرة من السائل إلى لمعة الأنوب الهضمي. تحدث متلازمة الإغراق المتأخرة بعد 90-180 دقيقة من الوجبة، وتؤدي إلى الدوار والصداع الضيائي والخفقان والتعرق والارتباك وأحياناً نادرة الفشي syncope، إن الإفراغ السريع لوجبة غنية بالسكريات البسيطة ضمن لمعة الأمعاء الدقيقة العلوية يؤدي إلى فرط سكر دم مفاجئ، وتعزيز إفراز incretins الموجهة للأنسولين، وفرط أنسولين دم باكر واضح، ونقص سكر دم ناجم. تتضمن معالجة كلتا الحالتين إعطاء وجبات صغيرة الكمية ومتكررة والحد من السكاكر البسيطة والسوائل أثناء تناول الطعام.

### نقص سكر الدم مجهول السبب

ما يزال وجود هذه الحالة غير المشخصة أمراً مثيراً للجدل. ولدى معظم المرضى، لا تحدث الأعراض الأدرينرجية (والتي تكون مبهمة عادة) بشكل متوافق مع نقص سكر الدم الكيميائي الحيوي ولا تزول بتناول الطعام. قد تشير حالات الاختبار الصنفي (اختبار تحمل الفلوكوز الفموي بعد 5 ساعات OGTT، صيام 72 ساعة) أحياناً إلى التشخيص، لكن هذه الموجودات لا تزول بعد تناول وجبة مختلطة.

الجدول 69-4: تفسير نتائج اختبار صيام 72 ساعة

| الحالة               | غلوكوز البلازما<br>(ملغ/دل)    | الانسولين<br>(ميكرو<br>رو (نانو مول/ل)<br>وحدة/مل) | الببتيد C<br>(نانو مول/ل) | مؤليعة<br>الانسولين<br>(نيكو مول/ل) | مستوى السلفونيل<br>يوريا في البلازما<br>(نانو مول/ل) | عامل النمو الشبيه<br>بالانسولين II |
|----------------------|--------------------------------|--|---------------------------|-------------------------------------|--|------------------------------------|
| الطبيعي              | <45 في الرجال<br><36 في النساء | >6   | >1.2                      | <2                                  | -  | -                                  |
| ورم مفرز للانسولين   | >45                            | <6   | <0.2                      | >5                                  | -  | -                                  |
| انسولين خارجي المنشأ | >45                            | <6   | <0.2                      | >5                                  | -  | -                                  |
| مؤدة السلفونيل يوريا | >45                            | <6   | <0.2                      | <5                                  | >1.2   | -                                  |
| ورم مفرز لـ IGF-II   | >45                            | >6   | >1.2                      | <5                                  | -  | -(الخصائص I-GI)                    |

\* قد تكون المستويات الطبيعية للانسولين والمنسولين "مضلعة" للانسولين عالية إذا لم تكن مستويات الهوكوز أقل من 100 ملغ/دل

\* قد تكون مستويات الانسولين عالية جداً (>100 ميكرو وحدة/مل) لدى هؤلاء المرضى

IGI = عامل النمو الشبيه بالانسولين، - = غائب، - = موهود أو عالي

التأثير أو خافضات سكر الدم الفموية، يستمر نقص سكر الدم لوقت زائد. ويجب الاستمرار بالمعالجة والمراقبة خلال هذا الوقت لمنع نكس الحالة. يمكن تدبير نقص سكر الدم الخفيف بإعطاء أقراص الغلوكوز الفموية (4-5 غرام)، أو عصير الفواكه أو ما يعادله، متبوعاً بوجبة سريعة حاوية على السكريات والبروتين. إذا كان على المريض الانتظار أكثر من 30 دقيقة حتى الوجبة التالية. ويجب إعطاء التيامين عند الشك بتناول الكحول.

تعتمد المعالجة طويلة الأمد على سبب نقص سكر الدم. إذا كان نقص سكر الدم عملية ثانوية (ناجمة عن حالات مثل القصور الكبدى أو الكلوي، أو الخمج)، تؤدي معالجة الاضطراب المستبطن إلى علاج نقص سكر الدم. وإذا كان نقص السكر ناجماً عن ورم مفرز للانسولين، يكون استئصال الورم جراحياً هو العلاج المفضل.

تحتاج حالات نقص سكر الدم المتكررة لدى مرضى الداء السكري إلى مقارنة متعددة الأنظمة مع الانتباه إلى التفاصيل في كل مستوى من مستويات العلاج، بما فيها التقطيف والنصائح الغذائية ومراقبة الغلوكوز المستمرة (بما فيها CGMS) والمعالجة بالعوامل الفموية والانسولين الفيزيولوجي (بما فيها تقنية الإعطاء).

تعتبر المعالجة بالحمية حجر الأساس في تدبير جميع أنماط نقص سكر الدم الارتكاسي. يجب أن يتجنب المرضى السكريات البسيطة أو المعاد طبعها. كما يستفيد بعض المرضى أيضاً من تناول وجبات سريعة أو صغيرة متكررة تحوي على مزيج من السكريات والدهن والبروتين. وإذا كانت خطة تجنب السكريات البسيطة وتناول الطعام بشكل أكثر تكراراً غير مجدية، يمكن أن يساعد هنا اللجوء إلى حصر الوارد اليومي من السكريات إلى 35-40% من الحريرات الكلية وزيادة الوارد البروتيني. وقد تفيد أحياناً المعالجة الدوائية بالبروبانثولين برومايد أو الفينيتوين. لكن يجب ترك ذلك للحالات الشديدة. وإذا كان الاضطراب ناجماً عن نقص سكر الدم الهضمي، قد تكون المعالجة الغذائية مفيدة. وفي الحالات المعقدة، قد تنجح المعالجة الجراحية لتقليل زمن المرور المعدي.

تشكل حالة نقص سكر الدم الكاذب pseudohypoglycemia أو الصناعي artifactual ظاهرة في أنبوب الاختبار تتجم عن فرط استخدام الغلوكوز من قبل الكريات البيض المرتفعة في حالات معينة من الابيضاض المزمن وفقر الدم الانحلالي وكثر الحمر. إن الشك حول المشاكل التقنية في جمع العينة وخبزها وتحليلها يستوجب إعادة الاختبار.

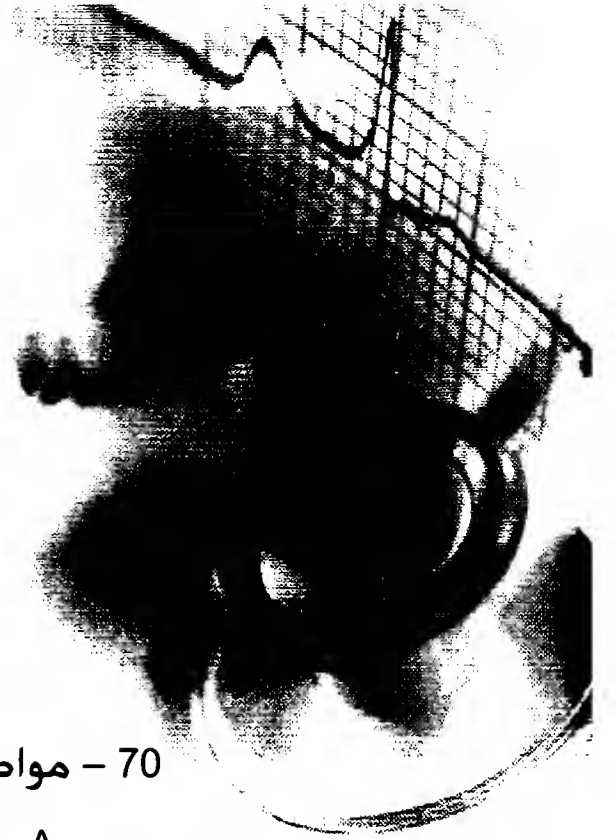
## المعالجة

يجب أخذ تشخيص نقص سكر الدم بعين الاعتبار لدى أي مريض غير واعى. إن المعالجة البديئية لدى مريض مغبول أو مسبوت هي تسريب 50 مل من محلول غلوكوز 50% وريدياً، ويفضل إجراء ذلك بعد الحصول على عينة دموية للتحليل المخبري. عند كشف هبوط سكر الدم، يجب فحص الدم لدراسة الشوارد ونسبة أزوت البولة الدموية/الكرياتينين والكتيونات (في البول والبلازما) والانسولين (<6 ميلي وحدة/مل)، والببتيد C، والكورتيزول والأدوية والذيفانات والعناصر الخافضة لسكر الدم (مثل السلفونيل يوريا [ $<0.2$  نانو مول/ل] والميغليتينيدز) والكحول. وتعتبر نسبة الانسولين/الغلوكوز أعلى من 0.4 مميزة. يجب الحفاظ على قسم من العينة بفرض التحاليل المتأخرة لطليعة الانسولين والكارنيتين وأضداد الانسولين واللاكتات، عند الضرورة.

يمكن استخدام الغلوكاكوكون (لملغ) وريدياً أو عضلياً أو تحت الجلد في حالة غياب مستحضر تسريب وريدي من الغلوكوز. يجب أن يتلو دفعة الغلوكوز البديئية تسريب مستمر لمحلول الغلوكوز 5-10% (نادراً 20-30%) بمعدل كافٍ للحفاظ على مستويات الغلوكوز البلاسمية أعلى من 100 ملغ/دل (بدءاً من 100 مل/ساعة). وتشير الحاجة إلى 8-10 غ من الغلوكوز في الساعة لمنع نكس نقص سكر الدم إلى تناقص إنتاج الغلوكوز كسبب لنقص سكر الدم، في حين أن الحاجة إلى تركيز أعلى تعكس زيادة استهلاك الغلوكوز محيطياً. عندما يصبح المريض قادراً على تناول الطعام، يجب تطبيق حمية مع 300 غرام من السكريات/يوم كحد أدنى. وفي عدة حالات، خاصة بعد إعطاء الانسولين طويل أمد



## صحة النساء



## 70 - مواضيع صحة النساء

- A- المفاهيم العامة.
- B- التأثيرات الهرمونية على صحة النساء.
- C- الأمراض الشائعة عند النساء.

## أ. المفاهيم العامة

الفرعية الضرورية. لذلك فإن البيانات التي تقدم العناية الطبية المثلى للعديد من الأمراض، هي أقل ملائمة للمرأة من الرجل.

### الاختلافات الجنسية في وبائيات المرض حسب الفئات العمرية:

بالرغم من أن للمرأة فترة حياة أطول من الرجل فإنها تصاب بالعجز بنسبة أكبر علاوة على ذلك أخذين بعين الاعتبار جميع العروق والأعمار فإن أسباب الوفيات عند الرجل والمرأة هي متماثلة: أمراض القلب، التشوهات الخبيثة، أمراض الأوعية المخية. وفي طرفة العمر يوجد القليل من الاختلافات بين الجنسين في أسباب الأمراض والوفيات. بينما بعد المراهقة فإن اختلافات هامة بين الجنسين في أسباب الأمراض والوفيات بدأت بالظهور.

بالنسبة للرجال والنساء ذوو الأعمار بين 20-34 سنة تشكل الحوادث السبب الأول للوفيات. بينما السبب الثاني والثالث للوفيات في الفئة العمرية تختلف بين الجنسين، إن حوادث الشجار والانتحار هي الأكثر تواتر عند الرجال، بينما الخباثات وأمراض القلب هي الأكثر تواتر عند النساء وللغائدة، فإن الخمج بفيروس عوز المناعة البشري في كلا الجنسين لهذه الفئة العمرية قد تراجع إلى السبب السادس أو السابع للوفيات. وبالنسبة للأعمار بين 35-54 سنة فإن الحوادث وأمراض القلب هي السبب الأول للوفيات عند الرجال، بينما الخباثات هي السبب الأول عند النساء، وأما بعد 55 سنة فغن أسباب الوفيات عند كلا الجنسين هي متماثلة: السرطان وأمراض القلب من 55-64 سنة، بينما أمراض القلب والخباثات وأمراض الأوعية بعد سنة 65 سنة.

وإن ذوات الأعمار فوق 50 عاماً من الأكثر احتمالاً أن يعانين من تلين العظام بنسبة ثلاث أضعاف من الرجال. وإن النساء المسنات أيضاً لديهن عزل اجتماعي أكثر أهمية من الرجال، والذي يساهم أي في تردّي الحالة الصحية والوظيفية.

وإن الأمراض المنقولة بالجنس هي من الأسباب الرئيسية للأمراض عند الشباب حيث يوجد سببان شائعان لهذه الأمراض هما: النيسرات

في الماضي كانت صحة النساء تفهم تقليدياً على أنها الصحة التناسلية النسائية. تلك المجالات التي يتم فيها أدراك احتياجات صحة النساء بسهولة ووضوح. وعلى كل حال، يؤكد التحري عن أسباب الوفيات عند النساء على مشكلة المعادلة بين الصحة التناسلية والنسائية فقط مع الصحة الكاملة للنساء. وإن الأمراض القلبية الوعائية والسرطان (سرطان الرئة غير الخاص بجنس معين يسبب وفيات عند المرأة أكثر من سرطان الثدي). والأمراض الدماغية الوعائية وذات الرئة وأمراض الرئة المزمنة والميتات المفاجئة هي الأسباب الرئيسية للوفيات عند المرأة. وإن العجز عند المرأة ينتج عن أسباب غير نسائية كتخلخل العظام والسكتة الدماغية أكثر مما ينتج عن أسباب نسائية. والجنس الأنثوي هو عامل تكيفي هام في أمراض الأعضاء الغير تناسلية كالقلب والعظام والدماغ. وإن أدراك الدور الذي يلعبه اختلاف الجنس في تطور المرض هو عامل حاسم في فهم موضوع الصحة والمرض. وإن وصفاً ممتازاً للمكونات الضرورية للصحة المرأة (جدول 1-70) كان قد اقترح من قبل الأكاديمية الطبية للتعليم الطبي حول صحة المرأة وهو يفيد في تحري الطيف الواسع لصحة المرأة .

وإن الدراسات حول التاريخ الطبيعي لانتشار الأمراض بين الرجال والنساء والمحاولات السريرية لعلاجها كانت قد أجريت بشكل رئيسي عند الرجال. ودراسات كهذه ربما لا تعكس التعبير الكامل عن الأمراض. ولا تقدم قرارات المعالجة التي تناسب المرأة بشكل دائم. فعلى سبيل المثال، تشكل الأمراض القلبية الوعائية السبب الأول للوفاة عند كل من الرجل والمرأة، لكن تأثير عوامل الخطورة والعلاج والنتائج يختلف بينهما. وعلى الرغم من أن الجهود المبذولة في التحريات لمعرفة تأثير الجنس في الصحة والمرض هي ضرورية للوصول إلى العناية الطبية المثلى عند كل من الرجل والمرأة إلا أن المرأة قد تم إبعادها عبر التاريخ عن التجارب السريرية بسبب: (1) الخوف من أذية المرأة الحامل والأجنة (2) القلق من الخلط مع التغيرات التي تحدث بسبب الدورة الهرمونية (3) زيادة النفقات الناتجة عن التحليل

## الجنس (70-1) قاعدة معلومات صحة المرأة

معاداة الحالات الحادة بمرارة (مثلاً: الحالات التنفسية والتأخرية)  
معرفه الحالات الأكثر شيوعاً عند المرأة (مثلاً: أمراض المثلثة التذنية  
والإختفاء وسرطان الثدي)  
معرفة الحالات التي لها تأثير هام على المرأة (مثلاً: ترقق العظام)  
معرفة الحالات التي تملك مضاعفات أو عوامل خطر أو نتائج  
مختلفة على المرأة (مثلاً: أمراض القلب والأوعية)  
معرفة التغييرات التي تطرأ على صحة المرأة وسلوكها ما تحسبه خلال  
فترة حياتها مثلاً: المتطلبات العدائية والتغيرات الهرمونية)

الأدراج والتزلج وركوب الدراجات والسباحة. وعلى الرغم من أن السباحة تناسب النساء المتقدمات بالعمر واللواتي مشاكل عضلية هيكلية، ومع ذلك فإنه يعوزها فائدة الكثافة العظمية التي تنتج عن تمارين زيادة القدرة على حمل الوزن. ويمكن لتمرارين الإيروبيك الشديدة أن تترافق عند الشابات بحجم طمث صغير أو تأخر بدء الطمث. وبالرغم من ذلك فإن هذه الآثار أكثر ما لوحظت عند لاعبات الجمباز وراقصات الباليه. ولم تشاهد بشكل ثابت عند اللاعبات الرياضيات اللواتي يشاركن بألعاب أخرى كالسباحة وكرة السلة وكرة الطائرة. إن هذه الموجودات من التغيرات الغير طبيعية قد تعكس السلوكيات الأخرى عند النساء الشابات اللواتي اخترن الرياضة (كمادات الطعام، التدخين) أكثر مما تعكس نتائج التمرين والرياضة.

تسبب تمارين القوى زيادة في الكتلة العضلية والكثافة العظمية كما تحسن السعة الوظيفية. ويتم قياس تمارين القوة بمقدار المقاومة وتكرار إعادة حركة عضلة مقابل المقاومة. إن زيادة النمو الهيكلية العضلي الناجم عن هذه التمارين يعتبر أقل عند النساء منه عند الرجال.

إن التمرين أثناء الحمل يساهم في المحافظة على ضغط الدم طبيعي وتحمل الفلوكوز واكتساب وزن طبيعي ومهما يكن فإنه يوجد اعتبارات خاصة للعامل. حيث يجب تجنب التمارين العنيفة لأنها قد تسبب اضطراب في توزيع الدم إلى المشيمة كما أن التمارين في وضعية الاستلقاء يجب تجنبها لأن ضغط رحم الحامل على الجوف السفلي والأبهر يمكن أن يسبب ضعف في الدوران. إن المرأة التي تمارس التمارين بشكل منتظم قبل الحمل يجب إن تتابعها خلال الحمل مع تجنب ارتفاع الحرارة والتمارين العنيفة. بينما المرأة الحامل والتي لم تكن تمارس التمارين قبل الحمل فيجب إن تتبع التمارين الخفيفة فقط.

## الجنس والعلاقة

## بين الطبيب والمريض

بالإضافة للاختلافات الفيزيولوجية التابعة للجنس، فإن للعلاقة بين الطبيب والمريض أثر هام على الحالة الصحية. فالعلاقة الجيدة تؤدي إلى زيادة تمسك المريض بخطة المعالجة واتباعها وبالتالي إلى نتائج أفضل. تميل المرأة لأن تسأل الكثير من الأسئلة وتقدم معلومات أكثر للذين يعتنون بصحتها ويبدون عاطفة أكثر من الرجال. وغالباً ما يدرك الأطباء بأنهم بحاجة لزيادة الوقت المخصص عند مقابلة النساء لمطالبتهن الكثيرة وقلة استيعابهن للمصطلحات الطبية. بينما الرجال أكثر ميل من النساء للحصول على معلومات تقنية دقيقة من الأطباء. يعذر بعض الأطباء مشاكل النساء إلى منشأ نفسي والنساء غالباً يسعين للحصول على المزيد من المعلومات والاتصالات وبناء علاقة من الشراكة مع الذين يهتمون بالناية بصحتهن والذي قد يفسر من المسؤولين عن النناية الصحية بأنه طلب لزيادة الوقت المخصص. كما أن التركيز من قبل الطبيب على المرض والحصول على معلومات كافية

البنية والمتدثرات الخثرية وهي غير عرضية عند النساء، بينما تكون عرضية عند الرجال. إضافة إلى إن الفيروس الحليمومي البشري وهو غالباً غير عرضي عند النساء وقد يقود إلى عسر تصنع وسرطان في عنق الرحم والمهبل والفرج. وإن نقص هذه الأمراض عند الشابات أصبح استراتيجية وقائية فعالة.

## التمارين خلال فترة الحياة الأنثوية

للتمارين المنتظمة (تمارين الإيروبيك واللياقة) تأثيرات مفيدة على صحة الجهاز القلبي الوعائي وتوزع الشحوم وضبط ضغط الدم وصيانة الكثافة العظمية واستقلاب الأنسولين والسكر وعلى نسبة حدوث سرطان الثدي. بالرغم من الفوائد الصحية الهامة فإن أقل من 10% من النساء بعمر 18-65 يتمرّن بشكل منتظم ومناسب. وخلال فترة المراهقة، تشارك تقريباً ثلث الفتيات في فعاليات رياضية منتظمة. وينخفض هذا العدد مع التقدم بالعمر وبالمقابل تزداد الفوائد الصحية للتمارين مع تقدم العمر.

تقاس فعالية تمارين الإيروبيك بالمقدار الأعظم لما يؤخذ من الأوكسجين كما تقاس تمارين اللياقة بمقدار ما يفقد من الوزن تحت الظروف المثلى. وإن المقدار الأعظم لأخذ الأوكسجين هو الأكبر عند الرجال منه عند النساء، وهو اختلاف يساهم في كون محتويات جسم المرأة من الشحوم أعلى، والكتلة العضلية أقل، وتركيز الهيموغلوبين أقل. كما إن السعة الرئوية وحجم الضربة هي أقل لدى المرأة. تنقص اختلاف الجنس في تناول الأوكسجين الأعظم عند مقارنة رجل مع امرأة قادرة على تحمل التمارين الرياضية كنتيجة للتغيرات التي تحدث على الكتلة العضلية عند أنثى رياضية محترفة.

للحصول على الفائدة العظمى من تمارين الإيروبيك فإنها يجب أن تتضمن 30-40 دقيقة من فعاليات على الأقل ثلاث مرات أسبوعياً مع الوصول إلى 60-90% من الحد الأعظم للنظم القلبي المتوقع حسب العمر. وإن هذه الغاية يمكن أن تتحقق بعدة طرق كالركض وصعود

يمكن للطبيب أن يطلب من المريض موعداً إضافياً للحصول على معلومات تقنية إضافية، كما يجب الاهتمام بشكل كبير بالإجابة على تساؤلات المريض واهتماماته. يمكن للموظفين المساعدين أن يقوموا بتقديم المعلومات التقنية الإضافية التي تسمى النساء للحصول عليها. إن الوقت الذي يصرف لفهم اهتمامات وتطلعاته دوراً هاماً في تعزيز تمسك المريض بخطة المعالجة والمراجعة للطبيب.

## ب. التأثيرات الهرمونية على صحة المرأة

يصرف لفهم اهتمامات المريض وتطلعاته بلب دوراً هاماً في تعزيز تمسك المريض بخطة المعالجة والمراجعة للطبيب.

والفوائد الكامنة في استخدام المعالجة الهرمونية المعبأة طويلة الأمد هو موضع هام في الطب السريري. وإن الدورة الهرمونية الطبيعية هي سلسلة من الحوادث الهرمونية وما ينتج عنها من تغيرات في البطانة الرحمية وتمتد الدورة الطبيعية حوالي 21-35 يوماً وتتألف من ثلاثة أطوار هي الطور الجرابي أو الطور التكاثري وطور الإباضة والطور اللوتيني أو الطور الإفرازي شكل (1-70) ففي النصف الأول من الدورة تقوم الهرمونات المحررة للموجّهات القنيدية المفرزة من تحت المهاد بتحفيز النخامة على إفراز الهرمون المحرض للجريبات FSH والهرمون الملوتن LH ثم يقوم الهرمون المحرض للجريبات الجائل في الدوران بتحفيز إفراز الأستروجين من جريبات المبيض والذي بدوره يحرض تكاثر البطانة الرحمية. وخلال الطور الجريبي فإن جريب واحد يتطور ليصبح الجريب المسيطر. وفي منتصف الدورة تحدث الإباضة نتيجة دفقة إفرازية للهرمون الملوتن مما ينتج عنه تحرير البويضة من الجريب المسيطر. بينما تشكل بقية الخلايا الجريبية الجسم الأصفر المفرز للبروجستون. فإذا لم يحدث تلقيح فإن الجسم الأصفر يستمر بإفراز البروجستون حوالي 14 يوماً فقط ثم ينكمش تدريجياً. وتتنخفض مستويات كل من الأستروجين والبروجسترون تدريجياً مع ضمور الجسم الأصفر حيث ينتج عن انخفاض مستويات البروجسترون انقلاع بطانة الرحم وبدء الطمث والذي يستمر بشكل طبيعي حوالي 7 أيام أو أقل. أما في فترة ما حول سن اليأس فإن مدة الدورة قد تقصر بسبب قصر فترة الطور الجريبي وانخفاض إفراز البروجستون. وكل دورة تستمر أقل من 21 يوماً تعتبر غير طبيعية.

### عسرة الطمث

#### وتناذر ما قبل الطمث

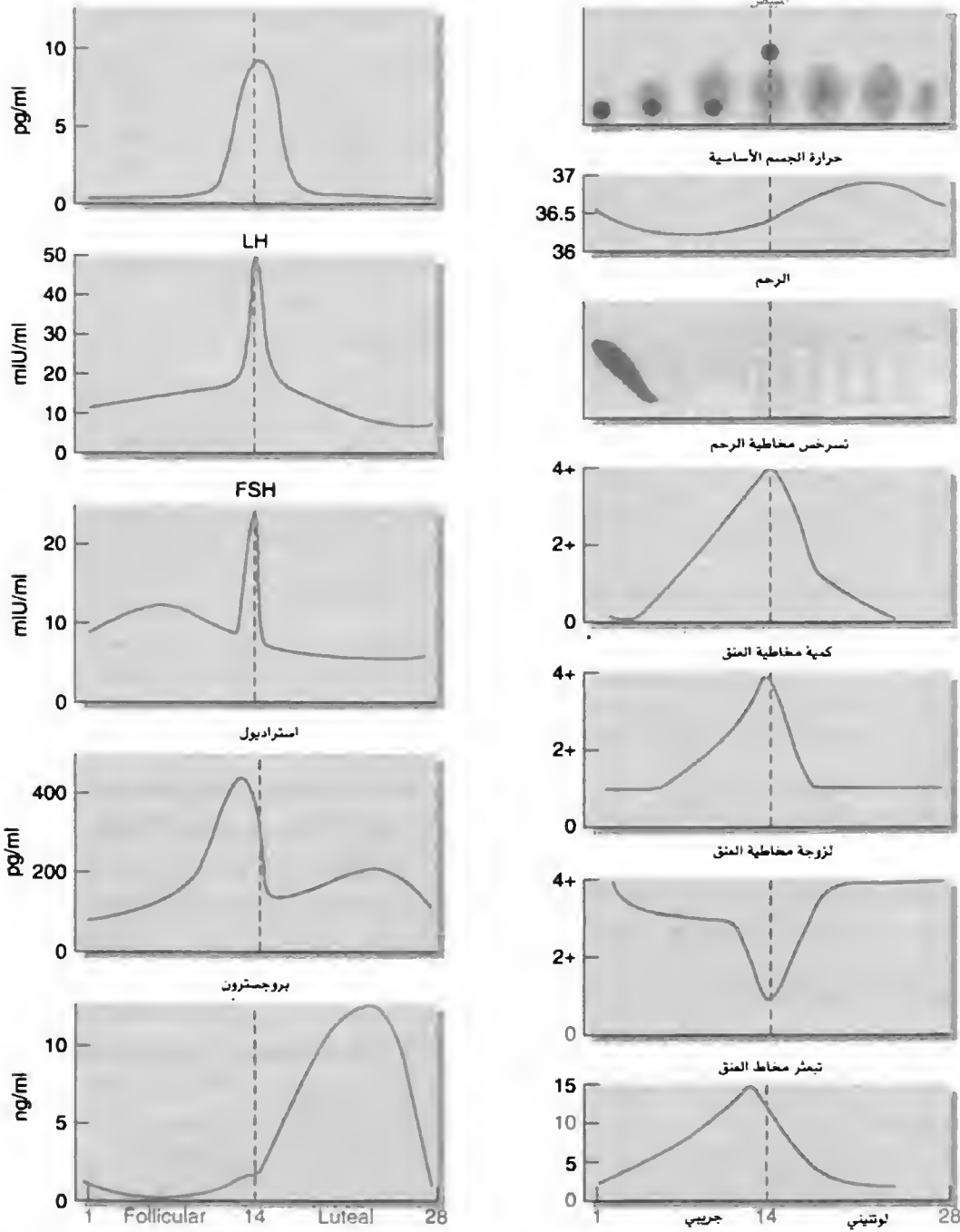
عسرة الطمث هي من الأعراض تتظاهر بشكل بارز بألم حوضي والذي يحدث قبل وخلال فترة الحمل. تدعى عسرة الطمث التي تحدث بدون وجود أي مرض مرافق عسرة الطمث البدائية وينجم الألم الحوضي عن التقلصات الرحمية المتوسطة بالبروستاغلاندينات لذلك فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدات التي تثبط تركيب البروستاغلاندينات تتحكم بشكل جيد بالألم الحوضي عند معظم النساء.

يقلل من قدرة المرأة على السؤال وتقبل المعلومات والذي بدوره ينعكس سلباً على رضى المرأة بما تتلقاه من عناية بصحتها. وعند أخذ القصة الإمرائية يجب أن تضع اعتباراً لاختلاف الجنس، ودوره في شكل التعامل مع المريض. والأسئلة يجب أن تكون ملحة للحصول على المعلومات من المرأة. فإذا كان الطبيب غير قادر على أن يمضي الوقت الضروري مع المرض خلال فترة ازدحام العمل

### الفيزيولوجيا الطبيعية:

تحدث خلال حياة المرأة ثلاثة أطوار هرمونية متميزة: ففي الطفولة يكون مستويات الأسترايول منخفضة كما تكون كل من النخامة وتحت المهاد حساستين بشكل كبير للتأثيرات المثبطة للهرمونات الجائلة في الدوران. بينما عند البلوغ يصبح تحت المهاد أقل حساسية وتقوم مستويات نابضة من الهرمونات الوجهة للأقنأد بإطلاق البلوغ مع ازدياد إفراز الهرمونات الوجهة للأقنأد يتعذر الإفراز المبيض للأستروجين والبروجسترون من المبيض حيث يقوم كل منهما بعمله من خلال الارتباط بال DNA لتنظيم عملية الإنتاج. وتبدى النسيج المستهدفة من قبل الهرمونات الستيروئيدية استجابة قابلة للقياس عندما تتعرض للهرمونات. في البالغين يوجد في الأنسجة التناسلية والغير تناسلية عدد محدود من مستقبلات الأستروجين. إن الأنسجة الغير تناسلية التي تحتوي مواقع محدودة لمستقبلات الأستروجين الفعالة هي العظام والبطانة الشريانية والمضلات الملّس والدماغ ومخاطية الإحليل حيث يلعب الأستروجين دوراً هاماً في الحفاظ على سلامة هذه الأنسجة وأنسجة أخرى.

أما استجابة المبيض للموجّهات القنيدية تنخفض في فترة ما قبل سن اليأس وتنخفض كذلك مستويات الأستروجين والبروجسترون بينما تزداد مستويات كل من الهرمون الملوتن (LH) والهرمون المعرض لنمو الجريبات FSH ونتيجة لذلك فإن أعراض معينة مثل الهبات الساخنة hot flashes والأرق insomnia وزيادة الوزن والقلق ويمكن أن تحدث خلال هذه الفترة. يستمر المبيضان بعد سن اليأس في إفراز الستوسترون والأندروستيديون وينجم عن الانقلاب المحيطي للأندروجينات كمية قليلة من الأستروجين الجائل في الدوران عند النساء بعد سن اليأس. بينما يلاحظ تراكم أعلى من الأستروجينات في الدوران عند النساء البدينات نتيجة لزيادة استقلاب الأندروجينات في النسيج الشحمي لديهن. وبسبب هذه الظاهرة فإن النساء البدينات يتعرضن لخطر أكبر للإصابة بفرط تنسج في بطانة الرحم والسرطان. وحيث أن المرأة تعيش حوالي ثلث عمرها بعد سن اليأس لذلك فإن النتائج الصحية الناجمة عن فقدان الأستروجين الداخلي والمخاطر يطلب من المريض موعداً إضافياً للحصول على معلومات تقنية إضافية. كما يجب الاهتمام بشكل كبير بالإجابة على تساؤلات المريض واهتماماته. يمكن للموظفين المساعدين أن يقوموا بتقديم المعلومات التقنية الإضافية التي تسمى النساء للحصول عليها. إن الوقت الذي



الشكل 70-1: كمثيل ترسمي للدورة الإباضية الطبيعية

FSH الهرمون المحرض للجراب (mRH) = الهرمون المحرض لموجه القند LH = الهرمون الملوتن

عددية وقد تتضمن التهيج وعدم الثقة بالنفس والأرق والتعب والدوخة ورغبة شديدة في الأكل والعطش ومضض في الشدي ووذمة وزيادة وزن. قد سجلت بعض الحالات عند النساء من تغيرات في القدرة على الإدراك وصعوبة في التركيز وذاكرة قصيرة الأمد. وإن السبب الحقيقي لـ PMS ما زال مجهول. وعلى أية حال فإن الإباضة شرط أساسي لحدوثها.

وإن التحدي الذي واجه الطبيب هو الوصول إلى تشخيص PMS وتمييزه عن أي اضطرابات أخرى غير دورية أو عن اشتداد أعراض

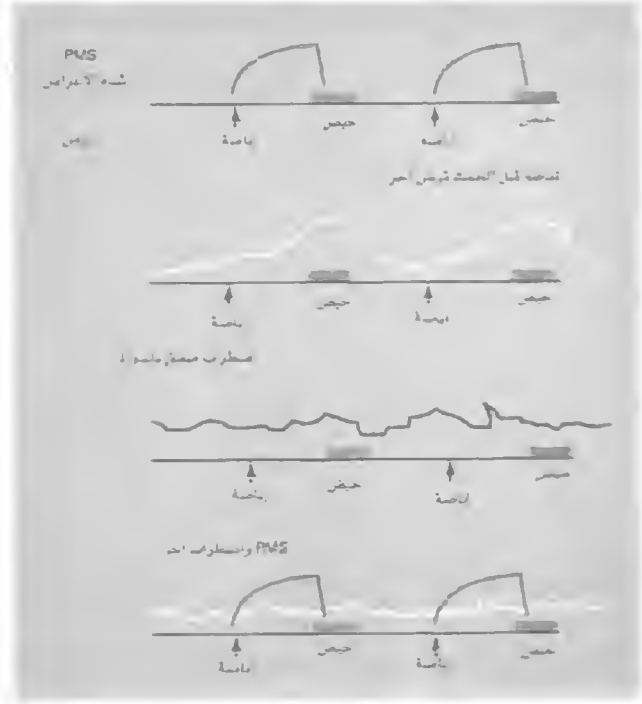
بينما تحدث عسرة لطمت الثانوية عند وجود اضطرابات حوضية مرافقة مثل الانتباز البطاني الرحمي (والذي هو وجود نسيج بطانة الرحم في أماكن خارج الرحم) أو العضال الفدي (والذي هو وجود نسيج بطانة الرحم ضمن عضلية الرحم) أو وجود أورام ليفية.

وإن متلازمة ما قبل الطمت PMS هي عبارة عن مجموعة أعراض تظهر بشكل نموذجي في الأسبوع الأول والثاني الذي يسبقان بداية الطمت وتزول أعراضها خلال اليوم الأول والثاني من الطمت. وعلى الرغم من أن معظم النساء لديهن أعراض خفيفة إلا أن 5-10% لديهن أعراض هامة تتدخل في الوظائف اليومية. وإن هذه الأعراض



## انقطاع الطمث:

انقطاع الطمث هو غياب دم الطمث. وإن انقطاع الطمث البدئي هو عدم حدوث الطمث أبداً بينما انقطاع الطمث الثانوي هو توقف حدوث الطمث. وقد تسبب الاضطرابات التشريحية والغدية انقطاع طمث بدئي كما هو موضح في الجدول (2-70) تشاهد الاضطرابات البنيوية في الطرق التناسلية السفلية كعدم تنسج المهبل وغشاء البكارة غير المثقوب عند مريضات لديهن صفات جنسية ثانوية طبيعية كما يترافق غالباً مع أعراض دورية مثل الألم الحوضي وتناذر ما قبل الطمث (PMS) أما عسرة تنسج الأقناد فتحدث عند المرأة التي تولد مع أقناد خيطية يعوزها الخلايا الببضية. وإن تناذر تورنر Turner وهو عسر تنسج الأقناد ذو الصيغة الصبغية 45X هو الاضطراب القندي الأشيع الذي ينتج عنه انقطاع طمث بدئي بنسبة 1 من كل 3000-5000 جنين أنثى والمصابون بهذا الاضطراب قصيرون نموذجياً ويمكن أن يترافق بشذوذات جسدية أخرى. ويترافق عسر تنسج الأقناد لدى الأشخاص ذوي النمط النووي (46XX) أو (XY46) بنية طبيعية إلى طويلة دون مرافقة لاضطرابات جسدية أخرى. وإن النساء المصابات بتناذر المبيض المعند يمكن لهن جريبات مبيضية يمكن مشاهدتها بالخزعة ونمط نووي (46XX) وصفات جنسية ثانوية طبيعية، على كل حال فإن المبيض غير قادر على الاستجابة بشكل ملائم لتبنيه الموجهات القندية. إن انقطاع الطمث البدئي يمكن أن يكون الشكوى الرئيسية التي يراجع فيها ذكر (46XY) مصاب بالتأنيث الحضيوي والذي يملك مظهر خارجي أنثوي. بالبرغم من أنه يوجد تطور طبيعي للتدئين فإنه يترافق



الشكل 2-70: التلازمة ما قبل الطمث PMS

اضطراب آخر في فترة ما قبل الطمث. والتقييم يجب أن يتضمن قصة مفصلة للأعراض مع التركيز على توقيت حدوثها. وذلك من خلال جدول الأعراض اليومية يستكمل على مدى دورتين طمثيتين. وهذا يمكن أن يفيد أيضاً في تحليل نماذج الأعراض المختلفة في الشكل (2-70) شرح لأعراض PMS والتي تزول تماماً خلال فترة الطمث كما أن الشكل (2-70) يشرح أيضاً أن التشخيص يمكن أن يكون صعباً عندما يحدث اشتداد في أعراض اضطراب آخر في فترة الطمث أو عندما يترافق PMS مع مرض آخر. وما لم يكن تاريخ المريضة يوجه بوضوح نحو تناذر ما قبل الطمث فإن على الطبيب أن يقوم بتشخيص ومعالجة أي اضطراب مشتبه به.

يتوفر عدة خيارات علاجية للمريضات المصابات بـ PMS وهي تشمل اتباع التمارين الرياضية المنتظمة وتغيير نمط الغذاء وذلك بتخفيف نسبة أخذ الكافيين في الطعام وزيادة نسبة مركبات الكربوهيدرات والذي قد يخفف أعراض الـ PMS ومهما يكن فإن بعض التجارب السريرية المتفرقة تم تحويلها إلى نتائج وفوائد مسجلة، مثل التطبيق اليومي للـ Fluoxetine والذي هو ما قبل الطمث كما أن الإعطاء اليومي لـ 1000 ملغ من كوبونات الكالسيوم والمتوفر بدون وصفة طبية له دور فعال في تخفيف مختلف أعراض تناذر ما قبل الطمث مثل القلق والتعب وألم الظهر. وكما أن اختيار المريضة لإتباع علاج لا PMS يجب أن يتم عندما تكون الأعراض وتؤثر في نمط حياة المريضة وسلامتها Well-being والمعالجة يجب أن توجه لتخفيف أعراض معينة. فعلى سبيل المثال مثبطات نوعية لإعادة أخذ السيروتونين يجب أن تعطى للمريضة التي تعاني من قلق واضح في فترة ما قبل الطمث.

### الجدول 2-70: أسباب انقطاع الطمث البدئي

|  |
|--|
| تشوهات الطرق السفلية                   |
| عدم تنسج المهبل أو رتق المهبل          |
| عدم انثقاب غشاء البكارة                |
| اضطرابات الرحم                         |
| غياب الرحم الخلقي                      |
| تخرب البطانة الرحمية                   |
| اضطراب قندية                           |
| عسر تنسج الأقناد                       |
| عوز (17) هيدروكسيلاز                   |
| تناذر المبيض المعند                    |
| عدم الإباضة المرمية                    |
| التأنيث الحضيوي                        |
| اضطرابات كظرية                         |
| مرحلة تنسج الكظر الخلقي                |
| اضطرابات درقية                         |
| قصور الدرق                             |
| اضطرابات لخامية. تحت مهادية            |
| قصور النخامة                           |
| أورام النخامة المفرزة للبرولاكتين      |
| التأخر المحرض بسبب التمارين أو التغذية |
| التأخر المسببي                         |

♦ تتناذر مع عوز « نمط حسي شديد غير تله

إن السبب المبيضي الأشيع لانقطاع الطمث الثانوي هو عدم الإباضة المزمدة والذي كان يدعى متلازمة المبيض متعدد الكيسات. وهذه الحالة غالباً ما تترافق بالبدانة والشعرانية والعقم. وإن العديد من النساء اللواتي يعانين من عدم الإباضة المزمدة قد يشكين من قلة الطموث فقط حيث يحدث الحيض بفترات تزيد عن 40 يوم أو قد يعانين من انقطاع الطمث الثانوي. ويمكن أن يحدث تخرب جريبات المبيض بسبب مواد المعالجة الكيماوية وخصوصاً المواد المؤلكلة وتشيع الحوض. وكما أن الأورام المبيضية نادراً ما تترافق مع انقطاع الطمث في حالة الأورام المفردة للأندروجين. كما يمكن للاضطرابات الكظرية أن تسبب انقطاع الطمث وذلك إما لفرط الأندروجين أو كظاهرة متأخرة لقصور قشر الكظر. وانقطاع الطمث الثانوي الناتج عن فرط تنسج الكظر الخلقي قد يكون خفيفاً أو يتأخر بالظهور (انظر الفصل 66) وبالرغم من أن كلا من قصور الدرق وفرط نشاط الدرق يمكن أن يسبب انقطاع الطمث فإن فرط نشاط الدرق هو من الأسباب الرئيسية لانقطاع الطمث في حين أن تعدد الطموث (أي الدورة تستمر أقل من 21 يوم) فغالباً ما يترافق مع قصور الدرق. ويمكن أن ينتج تخرب النخامي عن اضطرابات معينة مثل الأورام والأخماج والارتشاحات وتخرب وعائي وتخرب متوسط بالمناعة بينما يتدخل فرط البرولاكتين مع الدورة الطبيعية لإفراز الهرمونات الموجهة للاقتاد وبالتالي يسبب انقطاع الطمث. العقم ودر الحليب قد يرافق أو لا يرافق انقطاع الطمث أو قلة الطموث. وربما يمكن أن ينتج فرط البرولاكتين عن ورم غدي نخامي أو تحريض دوائي بفعل الأدوية مثل Phenothiazines والأدوية المخدرة Narcotics ومثبطات الأكسידان وحيد والأمين Mono Amine Oxidase وأخيراً يمكن أن تنتج اضطرابات وظائف تحت المهاد عن شذات عاطفية بالإضافة إلى فقدان الوزن الناجم عن اضطرابات التغذية أو مرض جهازى.

بعد نفي الحمل عند المريضة التي تشتكي من انقطاع الطمث فإنه يمكن أن يتم إعطاء البروجسترون لتحديد فيما إذا كان هناك كمية مناسبة من الأستروجين لتحضير بطانة الرحم حيث أن الإخفاق في حدوث النزف الطمثي خلال عدة أسابيع من تطبيق البروجسترون يمكن أن يشير إلى عدم كفاية الأستروجين أو بطانة رحم غير طبيعية فأعطاء الأستروجين لمدة 1-2 شهر والذي يترافق حدوث النزف الطمثي يمكن أن يحدث عند المصابين بعدم كفاية الأستروجين وليس عند المصابين بشذوذات في البطانة الرحمية يجب أن تستشير طبيب نسائية للمزيد من المتابعة. تعتمد معالجة انقطاع الطمث الثانوي على السبب فالمرضى المصابين بقصور مبيضي نتيجة خلل في النخامي أو تحت المهاد يجب أن يتم تحضيرهم للمعالجة الميضية بالأستروجين. وفي حين يجب إزالة التشوهات المبيضية والكظرية جراحياً. المريضات المصابات بعدم الإباضة المزمدة يمكن معالجتهن بالبروجسترون كل 3-1 أشهر للتأكد من حدوث نزف كامل للبطانة كما أن مانعات الحمل الفموية يمكن أن تستخدم لمعالجة الشعرانية والاسترجال

### النزف الرحمي الشاذ

يتضمن النزف الرحمي الشاذ قلة الطمث والذي يتصف بفترة تفصل بين الطموث تزيد على 40 يوم بتعدد الطموث حيث تكون الفترة ما بين الطموث أقل من 21 يوم أما النزف الطمثي فهو يشير إلى نزف زائد

يترافق بعدم ظهور شعر الإبط والعانة بسبب غياب مستقبلات الأندروجين في جريبات الأشعار قد يسبب قصور النخامة وفرط نشاط الدرق خلال فترة البلوغ وطفولة الأعضاء الجنسية. وكما يمكن للقهم العصبي والنهم والحمية الشديدة أن تسبب انقطاع طمث بدئي نتيجة لخلل في وظيفة تحت المهاد ويمكن العودة إلى بدء طمث طبيعي إذا تم تصحيح الاضطرابات الغذائية. وقد تعاني الفتيات كلاعبات الجمباز وراقصات الباليه اللواتي يتدربن كثيراً ويتبعن حمية غذائية شديدة ولديهن كمية شحوم قليلة من انقطاع طمث بدئي أيضاً. وحيث يمكن العودة إلى الطمث الطبيعي إذا ما خففت التمارين وازدادت كمية الشحوم في الجسم. ويحدث التأخر البنيوي والذي عنه تأخر في بداية الطمث عند الفتيات اللواتي لديهن قصة عائلية للتأخر في بداية الطمث حيث أنه بالرغم من وجود بعض الصفات الجنسية الثانوية عند هؤلاء الفتيات فإن بدء الطمث قد لا يحدث حتى يتجاوزن الـ 16 سنة من العمر.

يجب إجراء الفحص الكامل وأخذ السوابق لكل مريضة تعاني من انقطاع طمث بدئي من خلال البحث عن وجود فقدان وزن نتيجة للتمارين الشديدة أو وجود اضطرابات في التغذية أو أمراض جهازية. يجب البحث عنها ومعالجتها عند وجودها وبعد نفي وجود هذه الاضطرابات يجب البدء بتعويض الأستروجين عند المصابات بقصور الاقتاد أو اضطراب نخامي تحت مهادي غير قابل للعلاج وذلك للوقاية من قلة العظم الذي يحدث عند النساء اللواتي يعانين من عوز أستروجين طويل الأمد كما أن المعالجة بإعطاء هرمونات الدرق البديلة مفيدة في معالجة انقطاع الطمث البدئي المترافق مع قصور الدرق.

إن الأسباب المتعددة لانقطاع الطمث الثانوي ملخصة في الجدول (70-3) حيث يشكل الحمل السبب الأشيع. وكما أن الأخماج التي تصيب الرحم والمداخلات الجراحية قد ينتج عنها ندبات في البطانة الرحمية وعدم استجابة هرمونية لاحقة.

#### الجدول (70-3): أسباب انقطاع الطمث الثانوي

|   |
|---|
| الحمل                                     |
| شذوذه رحمية                               |
| تقرب البطانة الرحمية                      |
| تنمور البطانة الرحمية                     |
| شذوذه مبيضية                              |
| من الصبي المتكر                           |
| المعالجة الكيماوية أو الشعاعية            |
| مجهول السبب (ماعة ذاتي)                   |
| ورم مبيص                                  |
| عدم الإباضة المزمدة                       |
| شذوذات كظرية                              |
| فرط تنسج كظري حشوي متأخر                  |
| نادر كوشينغ                               |
| أورام الكظر المذكورة                      |
| قصور قشر الكظر                            |
| اضطرابات النخامي تحت المهاد               |
| قصور النخامي المكتسب                      |
| فرط برولاكتين آدم                         |
| لتببط الدوائي                             |
| لاضطرابات الغدية                          |
| اضطرابات في الجهاز العصبي خارج تحت المهاد |

تعتمد المعالجة على التشخيص الدقيق. فالبالغات قد يستفدن من المعالجة الأستروجينية للتأكد من حصول تكاثر كافٍ للبطانة الرحمية. بينما النساء في سن ما قبل الضهي مع نزف رحمي غير طبيعي غير مترافق مع تشنؤ قد يستفدن من المعالجة الدورية بالآستروجين والبروجسترون. و كما أن إزالة البوليبيات والأورام العضلية الملساء عند وجودها قد يكون شافيا. و حتى الفحص الكامل قد لا يعكس سبب النزف الشاذ وفي الحالات الممتدة الشديدة فإن استئصال الرحم أو استئصال البطانة الرحمية قد تؤخذ بعين الاعتبار.

### المعالجة الهرمونية

غالبا ما تستخدم المعالجة الهرمونية للتحكم بالحمل. فمانعات الحمل الهرمونية يمكن أن يتم إعطاؤها عن طريق الفم أو الحقن أو بأشكال مجهزة للزرع. ومانعات الحمل الفموية هي الشكل الأشيع لمانعات الحمل في المجتمعات الصناعية والجدول (70-5) يصف فوائد مانعات الحمل الفموية بينما الجدول (70-6) يوضح مضادات استطباب استخدامها.

وإن تركيب مانعات الحمل الفموية المتوفرة حاليا مؤلف من مشاركة الأستروجين بجرعات تتراوح من (20-50) ميكروغرام مع البروجستين بأنماط متعددة من الجرعات. وإضافة إلى ذلك فإن بعض مانعات الحمل تحوي فقط بروجستين وعندما يتم استخدام حبوب منع الحمل بشكل مناسب وصحيح فإن نسبة إخفاق الحبوب المركبة لا تتجاوز 1-2٪. بينما الحبوب المؤلفة من البروجستين فقط فإن نسبة الإخفاق فيها 4-9٪. وأما بالنسبة لمانعات الحمل بالفرس أو بالحقن مثل ميدروكسي بروجسترون وليفونورجسترون فإن تأثيرها في منع الحمل يدوم إلى عدة شهور. وإن أحدث الوسائل المستخدمة لمانعات الحمل الهرمونية المركبة (أستروجين + بروجستين) تتضمن البقعة والحلقة المهبيلة والحقن الشهرية.

#### الجدول (70-5): الفوائد المرافقة لاستعمال مانعات الحمل الفموية

- تخفيف خطوية الحمل
- الإمراضية والتوقيات
- الحمل المبكر
- فقر الدم
- الأجهاض التلقائي والمحرص
- تخفيض خطورة الإصابة في المثقبي والجراحة النسائية،
- أمراض الحوض الالتهابية والتهاب ليفوتين والعقم
- سرطان المبيض
- كيسات المبيض الوظيفية
- الأورام الليفية الرحمية
- سرطان بطانة الرحم
- نزف رحمي شاذ
- فوائد أخرى
- تخفيف عبء الطمث
- تخفيف تقلبات المزاج وأعراض PMS
- زيادة كثافة العظمية

#### الجدول (70-4): الفيزيولوجيا المرضية

| السبب            | الموجودات السريرية  |
|------------------|---|
| اضطرابات هرمونية | الإخفاق في إطلاق الهرمونات المحررة للموجبات القلبية<br>فرط بروتاكتين الدم<br>قصور الدرق<br>تساؤل وظيفة شبيخ<br>أورام المبيض المفرزة للأستروجين<br>انقطاع الإباضة المزمع |
| اضطرابات بيوية   | وزم عضلي ملس<br>بوليبات<br>سرطان الرحم<br>سرطان عنق الرحم<br>التهاب الرحم<br>يوجد نقص   |
| الاختلال اليرقي  | قلة الصمبجات الدموية<br>حالة في وظيفة الصمبجات  |
| متفرقات          | الحمل   |

نزف زائد (إما في الكمية أو فترة النزف). وأما النزف الرحمي فهو يعني أن الفترات بين الطموت غير منتظمة. الجدول (70-4) يصنف بعض الأسباب المتعددة للنزف غير الطبيعي. وعدم الإباضة هو سبب شائع للنزف الرحمي عند كل من البالغات والنساء في فترة ما قبل الضهي ففي النساء ما قبل سن الضهي نجد أن الانخفاض في وظائف المبيض قد يسبب نزف غير طبيعي والتحري الدقيق والحذر يجب أن يتم لنفي وجود تشنؤ. كما يجب نفي وجود الحمل.

ويمكن أن يحدث النزف الناجم عن عدم الإباضة نتيجة لقصور تحت المهاد أو خلل في وظيفة النخامة أو المبيض أو الكظر أو الدرق. وفي حال عدم الإباضة المزمعة فإن المبيض يفرز الأستروجين لكن الإباضة لا تحدث لذلك لا يوجد إفراز للبروجسترون. كما تلاحظ مستويات عالية من الأستروجين في الأورام المبيضية المفرزة للأستروجين. كذلك تعرض بطانة الرحم المديد للأستروجين وغير المعاكس بالبروجسترون قد يسبب فرط تنسج في البطانة الرحمية أو سرطانة. ولذلك التشخيص السريع والدقيق للنزف بسبب عدم الإباضة والمعالجة المناسبة أمر حاسم.

ويتطلب التقييم الجيد قصة مفصلة للتحقق من حدوث الإباضة وكون فترات الطمث منتظمة تسبق بمضخ في الثدي أو أي عرض آخر لما قبل الطمث فإنها غالبا ما تشير إلى وجود إباضة والفحص يجب أن يشمل تأمل دقيق للبحث عن علامات فرط الأندروجين والاضطرابات التي يمكن أن ترافقه جدول (70-4) كما يجب دائما نفي الحمل. ويعتمد المضي في التقييم الحالة بشكل كبير على عمر المريضة وعلى سوابقها والتي تشير إلى وجود أو عدم وجود إباضة. فالبالغات اللواتي تم استبعاد وجود حمل أو أخماج لديهن واللواتي تشير سوابقهن إلى وجود نزف بسبب عدم الإباضة قد لا يحتجن إلى فحوصات باضعة أجزاء. وبينما من ناحية أخرى فالنساء في فترة ما قبل الضهي واللواتي النزف لديهن غالبا له علاقة بانخفاض وظيفة المبيض فإنهن يحتجن إلى فحوص أخرى مثل التصوير بالأمواف فوق الصوتية وخرعة البطانة الرحمية لنفي الإصابة الرحمية.

## الجدول 70-6: مضادات استجابات مانعات الحمل الفموية

العمر > 35 ومنخنة أو مصابة بارتفاع توتر شرياني  
قصة حالية أو سابقة لأمراض وعائية دماغية أو أمراض وعائية جهازية  
ضعف ملحوظ في وظائف الكبد  
قصة حالية أو سابقة لاضطرابات صمية خثرية  
وجود أو الشك بسرطان الثدي  
وجود أو الشك بسرطان معتمد على الأستروجين  
نرف تناسلي شاذ غير مشخص  
الحمل  
فقر شحوم الدم الشديد  
الم رأس شديد بشكل شقيقة وعلامات معصية  
ارتفاع توتر غير مضبوط  
أمراض مرارة عرضية  
داء مكروي غير مضبوط  
فقر دم منجلي

## الجدول 70-7: استجابات المعالجة بالأسستروجين

غياب أو توقف ميكر في وظيفة المبيض  
عدم تنسج المبيض  
سن صهي ميكر تقائي  
توقف معرض لدورات الطمث  
استئصال المبيض  
الإشعاعات  
المعالجة الكيميائية  
انقطاع الطمث بسبب التعارب لشديدة  
التهن أو القهم العصبي  
اكتئاب ما بعد الحمل  
أعراض من الضهي  
حركية وعائية  
يولية تناسلية  
الجلد والأغشية المحيطية  
الحها العضلي الهيكلي  
نضية  
وظائف تكامل أعلى  
أرق  
تنع  
الضمور البولي التناسلي  
تجفاف  
عسرة حماع  
عسرة ببول وتعقد بيلات  
سلس بولي إلحاحي  
سلس بولي حثي  
نزف

قبل أن يتم وصف مانعات الحمل الهرمونية كملاج، يجب على الطبيب أن يحصل على السوابق الطبية بشكل مفصل وبشكل خاص حول وجود قصة خباثة سابقة أو حالية، وعن آفات الثدي وأمراض الكبد والتهاب الوريد الخثري وارتفاع التوتر الشرياني أو ألم الرأس بسبب الشقيقة أو النشبة والسكري والتدخين كما أن السوابق الطمئية يجب أن تدرس أيضا ووجود قصة نزف رحمي شاذ يجب أن تدفع لفحوص مناسبة قبل البدء بإعطاء مانعات الحمل الفموية، مع إجراء فحص شامل لكل من الدرق والثديين والحوض والبطن.

وعندما يقوم الطبيب بوصف مانعات الحمل الفموية لامرأة > 35 سنة فإنه يجب أن يقوم بمراجعة بعض المسائل. حيث أن المشاركة بين حبوب منع الحمل والتدخين يزيد من خطورة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية والنشبة الإقفارية بسبب التداخل بين تأثير مانعات الحمل المؤهب للتخثر مع شذوذ وظيفة الخلايا البطانية نتيجة التدخين. ويتوافق استخدام مانعات الحمل الفموية مع ازدياد نسبة حدوث سرطان الثدي كما لوحظ عند مستعملات مانعات الحمل الفموية انخفاض في نسبة خباثات المبيض والبطانة الرحمية. وتملك النساء في فترة ما قبل الضهي اللواتي يأخذن مانعات الحمل الفموية ضياع عظمي أقل مما يحدث عند اللواتي يأخذن معالجة معيضة بالأسستروجين.

ويتم إعطاء المعالجة الهرمونية المعيضة بعد سن اليأس لأسباب عديدة (جدول 70-7). وإن المعالجة المعيضة بالهرمونات قد تتألف من الأسستروجين لوحده في النساء اللواتي استوصلت أرحامهن أو اتحاد بين الأسستروجين والبروجستون عند النساء ذوات الرحم السليم. وفي سن الضهي الطبيعى فإن المعالجة الهرمونية المعيضة يمكن أن تعطى لفترة قصيرة من أجل تخفيف أعراض الإياس. وإن نسبة كبيرة من البيانات الملاحظة قد أوحى بنقص في نسبة الأمراض القلبية الوعائية عند النساء اللواتي يطبقن المعالجة المعيضة بالهرمونات. وإن هذا يقود إلى NHI والذي يعد مسؤولا عن الصحة الأولية للمرأة WHI والتي هي التجربة السريرية الأكبر التي تم تبنيها. وظهر حديثا أن البيانات وهيئة المراقبة الوقائية DSMB التابعة WHI لم تستمر استخدام مركب الأسستروجين والبروجستين في التجربة والتي استخدمت جرعة ثابتة

يومية منه الأسستروجين الخيلي المزدوج وخلاطات الميدروكسي بروجسترون. وإن القرار النهائي ل DSMB كان التالي: من أجل اتحاد الأسستروجين والبروجسترون لوحظ مخاطر من زيادة أمراض القلب الإكليلية والسكتة الدماغية والصمات الرئوية وسرطان الثدي الغازي وبالمقابل كان هناك تناقص في خطر كسر الورك وسرطان الكولون. ويذكر أنه لم يكن هناك اختلاف في معدل الوفيات أو حدوث سرطانات بطانة الرحم أو حدوث سرطان كلي.

وإن قوة الأسستروجين لوحده في الدراسة هي مستمرة وإنه غير معروف فيما إذا كانت البيانات في هذه التجربة السريرية قد تكون مستنتجة من تحضيرات للأسستروجين والبروجسترون أو من جداول يعتم جرعات مختلفة (مثال: إعطاء بروجسترون دوري) أو من طرق للولادة. وإن التجارب الأخرى ستحتاج لكي يتم إنجازها للإجابة على هذه الأسئلة. وعلى كل حال: حاليا العلاج بعد سن الضهي يفضل فقط استخدامه لفترة قصيرة كي يخفف أعراض الإياس بدلا من استخدامه لفترة طويلة من الأمراض.

وبالرغم من أن المعالجة بالأسستروجين لها فوائد كثيرة عند معالجة النساء اللواتي يعانين من عدم كفاية الأسستروجين فإن استخدام الأسستروجين غير المعاكس بمرض البطانة وقد ينتج عنه فرط تنسج بطانة الرحم أو نادرا السرطان. لذلك أن النساء في سن الإياس واللواتي يمتلكن أرحاما سليمة ويتلقين معالجة معيضة بالهرمونات يعتجن لتطبيق البروجستينات إما بشكل دوري أو بشكل جرعة يومية صغيرة .

وإن جهود هائلة تبذل لإيجاد مادة تملك فوائد الأستروجين النوعية جانبية غير مرغوبة تشكل معدلات مستقبل الأستروجين النوعية للنسيج مجموعة من المركبات حيث ترتبط بمستقبلات الأستروجين وتعمل كمضادات أو شادات وأفضل مركبين في هذه المجموعة من حيث الموصفات هما رالوكسيفين Raloxifene وتاموكسيفين Tamoxifene واللذين يقومان بدور شاد للأستروجين في النسيج العظمي ويمنعان إعادة النمذجة Remodeling وكلاهما يخفضان مستويات الكوليسترول الكلي. وكما أن كل من تاموكسيفين ورالوكسيفين يقوم بدور ضاد للأستروجين في نسيج الثدي وبذلك يعيق نمو الأورام المعتمدة على الأستروجين. وكلا المركبين لهما تأثيرات جانبية غير مرغوبة على أي حال. فعلى النسيج البطاني الرحمي بينما يقوم رالوكسيفين بدور ضاد للأستروجين ويثبط تكاثر البطانة الرحمية. لذلك يستخدم رالوكسيفين للوقاية من تخلخل العظام عند النساء في سن ما بعد الضهي وعاليات الخطورة بينما يستخدم التاموكسيفين كمعالجة مرافقة في سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الأستروجينية كما يستخدم للوقاية من سرطان الثدي في تجارب تقييم فعالية رالوكسيفين في علاج تخلخل العظام فإن نتائج ثانوية قللت سرطان الثدي إيجابي المستقبلات الأستروجينية. وإن تجربة سريرية حالية هي الآن جارية للمقارنة بين فعالية التاموكسيفين مقابل فعالية رالوكسيفين في تقليل سرطان الثدي في النساء عاليات الخطورة. وإن تطوير مشابه للمستقبلات الأستروجينية نوعية للنسيج والذي يملك تأثيرات شادة للأستروجين خفيفة على النسيج التاسلي ولكن مع تأثير شاد جيد على الأنسجة غير التاسلية يمكن أن يقدم خطة علاجية هامة لتحسين الصحة والقدرة الوظيفية للنساء في سن ما بعد الضهي.

#### الجدول 70-8: مضادات استقلاب المعالجة الهرمونية الميضة

| مضاد استقلاب مطلق           | مضاد استقلاب نسبي                |
|-----------------------------|----------------------------------|
| وجود أو سوابق مطلق          | مضاد استقلاب نسبي                |
| وجود أو سوابق سرطان ثدي     | قصة عائلية لسرطان ثدي            |
| كتلة ثدي غير مقيمة          | سوابق صمات خثرية                 |
| وجود سرطان بطاني غير        | ورم ليفي نازف بشدة أو يزداد      |
| مستأصل                      | حجمه بشدة                        |
| مرض صمي خثري فعال           | انتباز بطاني رحمي شديد غير معالج |
| أمراض الكبد المزمنة الضعالة |                                  |
| نزف مهبطي غير مفسر          |                                  |

حيث أن البروجستينات تعاكس تأثير الأستروجين على الكوليسترول من نوع الليبوبروتين عالي الكثافة. كما أن له تأثير مقبض وعائي على العضلات الملس الوعائية. لذلك البروجستينات مستطبة عند المرأة التي أستؤصل رحمها. وإن تأثير المعالجة الميضة بالهرمونات على سرطان المبيض غير واضح وإن. مضادات استقلاب استخدام المعالجة الهرمونية الميضة موضحة في الجدول (70-8).

## ج. الأمراض الشائعة عند المرأة

تعاني احتشاء في العضلة القلبية فإن عواقبه تكون بشكل أساسي أسوأ إنذاراً من مقابله عند الرجال. فالمرأة التي تشتكي من احتشاء عضلة قلبية غالباً ما يكون تدبيرها أقل هجومية من قبل الأطباء. والمقارنة بين النساء تبعاً للمرق تظهر بأن الوفيات الأمريكية من أصل أفريقي بسبب الأمراض القلبية أعلى بـ 34٪ منها عند النساء البيض. وإن عوامل الخطورة لأمراض القلب الإكليلية عند النساء هي بشكل عام نفسها عند الرجال. (انظر الفصل 9) مهما يكن فإن تأثير بعض عوامل الخطورة يختلف بين النساء والرجال. على سبيل المثال إن الداء السكري يزيد احتمال تطوير أمراض قلبية إكليلية بـ (3-7) أضعاف عند النساء بالمقارنة مع (2-3) أضعاف عند الرجال. وإن مستويات قليلة من الشحوم البروتينية عالية الكثافة في HDL الكوليسترول هي مؤهب أقوى لحدوث أمراض إكليلية عند النساء بالمقارنة مع الرجال. وكما أن ارتفاع الشحوم الثلاثية يشكل عامل خطورة أكثر أهمية عند النساء بينما ارتفاع التوتر الشرياني له تأثير متساوي كعامل خطورة الأمراض الإكليلية عند كل من الرجال والنساء.

## الأمراض القلبية الوعائية

تقتل الأمراض القلبية من النساء سنوياً أكثر مما يقتلن كل أشكال السرطانات. وذات الرئة والسكري. لكن انتشار الأمراض القلبية وعواقبها عند المرأة غالباً ما يقلل من أهميتها. وحيث أنه يتم الاعتقاد بشكل واسع بأن كون الجنس ذكر فإن ذلك يعني ترافقه مع الأمراض القلبية الوعائية والوفيات بسببها بينما كون الجنس أنثى فإن ذلك يعني حمايتها من الأمراض القلبية الوعائية. وإن هذا التعميم صحيح عند كل من الرجال والنساء في فترة البلوغ الباكر. كما أنها تصبح بشكل متطور أقل صحة مع كل عقد من العمر. و حيث تصبح الأمراض القلبية متساوية الانتشار تقريباً بين كل من الرجال والنساء في العقد السابع والثامن. لكن الفروق الهامة تظهر عند تقدير درجة تأثير عوامل الخطورة في تطور التصلب العصيدي في الشرايين الإكليلية وظهوره وأعراضه السريرية والإمراضية والوفيات الناتجة عن الحوادث الإكليلية. فالنساء غالباً يتطور لديهن المرض بعد حوالي (10) سنوات من حدوثه عند الرجال. و على أية حال فإن المرأة عندما

الجدول 70-9: تأثير الأستروجين على عوامل الخطورة للقلب

| عوامل الخطورة                          | التغيير |
|--|---------|
| للتأثير على تشحوم                      |         |
| LDL                                    | انخفاض  |
| HDL                                    | ارتفاع  |
| TC                                     | انخفاض  |
| البروتينات الشحمية                     | ارتفاع  |
| التأثير على البطانة الوعائية           |         |
| اندوتين (مقيس وعائي)                   | انخفاض  |
| EDHF (موسع وعائي)                      | ارتفاع  |
| تأثيرات أخرى                           |         |
| كثافة العظام البروتينية منخفضة الكثافة | انخفاض  |
| الكالسيوم الخولي                       | انخفاض  |

أستروجين بروجستيرون. وعلاجات وهمية. لا تظهر فائدة من المعالجة الهرمونية. وترتبط هاتين التجريبتين مع معلومات WHI والتي تقترح عدم الفائدة من استخدام المعالجة الهرمونية للوقاية من الحوادث القلبية الوعائية في النساء ذوات تصلب العصيدي.

ويوجد اختلافات هامة بين الرجل والمرأة في التظاهرات السريرية حول أمراض الشرايين الإكليلية حيث يشكل احتشاء العضلة القلبية في الغالب التظاهرة الرئيسية عند الرجال، بينما يشكل الخناق في الغالب أهم التظاهرات عند المرأة. والمرأة المصابة بأمراض الشرايين الإكليلية لديها بشكل ملحوظ معدلات وفيات أقصر وأطول الأمد بعد احتشاء العضلة القلبية. وتعرض النساء بعد احتشاء العضلة القلبية بضعف مقدار إصابة الرجال لقصور قلب احتقاني وخناق صدري متكرر واحتشاءات متكررة. والعوامل التي يمكن أن يكون لها علاقة في كون العواقب أسوأ عند النساء هي التقدم بالعمر عند ظهور الأعراض والانتشار الأوسع للسكري وارتفاع الضغط. وكما أن نماذج المعالجة أيضاً تختلف بين النساء والذكور. حيث أن النساء تخضع بشكل أقل لإجراءات باضعة مثل القثطرة القلبية وإجراءات إعادة النوعية. وإن الاختلافات الاختلافات الهامة في تفسير الطبيب لأعراض المريض وتقييم الطبيب لخطورة أعراض المريض يمكن أن تساهم أيضاً في اختلافات العواقب تبعاً للجنس.

تشكل النشبة الدماغية السبب الثالث المؤدي للوفاة في الولايات المتحدة الأمريكية والسبب الأهم للعجز فيها، وبالرغم من أن الرجال لديهم انتشار أعلى للنشبة فإن نسبة الوفيات بسبب النشبة أعلى عند النساء، كما أن انتشارها يتصف بالزيادة عند الأمريكيات من أصل إفريقي عند المقارنة بالنساء البيض. ومن عوامل الخطورة المعروفة للنشبة عند كل من المرأة والرجل نذكر ارتفاع الضغط، والداء السكري وهما أكثر شيوعاً لدى النساء. كما أن معدل حدوث النشبة لا يتأثر بالمعالجة الهرمونية المعيشية بالرغم من أن نسبة الوفيات يمكن أن تنقص بهذه المعالجة.

### تخلخل العظام

تخلخل العظام هو مرض يمكن الوقاية منه وقابل للعلاج. حيث أن العديد من النساء لا يدركن أنهن مصابات بتخلخل العظام حتى يصبحن بكسر مهدد للحياة. وكما أن النساء البيض غالباً ما يصبحن بعد سن الضهي بتخلخل العظام، فحوالي 15% من النساء الأمريكيات بعمر أكبر من (49) سنة يعانين من تخلخل العظام وحوالي 40%-50% لديهن كتلة عظمية ناقصة حيث تعاني في الولايات المتحدة (5) ملايين امرأة من تخلخل العظام و(15) مليون لديهن كتلة عظمية ناقصة، بينما بالمقارنة مع الرجال نجد (1.5) مليون رجل بعمر (>49 سنة) لديهم تخلخل عظام و(6.5) مليون رجل لديهم كتلة عظمية ناقصة. وفي عام 1995م تم إنفاق 13 بليون دولار لمعالجة الكسور المرافقة لتخلخل العظام و(80%) منها كانت لمعالجة النساء. وإن مستقبلات الأستروجين الموجودة في النسيج العظمي، وإنتاج الأستروجين بعد البلوغ بالإضافة إلى فعاليات تمارين تحمل الوزن، كلها عوامل هامة للحصول على الحد الأقصى من الكثافة العظمية عند البالغين. وكما أن فقدان الأستروجين بعد الضهي وما ينتج عنه من تراجع في تركيب العظم الجديد بالإضافة إلى الجنس والعرق والحالات التي ترافق بانقطاع طمث ثانوي متضمنة اضطرابات التغذية هي عوامل خطورة رئيسية في التأهب لتخلخل العظام. قامت الجمعية الوطنية لتخلخل العظام بتعريف ما يلي على أنها عوامل خطورة رئيسية في تطوير الكسور عند المرأة وهي: وزن

والتحكم في الضغط الشرياني وضبطه ينتج عنه نتائج متساوية في تخفيض خطورة الإصابة بالأمراض الإكليلية عند كل من الرجل والمرأة، وبالرغم من كل ذلك فإنه يوجد عدد أقل من الأدلة المتوفرة والتي تشير إلى أن تعديل عوامل الخطورة عند المرأة يخفف من احتمال الإصابة بالأمراض الإكليلية. فتخفيف الكوليسترول عند امرأة مثبت لديها الإصابة بمرض شرياني إكليلي له دور ثانوي هام في الوقاية. وعلى أية حال فإن النساء مع فرط كوليسترول الدم قلما يعالجن بالمقارنة مع الذكور الذين يعانون من هذا الاضطراب. وكما يشكل تدخين السجائر بشكل خاص عامل خطورة هام جداً عند النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل، والذي أخذ يزداد بمعدلات عالية بين الشابات من النساء بالمقارنة مع الشباب من الرجال. وإن تأثير العوامل النفسية كالالاكتئاب (يحدث أكثر بخمس مرات عند النساء) والدعم الاجتماعي والاقتصادي (والذي يقل عند النساء المتقدمات بالعمر) والاستجابات للضغوط الخاصة بكل جنس تتطلب المزيد من الدراسة.

وتشير معظم الدراسات الموجودة إلى أن خطر الإصابة بأمراض القلب الإكليلية انخفض لدى النساء اللواتي يتناولن معالجة هرمونية معينة. وبعد سن الضهي تتضمن التأثيرات الحيوية الوقائية للأستروجين على الجهاز القلبي (جدول 70-9) تنظيم لإفراز الخلايا البطانية لـ (Nitric Oxide)، وزيادة في الشحوم البروتينية عالية الكثافة وتقص في نسبة البروتينات الشحمية قليلة الكثافة والفيبرينوجين ومضادات تكاثر الخلايا العضلية الملساء وتأثيراً مضاداً للأوكسدة، ومهما يكن فإن البيانات الوبائية والتي توجه إلى طريقة استخدام الأستروجين للوقاية من أمراض القلب الإكليلية لها شروط هامة. بالإضافة إلى الفروق بين عوامل الخطورة والإجراءات الصحية بين مستخدمات الأستروجين واللاتي لا يستخدمه. أخفقت إحدى التجارب السريرية الكبيرة (القلب والمعالجة المعيشية بالأستروجين والبروجسترون) (HERS) عند النساء اللواتي يعانين من أمراض إكليلية في إيجاد فروق في الوفيات ونسبة الإصابة باحتشاء العضلة القلبية بين الفئات المعالجة وغير المعالجة. وتظهر الحقيقة زيادة مبكرة في الحوادث القلبية الوعائية في المجموعة المعالجة. وبشكل مشابه، فإن المعالجة المعيشية بالأستروجين في تصلب العصيدي عند النساء المصابات، والتي تتضمن المعالجة بالأستروجين لوحده بالإضافة إلى

الجلد، كلها فعالة في تخفيض فقدان العظم في كل من العمود الفقري وعنق الفخذ، كما أن المعالجة بالبروجستين (Progestin) يجب أن تعطى مع المعالجة الميضة بالأسستروجين لتخفيف خطر الإصابة بفرط تسج البطانة الرحمية والسرطان والتي تنتج عن المعالجة بالأسستروجين غير المعاكس وتأثيره على الرحم. وبشكل الراكسييفين معدل إنتقائي لمستقبلات الأسستروجين يمنع ضياع العظم من العمود الفقري والورك ولكن بدرجة أقل من فعالية المعالجة الميضة بالأسستروجين أو بالاليندرونات Alandronate ولكن الميزة الملققة في الراكسييفين أنه لا يعرض البطانة الرحمية. لذلك فإن إعطاء البروجستين بشكل دوري غير ضروري والذي جعل من الراكسييفين دواء مقبول لدى النساء اللواتي لا يرغبن في استخدام المعالجة الميضة الدورية بالأسستروجين والبروجستين. وإن دور مركبات البيسفوسفونات Biphosphonate والكالسيتونين Calcitonin في منع فقدان العظام مشروح في الفصل 75.

وعلى الرغم من أن نصائح العلاج والوقاية لتخلخل العظام لم تتغير جوهرياً منذ نشر توجيهاات المؤسسة العالمية لتخلخل العظام 1998 فإن المعلومات الجديدة لـ WHI تظهر زيادة في مدى الحدوث للحوادث القلبية الوعائية وسرطان الثدي عند النساء اللاتي يأخذن الأسستروجين والبروجسترون. على الرغم من انخفاض مدى الكسور يمكن أن تبدل نسبة الضرورة للمعالجة الهرمونية لوقاية العظم واستعمال الحرارة لأعضاء أخرى.

يجب أن يتم إنقاص خطر الكسر عند المصابين بتخلخل العظام. ويجب بذل الجهود للتخلص من عوامل الخطورة القابلة للتعديل كالتدخين أو فرط الكحول. ويجب أن تتضمن الأساليب المتبعة لمنع السقوط الحد من الأدوية المهددة ودعم التمارين كما يجب تجنب حمل الأشياء الثقيلة.

وأخيراً، فإنه يجب أن يحدد الأهداف المنطقية للمعالجة فالمعالجة الفعالة سوف تخفض نسبة الكسور إلى النصف ولكنها لا تلغي إمكانية حدوثها كما ويجب إعطاء المريضات مع أعراض كسر جديد المسكنات المناسبة. وعلى الطبيب أن يناقشن بأهمية متابعة المعالجة لتخلخل العظام.

الجسم الخفيف (أقل من 58كغ) والتدخين المستمر والقراءة من الدرجة الأولى مع سوابق شخصية للكسور بسبب رضوض خفيفة (انظر الفصل 75) وعلامة عند العرق القوقازي والضحى المبكر والمعالجة بالتسيرونيد.

تم تعريف تخلخل العظام بحدوث في الكثافة المعدنية العظمية انحراف معياري بمقدار (2.5) أدنى من القيم العظمى عند الشباب البالغين. ويتصف الأشخاص الذين لديهم كثافة معدنية عظمية مع انحراف معياري بـ (1-2.49) أدنى من القيمة الرئيسية بكونهم ناقصي العظم أو لديهم كتلة عظمية ناقصة. وإن تقنية تقييم كثافة النقي العظمي تم شرحها في الفصل (75) وبسبب أن المدخلات الدوائية لمعالجة تخلخل العظام تكون أفضل نتائجها على العمود الفقري، فإن الكثافة المعدنية العظمية للعمود الفقري تستخدم لتقييم مدى الاستجابة للمعالجة.

وبسبب كون المعالجة فعالة جداً في النساء ما بعد سن الضهي، فإن العناية الصحية الأساسية يجب أن تتضمن مدى احتمال حدوث تخلخل عظام المرأة لذلك قياس الكثافة العظمية المعدنية أمر مطلوب لكل امرأة لديها عوامل خطورة (انظر الجدول 75-1) بالإضافة للمرأة التي لديها نقص عظمي أو نقص في الطول أو تغير في شكل العمود الفقري على الصورة الشعاعية للعمود الفقري.

تتطلب المعالجة والوقاية من تخلخل العظام المحافظة على مقدار كاف من الكالسيوم والفيتامين د (VITD) خلال كامل فترة الحياة بالإضافة إلى تمارين تحمل الوزن المنتظمة. وكما أن الفيتامين D يجب أن تتم إضافته للأشخاص وخاصة المتقدمين بالعمر والذين لديهم خطر عوز فيتامين D. وإن المعالجات الحالية والمستقبلية لتخلخل العظام عند المرأة موجودة في الجدول (70-10) حيث أن المعالجة الميضة بالأسستروجين تشكل الوسيلة الأكثر فعالية للوقاية ومعالجة تخلخل العظام عند النساء بعد سن الضهي، حيث يقوم الأسستروجين بتثبيط الارتشاف العظمي وإن المعالجة بالأسستروجين تكون أكثر فعالية إذا تم البدء بها خلال 5 سنوات من الإياس. وإن الأسستروجين المنضم، الاسترايول الميكروني Micronized Estradiol والأسستروجين عبر

الجدول 70-10. أساليب المعالجة الحالية والمستقبلية لتخلخل العظام والوقاية من تخلخل العظام عند المرأة

| الدواء  | الجرعة  | التأثيرات الجانبية  |
|---|---|---|
| الأسستروجينات المتضمة<br>Conjugated Estrogens | 0.625 ملغ / اليوم                                 | مضض أو زيادة حجم الثدي<br>التهاب المهبل بالمبيضات<br>الأمراض الصمعية الحثوية<br>غثيان أو إقياء<br>نفس التأثيرات السابقة |
| Micronized Estradiol<br>استرايول ميكروني      | 0.5 ملغ / اليوم                                   | نفس التأثيرات السابقة   |
| Trans Dermal Estradiol<br>استرايول عبر الجلد  | 0.1 - 0.05 ملغ / اليوم                            | نفس التأثيرات السابقة بالإضافة إلى تهيج الجلد في مكان تطبيقه  |
| Raloxifene<br>والوكسيميفين                    | 60 ملغ / اليوم                                    | مرض صمم حثري  |
| Alendronate                                   | 5 ملغ / اليوم أو 35 ملغ / الأسبوع، 10 ملغ / اليوم | التهاب المري  |
| Risendronat                                   | 30 ملغ / اليوم                                    | التهاب المري  |
| كالسيوم                                       | 1000 - 1500 ملغ / اليوم                           |   |
| فيتامين D<br>Treatment Only                   | 400-800 وحدة دولية / اليوم                        |   |
| Salmon Calcitonin<br>كالسيتونين السمور        | 200 وحدة دولية / اليوم                            | غثيان، حجات مناخية، إسهال   |



## سرطان الثدي وأفات الثدي السلية

فحص الثدي والتصوير الشعاعي في إيجاد كتلة محددة. أما بالنسبة لسرطانة باجيت (Paget) فيجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند حدوث توسف للحلمة ويتم نقيها بخزعة استئصالية. وإن تصنيف المراحل وأساليب المعالجة تمت مناقشتها في الفصل 56.

ألم الثدي شكوى شائعة. ويجب تقييم كتلة ثدي مرافقة بشكل كامل لاستبعاد وجود سرطان الثدي وإن تعديل الغذاء لإنقاص تناول الكافئين قد يفيد عند بغض من لديهن ألم ثدي. ومع أن مانعات الحمل الفموية لا تسبب ألم ثدي فإن المعالجة الهرمونية المعوضة قد تسببه. وتغيير جرعة الأستروجين قد يفيد.

## سرطان عنق الرحم والرحم والمبيض

خبايا الطريق التناسلي عند الأنثى حوالي 70000 أمريكية كل سنة مع أكثر من 20000 حالة وفاة في كل سنة والتي تعود لسرطانات كل من المبيض والرحم وعنق الرحم.

انخفضت نسبة حدوث سرطان عنق الرحم والوفيات الناتجة عنه بشكل كبير في الولايات المتحدة خلال الـ 30 سنة الماضية. ويعود الانخفاض إلى الاستخدام الواسع للطاخة بابانيكولا أي لطاخة عنق الرحم وعندما تكون نتيجة لطاخة واحدة سلبية فإن نسبة حدوث السرطان تنخفض بـ 45% بينما تنخفض تسع لطاخات سلبية خطر حدوث سرطان عنق الرحم بـ 99%. والنصائح المتكررة بإجراء لطاخة لعنق الرحم تحدد بأن هناك لطاخة رئيسية يتم إجراؤها بعمر 18 سنة أو عندما تصبح البالغة فعالة جنسيا، حيث يجب إجراء ثلاث لطاخات سنويا مع تكرار معين يتم تحديده حسب وجدود عوامل خطورة. ومعظم أورام عنق الرحم هي أورام شائكة الخلايا وقد وجد في حوالي 90% منها الـ DNA الخاص بالفيرس الحليمي البشري (HPV). وأكثر 90% من آفات عنق الرحم داخل البشرية هي طليعة لسرطان عنق الرحم وتحوي على DNA الـ (HPV) الأمر الذي يقترح دوراً لـ (HPV) في الاستحالة الورمية. يمكن أن يسبب أكثر من 25 نمط لـ (HPV) أخماجاً في السبيل التناسلي الشرجي عند الإنسان لكن بعض أنماط الفيروس الحليمي البشري (HPV) تسبب آفات داخل بشرية شائكة منخفضة الدرجة، بينما تسبب أنواع خاصة أخرى والتي هي غالبا النمطين 16 و 18 آفات داخل بشرية عالية الدرجة وسرطانات شائكة الخلايا. وينتج عن الاندماج الفيروسي للنمطين 16 و 18 زيادة في التعبير عن بعض البروتينات الفيروسية والتي تقوم بالارتباط بإزالة تفعيل بروتينات الخلية التي تكبت التكاثر الخلوي والذي ينتج عنه فوائد معينة للخلية المخموجة بالـ HPV وإن المعلومات حول التصنيف المرحلي والمعالجة وإنذار سرطان عنق الرحم موجودة في الفصل (56).

يشكل سرطان بطانة الرحم حوالي 7% من كل الخبايا عند المرأة في الولايات المتحدة الأمريكية وعلا عكس سرطان عنق الرحم فإن سرطان بطانة الرحم في ازدياد في الولايات المتحدة وربما يعود ذلك إلى وجود عدد كبير من المتقدمات بالسن وأغلب أورامه هي أورام غدية بالرغم من كون نسبة صغيرة من هذه الأورام هي أغران (Sarcoma)، ولا يوجد حتى الآن طريقة مقبولة لتقصي سرطان بطانة الرحم ولا تشكل لطاخة العنق POP طريقة حساسة للتحري، على أية حال، إن وجود خلايا بطانية غير نموذجية في لطاخة عنق الرحم عند امرأة قبل سن الضهي أو أي خلية بطانية عند النساء بعد سن الضهي يجب أن يدفع نحو مزيد من البحث لنفي سرطان البطانة. وإن العرض

سرطان الثدي هو الخبايا الأكثر شيوعاً عند المرأة. حيث يشكل حوالي 30% من سرطانات المرأة ويسبب حوالي 40000 وفاة سنوياً. وتتضمن عوامل الخطورة لتطور سرطان الثدي عند النساء السن المتقدمة والقصة العائلية والطمث المبكر وتأخر الضهي والمعالجة بالأستروجين وعديمات الولادة أو أول ولادة بعد 25 سنة. يتم تشخيص 15% من سرطانات الثدي عند النساء بعمر أقل من 40 سنة. وتكون نسبة حدوث سرطان الثدي عند المرأة بعمر 80 سنة هي (1) من كل (10) نساء. وتترافق طفرات معينة مورثة في المورثات BRCA-1 و BRCA-2 مع ازدياد في نسبة حدوث سرطان الثدي.

دور الهرمونات المبيضية في حدوث سرطان الثدي غير مفهوم بشكل كامل. ويخفض التاموكسيفين والذي يلعب دور مضاد أستروجين نسيج الثدي من نسبة حدوث سرطان الثدي في الثدي المقابل عند امرأة لديها ورم إيجابي مستقبلات الأستروجين. وقد يلعب التاموكسيفين دور شاد للأستروجين في النسيج الرحمي. وهذا يفسر الزيادة الملاحظة في حدوث سرطان البطانة الرحمية عند اللواتي يعالجن بالتاموكسيفين. وإن التجربة التي تقارن الرالوكسيفين مع التاموكسيفين للوقاية من سرطان الثدي يعاد العمل بها لأن الرالوكسيفين ليس لديه شادات في النسيج البطاني للرحم.

وبالرغم من أن التقصي الوراثي والمعالجة الهرمونية الممكنة ما تزال أساليب وأعدة لتخفيف نسبة حدوث سرطان الثدي. فإن التقصي بحثاً عن سرطان الثدي يشكل أفضل الأساليب المتوفرة لتخفيض نسبة الوفيات بسبب سرطان الثدي. وإن تصوير الثدي الشعاعي (Mamography) أكثر حساسية من فحص الثدي لكشف السرطانات الصغيرة. على أية حال فإن تصوير الثدي الشعاعي يفشل في كشف 10% - 15% من سرطانات الثدي. ويلاحظ انخفاض الوفيات بسبب سرطان الثدي بشكل ملحوظ عند النساء بعمر أكبر من 50 سنة اللواتي يقمن بإجراء تصوير شعاعي للثدي بشكل سنوي بالإضافة إلى فحص الثدي وبالرغم من وجود جدل حول طبيعة إجراء التقصي المناسب للنساء بعمر 40 - 49 سنة فإن المجمع الأمريكي للسرطان ينصح بضرورة خضوع النساء بعمر 40 - 49 سنة للتقصي بإجراء تصوير شعاعي للثدي و يشكل الفحص الذاتي للثدي كل شهر بالإضافة إلى الفحص السريري السنوي من قبل الطبيب إجراءات تقصي هامة.

ومن الهام أن يتم تقييم شكوى النساء من الثدي بشكل دقيق لتجنب التأخير في تشخيص سرطان الثدي. وإن حدوث سرطان الثدي يمكن أن يكون وراء ظهور كتلة في الثدي تزداد مع التقدم بالعمر. وغالبا ما تكون الكتل في الثدي عند البالغات أورام غدية ليفية (Fibroadenoma) حيث أن 10% من كتل الثدي بعمر 25-40 سنة تكون خبيثة بينما تشكل 35% عند النساء بعمر 35-55 سنة كما تشكل الكتل الخبيثة السرطانية 85% من كتل الثدي عند النساء بعمر 55 سنة. تشكل الأورام الغدية الليفية حوالي 25% من كتل الثدي عند النساء بعمر 25-40 سنة وتشكل 10% عند النساء بعمر 35-55 سنة. أما آفات الثدي الكيسية الليفية فإنها تشكل حوالي 55% من كتل الثدي بعمر 25-40 سنة وتشكل 30% بعمر 35-55 سنة. ويتم تمييز الكتل الكيسية بسهولة عند الكتل الصلبة وذلك بأخذ رشافة بإبرة رفيعة. ويجب تقصي الكيسات التي تحوي سائل مدمى أو التي لا تزول بالارتشاف بشكل أفضل عن طريق الخزعة. يتطلب وجود احمرار الثدي أو غرور الجلد إجراء خزعة ليتم نفي السرطان حتى ولو أخفق



يلي: (1) البالغات الفعالات جنسياً، (2) المرأة التي لديها سوابق إصابة بالسيلان البني، (3) الموسعات، (4) النساء المشردات، وإن السفلس (Syphilis) هو مرض قابل للشفاء والذي ازداد بشكل درامي بين النساء بكل الأعمار من عام 1985 إلى 1990م. وأصبحت البالغات من النساء بالسفلس بضعف نسبة إصابة أقرانهن من الذكور وذلك في عام 1993. وكما أن الأمريكيات من أصل أفريقي يصبين بنسبة تصل إلى سبع أضعاف نسبة الإصابة لدى كل النساء. وإن الإفرنجي الخلقي هو خمج ولادي مليء بالمصائب والذي يمكن الوقاية منه بشكل كبير، ويجب إجراء الفحوصات المصلية لكل النساء الحوامل. وعلى أية حال لأن ثلث النساء اللواتي يلدن أطفال مصابين بالسفلس الخلقي لا يتلقين عناية طبية قبل الولادة كما أن الفحوص المصلية عند نصف الأمهات اللواتي يلدن أطفال مصابين كانت سلبية خلال النصف الأول من الحمل. ولذلك إعادة الفحوص المصلية عند الولادة هي إجراء مستطب لدى المريضات عالية الخطورة يجب معالجة كل الولدان من أمهات لديهن الفحوص المصلية إيجابية كما يجب أن يعالج الذين على علاقة جنسية مع الأم.

يجب إجراء قصصي فيروس نقص المناعة البشري (HIV) بشكل روتيني عند كل النساء الحوامل. وذلك لأن معظم النساء المصابات بـ (HIV) لا تظهر لديهن أعراض كما أن المعالجة المناسبة للأم المصابة بـ (HIV) تخفض نسبة انتقال المرض للوليد بنسبة 67% على الأقل (انظر الفصل 107) كذلك يجب أن تكون استشارة التوعية حول الخطر الناجم عن الاتصال الجنسي وخصوصاً إذا كان الشريك الجنسي يتعاطى المخدرات ويديها بالإضافة إلى التأثير الوقائي للواقي الذكري (Condom) جزء روتيني من العناية الصحية لكل من الرجل والمرأة.

تشمل (PID) الآفات الحوضية الالتهابية طيف من الاضطرابات الالتهابية في الطرق التناسلية العلوية والتي يمكن أن تشمل: التهاب باطن الرحم، التهاب البوقين، الخراجات البوقية المبيضية بالإضافة إلى التهاب البيوتان الحوضي. حيث تعزى معظم الحالات إلى العضويات المرضية المنقولة عن طريق الجنس حيث أن البالغات يتعرضن لخطر إصابة أكثر من أي عمر آخر ومن عوامل الخطورة الأخرى المعروفة نجد تعدد الشركاء الجنسيين والعلاقة مع شركاء جنسيين جدد خلال 30 يوم. وإن آفات الحوض الالتهابية (PID) هي السبب الرئيسي المؤدي للعقم والذي يمكن الوقاية منه، حيث أن إصابة لمرة واحدة بـ (PID) يمكن أن تسبب عقم عند النساء بنسبة 13% من المصابات. كما أن معدل حدوث العقم يرتفع بسرعة كبيرة عند تكرار الإصابة بآفات الحوض الالتهابية (PID) حيث أن حوالي 30% من النساء المصابات يصبين بالعقم بعد الإصابة مرتين بـ (PID) وقد تصل نسبة الإصابة بالعقم عند النساء المصابات إلى 50%-75% عند تكرار الإصابة بـ (PID) 3 مرات أو أكثر. ويشكل الحمل الهاجر التالي وهو السبب الرئيسي المؤدي للوفيات المرتبطة الحمل اختلاط رئيسي عند الأمريكيات من أصل أفريقي.

تشخيص (PID) صعب لسبب تنوع الأعراض والعلامات التي قد تظهر حيث أن العديد من المصابات لأعراضيات ثلاثي المصابات اللواتي أثبت بالتظير أصابتهن بـ (PID) لا يتذكرن قصة الإصابة بهذا المرض كما أن بعض النساء يمكن أن يتظاهرن لديهن أعراض ضعيفة جداً مثل النز المهلي أو عسرة الجماع (Dyspareunia). وبالرغم من أن تظير البطن يمكن أن يستخدم لتشخيص التهاب البوقين فإنه ليس متوفر بشكل سهل ليتم استخدامه في جميع الحالات. ولذلك يعتمد تشخيص الـ (PID) على الموجدات السريرية، ولكن لا يمكن لأي من القصة المرضية وحدها أو الموجدات السريرية والمخبرية أن تملك الحساسية والنوعية الخاصة بـ (PID) ليتم تشخيصه والمعالجة التجريبية يجب أن يتم البدء بها عند أي مريضة لديها احتمال خطر الإصابة بـ (PID) والتي توجد لديها كل المعايير التالية ولا يمكن التعرف

الأكثر ظهوراً هو النزف الرحمي الشاذ. وإن أي نزف رحمي شاذ لدى امرأة بعد سن الضهني أو تغير في شكل النزف عند مريضة تخضع للمعالجة الهرمونية المبيضة يتطلب فحص شامل والذي يتضمن خزعة رحم. يحدث سرطان المبيض عند حوالي 70 امرأة في الولايات المتحدة. وعلى عكس سرطان عنق الرحم فلا يوجد طريقة فعالة للمسح. بينما سرطان بطانة الرحم يتظاهر في مراحله المبكرة بنزف شاذ فإن سرطان المبيض غالباً غير أعراض حتى يتطور المرض إلى مراحل متقدمة (انظر الفصل 56).

## الأمراض المنقولة بالجنس، وأمراض الحوض الالتهابية

إن الانطباع الصحي حول الأمراض المنقولة بالجنس (STDs) بأنها تتقل بشكل غير متناسب مع المرأة. وإن المرأة أكثر تعرضاً للإصابة بمعظم الأمراض المنقولة بالجنس. وإن تشخيصها أكثر صعوبة عند المرأة لأن الخمج الحاد يمكن أن يكون لا أعراض. ويمكن أن ينتج عنها عواقب جدية مثل آفات الحوض الالتهابية (PID) والعقم وزيادة الأمراض والوفيات في فترة ما حول الولادة وفي مرحلة الوليد. وسرطان عنق الرحم. وإن أي شخص يقوم باتصال جنسي هو معرض لخطر الإصابة بأحد الأمراض المنقولة بالجنس (STD). وفي حالة الأخماج القابلة للعلاج مثل أخماج المتدثرة (Chlamydia) والإفرنجي (Syphilis) وداء المكورات البنية (Gonorrhea) من الهام معالجة جميع الذين على اتصال جنسي والأشخاص المخموجين. ويجب أن تقوم العيادات التي تقدم المعالجة للمرأة بشكل مفرد أيضاً إما بتعديل نمط حياتها اليومي ومعالجة الذكر الذي على اتصال جنسي معها أو القيام بترتيبات للحصول على العلاج المناسب للشريك الجنسي. ويقدم الفصل 106 معلومات خاصة حول المعالجة المقترحة لكل خمج حسب العامل المرض المسبب.

بعض الإجراءات المتبعة للبحث عن بعض العوامل المرضية فعالة في التحري عن وجود الأخماج عند عدد كبير من المصابين بالأعراض ولأن 75% من النساء المصابات بالمتدثرة التراخومية لأعراضيات وحوالي 20%-40% من النساء المصابات قد يحدث لديهن آفة حوضية التهابية (PID) ولهذا فإن إجراءات البحث عن المتدثرة التراخومية هي أحد الإجراءات الهامة للحد من أمراضيتها. والبالغين معرضين لخطر أكبر حيث يقدر أن كل 1 من 10 أشخاص يتعرض للإصابة بهذه الجرثومة. وينصح تكرار البحث عن جرثوم المتدثرة التراخومية عند البالغين الفعالين جنسياً وللنساء بعمر 20-24 سنة، خصوصاً إذا لم تكن المرأة تستخدم موانع حمل حاجزية أو لديها شريك جنسي جديد أو شركاء متعددين ويمنع علاج المرأة الحامل المصابة به انتقال المرض إلى الجنين أثناء الولادة. وينصح الأشخاص المعالجين من الإصابة بالمتدثرة التراخومية بالامتناع عن العلاقات الجنسية بعد إعطاء جرعة دوائية واحدة أو بعد إعطاء خطة علاجية لسبع أيام كاملة.

عند الإصابة بالنيسيريات البنية فإن نسبة كبيرة من النساء المصابات لأعراضيات و 10%-40% من النساء غير المعالجات يتطور لديهن آفة حوضية التهابية (PID) وبالرغم من أنها أقل شيوعاً من المتدثرة التراخومية فإن معدلات الإصابة بالمكورات البنية ازدادت بين البالغين في عدد من المناطق الجغرافية، لذلك فإن إجراءات البحث ضرورية للحد من هذا الخمج، حيث يجب فحص كل امرأة لديها خطورة عالية لحدوث الأمراض المنقولة بالجنس (STDs) دورياً تشمل النساء اللواتي لديهن خطورة عالية لكن لا يقتصر الأمر عليهن على ما

## الجدول 70-11: الخطط العلاجية لأفات الحوض الالتهابية

طريقة المعالجة الوريدية

Cefotaxime: 2 غ كل 12 ساعة أو Cefoxitin 2 غ كل 6 ساعات + Doxycycline 100 ملل كل 12 ساعة

Clindamycin 900 ملل كل 6 ساعات + Gentamicin 2 ملل كغ جرعة بحبل له تتبع جرعة 1.5 ملل/كغ كل 8 ساعات\*

الطرق العلاجية الأخرى

Gellatone 250 ملل تصلياً (جرعة وحيدة) أو Cefixime 2 غ عصب

(جرعة وحيدة) مع Doxycycline 1 غ + Probenecid 100 ملل مرتين

بالتيم لمدة 14 يوم

\*بدون علم من أن الجرعة اليومية من Gentamicin له يتم تصميم فعاليتها في معالجة آفات الحوض الالتهابية فلها فعالة في معالجة حالات متشابهة

## الجدول 70-12: المعايير التي تؤدي لدخول المصابات بـ (PID) إلى

المشفى

الحالات الالتهابية الحرجية التي لا يمكن معيها مثل: التهابات الزائدة

(Appendicitis)

، إذا كانت المصابة حامل

المريضة لا تستجيب للمعالجة بالصادات عن طريق الفم

المريضة غير قادرة على تحمل أو متابعة الأدوية الدوائية

- المريضة لديها مرض شديد، أو غثاء أو إفشاء، أو حمة شديدة

المريضة لديها حاجات برقية لغيره

- المريضة ناقصة الماعة (مثل: المريضة المعالجة بـ فيروس نقص المناعة

'المكببة مع انخفاض في تعداد CD4، أو تناول مثبطات مناعية أو

لديها مرض آخر)

لأقصى حد يتم تخفيفه بـ سيلان البول من المثانة بالإضافة) والسلس الوظيفي (وهو فقدان البول نتيجة للعوامل الخارجية، مثل الإصابة بالنشبة الدماغية أو عدم القدرة على الحركة) إن السلس البولي شائع عند النساء: حيث في الواقع تشكل نسبة حدوثه حوالي 25٪ من النساء، بعد سن الضهي. وبالمقارنة فإن حدوثه غير شائع عند الرجال. إن إحليل المرأة السليمة يتألف من عدد من الشيات التي تشكل صمام من المخاطية. تملك الخلايا الإحليلية المخاطية مستقبلات أستروجين والذي هو ضروري للمحافظة على فعالية وظيفة المخاطية الإحليلية. ويمكن أن يحدث السلس الجهد في فترة ما حول سن الضهي بسبب فقدان مرونة والتوتر في البشرة الإحليلية، بالإضافة إلى الشذوذات التي تحدث في المخاطية الإحليلية بسبب الأستروجين. قد يحدث خلل وظيفة مخرج المثانة بسبب وجود قيلة مثانية إحليلية (هبوط المثانة والإحليل إلى المهبل) أو ضعف مقوية المعصرة الخارجية (مثل أذية العصب الاستحيائي) أو عدم كفاءة عنق المثانة (غالبا بسبب إجراء جراحي باضع سابق مثل: تثبيت الإحليل Urethropexy).

يجب أن يتضمن تقييم المرأة التي تعاني من السلس القصص المرضية والتي تشخص بشكل واضح نوع السلس وتكراره والمعالجات الحالية. والمشاكل الطبية المرافقة (مثل: الداء السكري - إصابة عصبية بدئية) بالإضافة إلى الحالة الهرمونية الحالية. والتي تؤثر على هام من القصص المرضية. ويجب أن يتضمن الفحص الجسدي فحص كامل للحوض مع فحص دقيق لمخاطية المهبل والإحليل. بالإضافة لإجراء فحص عصبي كامل. وكذلك فحص المستقيم والذي يقدر بشكل خاص الاسترخاء وتوتر المعصرة بالإضافة إلى وجود أو عدم وجود القيلة المستقيمة. أو وجود غمزة شرجية. وتحري القدرة على تقليص المعصرة إراديا، وللمزيد من التحري يجب أن يتضمن الفحص تحليل البول وزرعه لنفي وجود خمج بولي كما يجب التحري عن وجود ثلمة بولية بعد الإفرغ، ويستلزم تحويل المريضة إلى طبيب بولية تناسلية لإجراء فحص الديناميكية البولية عند المرضى مع سوابق جراحة حوضية، أو سلس بولي ليلي، أو سلس دائم أو زيادة الثلمة البولية بعد الإفرغ أو سوابق أو وجود دلائل على مرض عصبي، تعتمد المعالجة

على أي تشخيص آخر لديها: (1) مضض في أسفل البطن. (2) مضض في الملتفات (3) مضض بتحريك عنق الرحم. ويتوفر المزيد من الدعم للتشخيص عند وجود نز شاذ من عنق الرحم. ووجود قصة إصابة بـمخج الناييسريات البنية (N.gonorrhed) أو المتدثرة التراخومية (C.Trachomatis) وهناك معايير مثبتة الـ (PID) هي (1) دليل تشريحي أمراض على وجود الانتباز الباطني الرحمي بالخزعة البطانية الرحمية. (2) أنبوبي فالوب متمسكين ومملوئين بالسوائل مع وجود أو عدم وجود سائل حر في الحوض أو بوجود خراجات مبيضية بوقية تظهر في تصوير البطن (3) مشاهدة شذوذات تتوافق مع (PID) بتظير البطن. والاشتباه ولو بشكل خفيف بهذا التشخيص والبدء بالمعالجة التجريبية عند المرأة التي تشكو من أمراض غير نموذجية هو أمر ضروري.

يقدم الجدول (70-11) الطرق العلاجية المقترحة من قبل مراكز التحكم بالأمراض والوقاية منها ولا توجد بيانات متوفرة حاليا للمقارنة ما بين المعالجة بالحقن مع المعالجة الفموية أو بين إجراءات علاج المريضة داخل المشفى أو المريضة الخارجية المنقلة. وإن و إن الجدول (70-12) يتضمن المعايير الحالية التي تقتضي إقامة مريضة الـ (PID) في المشفى: المريضة يجب أن تظهر تحسن سريري ملحوظ خلال 3 أيام من بدء المعالجة، أما المريضة التي استمرت لديها الحمى أو لم يظهر لديها تحسن في مضض البطن والملتفات وعنق الرحم بالحركة فهذا يتطلب القيام بإجراءات تشخيصية أخرى بالتدخل جراحياً. ويجب تقييم إصابة الشركاء الجنسيين للمصابات بالـ (PID) بـ (STDs) الأمراض المنقولة للجنس ويجب أن يتلقوا العلاج الخاص بالمتدثرة التراخومية والنايسريات البنية حتى ولو لم تظهر الدراسات التشخيصية أي دليل على الإصابة بها.

## السلس البولي

السلس هو خروج البول لإراديا، والذي يحدث عندما يتجاوز الضغط ضمن المثانة الضغط ضمن الإحليل. يصنف كما يلي: السلس الجهد (والذي له علاقة بتغير الوضعية أو مناورة فالسايفا عند السعال أو العطاس) والسلس الزحيري (تسرب البول مع الرغبة الشديدة بالتبول)، والسلس البولي بالإفاضة (إن الضغط في المثانة المتوسمة

الجدول (70-13) : أساليب المعالجة الحالية والمستقبلية لتخلخل العظام والوقاية من تخلخل العظام عند المرأة

| العلاج                 | الاستطباب            | الجرعة المبدئية                       |
|------------------------|----------------------|---------------------------------------|
| Oxybutynin Chloride    | المسكن الزحيري       | 2.5 ملغ من (1-7) مرات في اليوم        |
| -Sulfate lyoscyamine   | تمعد البيلات/ الزحير | 2/1 (حبة 375 ملغ) مرة لمرتين في اليوم |
| Propantheline- Bromide | المسكن الزحيري       | 11 ملغ (1-3) مرات في اليوم            |
| Pseudoephedrine*       | مسكن مختلط           | 12 ملغ (1-3) مرات في اليوم            |
|                        | المسكن الجهندي       | 50 ملغ (1-3) مرات في اليوم            |

\* أفضل ما تعطى هذه الأدوية في وصفات تحرير الدم

للإجابة بصراحة أكبر على الأسئلة الشخصية عن السوابق عندما يكن لوجودهن مع الأطباء .

ويمكن أن تظهر الأمراض المترافقة مع العنف المنزلي عند القيام بإجراءات سريرية مختلفة للعناية الصحية كما تتظاهر بأشكال جسدية ونفسية متعددة. ويقدم قسم الإسعاف غالباً المساعدة للنساء ضحايا العنف، مثل الكسور المتعددة والندبات الفرجية والمستقيمة بالإضافة إلى محاولات الانتحار والتي تشير إلى وجود العنف المنزلي. وبالرغم من وجود خطورة حدوث أذيات كبيرة أو حتى الوفاة فإن النساء مع سوابق العنف المنزلي غالباً ما يأتين إلى طبيب العناية الصحية بالشكاوي الجسدية الأخرى. ولذلك التحري الدقيق عند المرأة عن سوابق العنف العائلي هو أمر ضروري. وتتطلب معالجة حالة العنف المنزلي تقييم وتدبير فوري للأذيات، وتوفير الدعم العاطفي والنفسي بالإضافة إلى استشارة المراكز المهتمة بتوفير السلامة للمريضة وأطفالها. وهذه تشكل الإجراءات الرئيسية في تدبير ضحايا العنف المنزلي.

## اضطرابات الإدراك والشعور

يختلف حدوث نماذج اضطرابات الإدراك والشعور بين الرجال والنساء. حيث يحدث الاكتئاب والقلق واضطرابات الشعور عند النساء بضعفين إلى ثلاثة أضعاف نسبة حدوثها عند الرجل، وبالرغم من أن حدوث انفصام الشخصية متساوي عند كل من الرجل والمرأة فإن بدايتها تتأخر حوالي كسنوات عند المرأة ويمكن أن يزداد حدوثه خلال فترة انخفاض الأستروجين. وكما أن الاضطرابات الشائبة القطب متساوية الانتشار عند كل من المرأة والرجل لكن للنساء فترات أكثر من الاكتئاب وتغير أسرع في المزاج. وبالإضافة إلى أن التغير السريع في المزاج المحرض بالأدوية أو بفرط نشاط الدرق أكثر ظهوراً عند المرأة. كما أن الانتشار الأكبر للاكتئاب والقلق يمكن أن ينتج ولو بشكل جزئي عن تأثير الهرمونات على فعاليات النواقل العصبية. حيث أن للأستروجين تأثير مضاد للدوبامين وتأثيرات داعمة للسيروتونين. بينما تؤثر مستقبلات الأستروجين على مستقبلات غاما أمينو بوتريك أسيد (Amino Butyric Acid).

حيث أن الخبراء لا يتفقون حول أن تحري الحركية البولية هو ضروري قبل إجراء العمل الجراحي لكل النساء المصابات بالسلس الجهندي دون وجود علامات وأعراض.

على السبب المرضي للسلس. وإن العديد من العلاجات الطبية متوفر حالياً كما أن المعالجة الهرمونية المعيسة غالباً مفيدة عند المرأة بعد سن الضمهي والتي لديها سلس بولي. وأساليب علاجية أخرى مذكورة في الجدول (70-13) بالإضافة إلى العلاج الدوائي فإن التمارين لعضلات الحوض وتحسن وتزيد من قوة العضلات التي تشكل أرضية الحوض. وكما أن التبول بانتظام دون انتظار الإلحاح للتبول يمكن أن يفيد أيضاً وأخيراً فإن الجراحة مستطبة عندما تفشل معظم العلاجات المحافظة.

## العنف المنزلي

إن العنف ضد المرأة هو مسألة هامة في العناية الصحية. حيث يشكل العنف ضد النساء في الولايات المتحدة السبب الرئيسي في أذية النساء بعمر 15-44 سنة. وحيث يقدر بأن 2-4 مليون امرأة في الولايات المتحدة يساء معاملتها جسدياً كل سنة وهذا العنف يمكن أن يحدث في واحدة من كل أربع عائلات. ويحدث العنف المنزلي عند كل الثقافات والأعراق والطبقات الاقتصادية الاجتماعية المختلفة. وإن تكرار زيارة الطبيب للعديد من المشاكل يمكن أن يعتبر دليل على أن المرأة هي ضحية للعنف، وذلك لأن المرأة غالباً ما تشكي من أمراض جسدية عديدة بدلاً من أن تشكي من الإساءة في معاملتها. وفي العائلات التي تكون فيها المرأة ضحية للعنف فإن الأطفال أيضاً يتعرضون للمهاجمة. ولذلك فإن من الضروري أن يتعرف الطبيب على المريضات اللواتي هن ضحايا العنف.

لا يشمل العنف المنزلي العنف في العلاقات الزوجية لكن أيضاً في أشكال العلاقات الأخرى كالعاشرة واللقاءات. وبالرغم من أن كل المريضات يجب أن يتم سؤالهن عن إمكانية إساءة معاملتهن جسدياً وجنساً وعاطفياً فإن القليل من الأطباء المسؤولين عن عنايتهم الصحية يسألون عن المعلومات بشكل دائم. وعلى الرغم من أنه صعب عاطفياً وأمر محرج بالنسبة للمرأة التي تساء معاملتها أن تعبر عن سوابق أو ما يحدث حالياً من إساءة لها. تميل النساء اللواتي تساء معاملتهن

وغالبا ما يتغير المزاج والحالة النفسية تبعا لتموج الهرمونات خلال الدورة التناسلية. وكما أن الاضطرابات والقلق التي تحدث قبل الطمث تحدث خلال الطور اللوتيني من الدورة الطمثية. وتزول خلال (1-2) يوم من حدوث الطمث. وكما أن موانع الحمل الفموية يمكن أن تسرع عودة حدوث الاكتئاب عند امرأة مع سوابق حدوث اكتئاب. وكما أن خطر حدوث الذهان (النفاس) والاضطرابات النفسية الهامة الأخرى تنخفض خلال الحمل بينما تكون عالية خلال فترة ما بعد الولادة. حيث أن حوالي 10٪ من النساء يحدث لديهن اكتئاب ما بعد الولادة وتكون ذروة الحدوث خلال (4-5 أشهر) منها. ويتوافق الاكتئاب بعد الولادة مع آفات عاطفية وإدراكية عند الأطفال. ولذلك التعرف على الحالة والمعالجة المناسبة لها تفيد كل من الأمهات والأطفال. وبالرغم من أن المعالجة الأستروجينية تخفف من حدوث الاكتئاب بعد الولادة فإنها تسرع حدوث تغير المزاج في الاضطرابات المزدوجة.

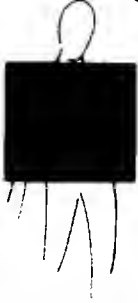
حدث عند الضهي تغيرات جسدية عصبية وإدراكية متعددة. وحيث يزداد خطر حدوث اكتئاب ما حول سن الضهي عند النساء مع سوابق حدوث اضطرابات المزاج المتعلقة بالدورة الطمثية.

بينما عند الكبار في العمر، فإن نسبة حدوث العته بسبب الخرف (Alzheimer) أكبر عند المرأة بـ 2.7 مرة. وتكون نسبة حدوث العته بسبب الاحتماءات المتعدد متساوية بين الجنسين. وكما أن الدراسات الوبائية تشير إلى أن المعالجة الميعضة الأستروجينية يمكن أن تمنع حدوث (Alzheimer) وهناك تجارب سريرية يتم إجراؤها لدراسة هذا الموضوع.. وعلى أية حال، في الوقت الحالي، لا يوجد هناك فائدة واضحة عن أن المعالجة الهرمونية تقي من الزهايمر.

#### أفاق مستقبلية

- فهم أفضل كيف أن اختلاف الجنس يؤثر في الصحة والمرض والامتناع للعلاج
- فهم لفوائد المعالجة، لاني، من المعالجة الهرمونية الميعضة وتعديل مستقبلات الأستروجين المختارة
- فهم كيف أن الهرمونات الحسية تغير الصحة والمرضى لأعضاء أخرى (مثلا الجهاز القلبي الوعائي والسكري والعصبي والعصلي الهيكلية والمعدني المعوي)
- فهم أفضل لتأثيرات الهرمونات الانثوية على صحة وامراضية الجهاز القلبي الوعائي
- فهم للعوامل التي تؤثر على سرعة تأثير أمراض المفاصل وانعظم الهرمونات الانثوية.

## صحة الرجال



### 71 - مواضيع صحة الرجال

- A- ضخامة البروستات السليمة.
- B- التهاب البروستات.
- C- اضطرابات النعوظ
- D- سرطانات الرجال

## مواضيع صحة الرجال

التناسلي وهو يدمج جوانب من علم الأورام والوظيفة التناسلية والخصم.

من الحالات الخبيثة والسليمة والتي تحدث في كلا الجنسين شائعاً في الرجال من النساء. وعلى كل حال. هذا القسم يبحث في أمراض خاصة بالرجال بسبب تداخلها بالأعضاء التناسلية والجهاز

## أ. ضخامة البروستات السليمة

المحور القندي النخامي تحت المهادي) يتحول إلى ديهدرتستوسترون بواسطة تأثير الأنزيم DHT . 05a-reductase هو الأندروجين داخل الخلوي الأهم. ويعتقد أنه المسؤول عن تطور والمحافظة على تطور نمو الخلايا التضخمي المميز لـ BPH.

وإن تطور الـ BPH يحدث بشكل رئيسي في نسيج البروستات المحيط بالإحليل والمشار إليه بالمنطقة الانتقالية (شكل 71-2). وأن نمو النسيج في هذه المنطقة يقود إلى ظاهرة انسداد مخرج المثانة BOO والتي تقود إلى علامات وأعراض BPH. وإن BOO يحدث نتيجة لآليتين: 1- انسداد ميكانيكي ناتج عن زيادة حجم النسيج في المنطقة حول الإحليل من البروستات. 2- انسداد ديناميكي (حركي) الناتج عن زيادة المقاومة في العضلات الملس في عنق المثانة وفي غدة البروستات. والاستجابة لعضلات المثانة لزيادة المقاومة في مخرج المثانة الناتج عن اتحاد الانسداد الميكانيكي والزيادة في مقاومة عضلات البروستات وعنق المثانة هو أيضاً مهم. ولكنه مميز بشكل أقل. وعند ازدياد مقاومة مخرج المثانة تستجيب المثانة لزيادة قوة التقلص. وهذا العمل الإضافي ينتج من تغيرات فيزيائية وكيميائية في وظيفة المثانة.

تكون المثانة قادرة على الإعاضة في المراحل المبكرة من نمط تطور BOO (انسداد مخرج المثانة). وعلى أي حال. مع انسداد مستمر. فإن المريض سوف يطور بشكل نموذجي أعراض طرق بولية سفلية (LUTS) خاصة أمراض إيطراحية تهيجية مثل بوال ليلي والحاح وبشكل عاجل إن تكرر هذه الأعراض سوف يقود المريض للبحث عن عناية طبية. وفيما بعد خلال تطور عملية الانسداد فإن جدار المثانة سيصبح متسكك وفائد للمطاوعة. إن الفقد الناتج للمطاوعة هو نتيجة النقص في السعة الوظيفية للمثانة والذي يزيد من الأعراض الإطراحية التهيجية (التخريشية) للمريض.

ضخامة البروستات السليمة (BPH) هي عبارة عن ضخامة غير خبيثة لغدة البروستات وهي أكثر شيوعاً في المرضى الذكور المسنين. وإنه من المحتمل أن أكثر من نصف الرجال بعمر خمسين سنة أو أكثر سوف يطورون دليل نسيجي لـ (BPH) من خلال حياتهم. وبالنسبة لهؤلاء فإن 50% أو أكثر سوف يطورون أعراض بولية سفلية (LUTS) والتي ستدفعهم بشكل عاجل للبحث عن عناية طبية. وبشكل إجمالي فإن LUTS يمكن تقسيمه إلى مجموعتين: A- أعراض إيطراحية انسدادية. B- أعراض إيطراحية تخريشية الجدول (71-1).

وعلى الرغم من أن أغلبية المرضى الذين يبحثون عن عناية طبية من أجل BPH يفعلون ذلك، وذلك بسبب الأعراض المرافقة من (LUTS) فإنه من المهم أن ندرك أن أعراض مشابهة لـ LUTS يمكن أن تكون نتيجة لعوامل مختلفة متعددة والتي تتضمن أمراض جهازية مثل الداء السكري، بالإضافة للحالات العصبية والتي تتضمن الباركنسونية، والتصلب اللويحي المتعدد والأمراض الوعائية الدماغية (شكل 71-1). وإنه من المهم تقييم المريض من أجل هذه الحالات التي ليس لها علاقة (BPH) وذلك للقيام بالإجراء الأمثل للمعالجة. ويجب إعطاء الاهتمام أيضاً للاستعمال الدوائي لأن عدداً من الاستعمالات الدوائية عند المسنين يمكن أن ينتج عنها أعراض بولية متنوعة تتضمن كلاً الأعراض الإطراحية الانسدادية والتخريشية.

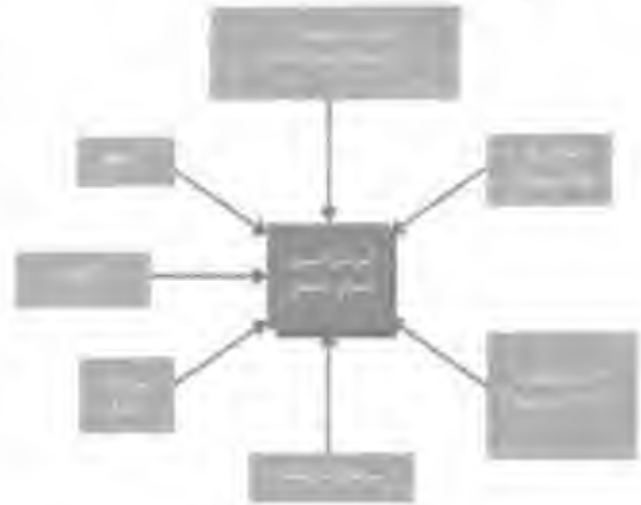
## الفيزيولوجيا المرضية :

أن نمو البروستات والتطوير المترتب عليه لـ BPH تحت تأثير التستوستيرون والمستقلب الأكثر فعالية وهو دي تستوستيرون OHT أن التستوستيرون (الذي ينتج من الخصى وسيطر على إنتاجه بواسطة

وإن تقييم المريض الذي يبدي مجموعة من الأعراض البولية يمكن أن يتم بسهولة باستخدام دليل الأعراض للجمعية الأمريكية للبولوجيات (AUA)، وهو استبيان مصدق ذاتي مؤلف من سبع أسئلة مرتبطة بأعراض الـ BPH والـ BOO. وباستخدام مشعر الأعراض AUA يمكن تصنيف الأعراض كمعتدلة (0-7) ومتوسطة (8-19) وشديدة (20-35) وإن الأدلة كانت في مشعر الـ AUA مفيدة خلال التقييم المبدئي مثل التقييم الكلي لشدة الأعراض.

وخلال الزيارات القادمة لتقييم نتائج أي مداخلات دوائية أو جراحية. ويجب أن يجرى فحص فيزيائي عام والذي يتضمن فحص مستقيمي اصبعي DRE (مس شرجي)، بالإضافة إلى فحص عصبي مركز. وإن تحليل البول (بواسطة المغاس أو الفحص المجهرى لكثافة البول) هو تحليل إلزامي لاستبعاد البيلة الدموية أو يكون دليل لخمج في السبل البولي. والبيلة السكرية يمكن أن تكون موجودة ذات دلالة هامة، خاصة إذا لم تكن موجودة سابقا. إن الخطوط الأساسية للفحص السريري البدني لتشخيص BPH هي كرياتينين المصل لتقييم الوظيفة البولية عند كل المرضى الذين يبدون أعراض وعلامات تشير لـ BPH. على أي حال، هذه التوصية أصبحت تحت بعض الفحوصات الدقيقة بسبب نتائجها الغير مرضية في الكشف من نقص البول الثانوي للاعتلال البولي الانسدادي. وتبعا لنفس الخطوط الأساسية للفحص السريري، فإن قياس مولد الضد البروستاتي النوعي (PSA) يعتبر اختياري خلال التقييم المبدئي.

إن الفحوص الأخرى قد اعتبرت إضافية، وعلى أي حال، قد تكون مفيدة خاصة في هؤلاء المرضى الذين يبدون علامات عرضية متوسطة إلى شديدة من AUA في تقرير فيما إذا أو لم تكن أعرض المريض منسجمة مع الانسداد الناتج من BPH. إن قياس جريان البول هو طريقة غير جراحة (غير غازية) لقياس معدل الجريان البولي وهو الطريقة الأفضل لتقييم المرضى الذين يبدون علامات BOO. وعلى أي حال، فإن المرضى الذين يبدون معدلات جريان منخفضة قد يكون لديهم ضعف في الوظيفة الدافعة للبول. وإن قياس المثانة البولية قد يتم بواسطة قسطرة الاحليل أو بفضل بواسطة تصوير سونوграфия

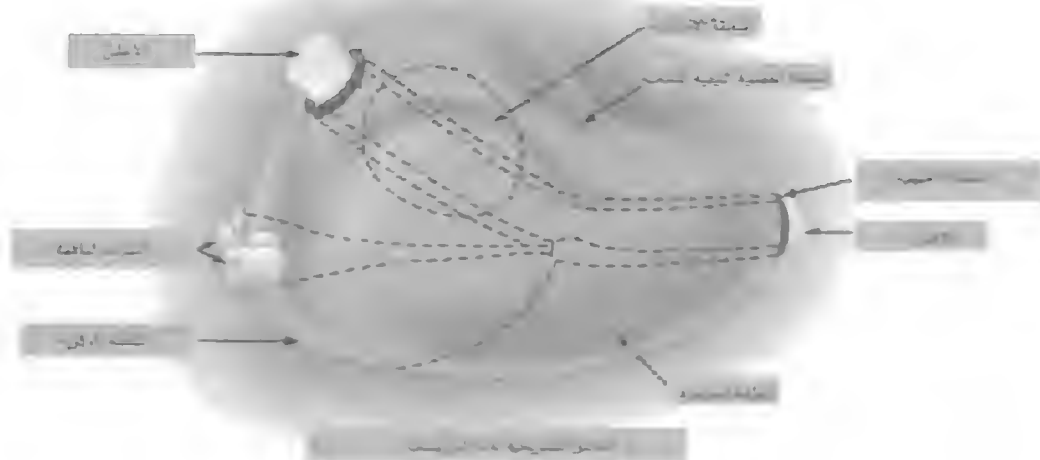


الشكل 71-1.

| الجدول 71-1. أغراض بوليصة سفلية | اسم المدي            |
|---------------------------------|----------------------|
| تجبر (نعرش)                     | مفتوح                |
| متكرر                           | تدفق بطيء            |
| ليلى                            | توقف ويبدأ الاضطراب  |
| ملح (عاجل)                      | سقوط بافراغ غير كامل |
| سلس ملح                         |                      |

## التشخيص

إن التقييم المبني على أعراض انسدادية بولية فعليه LUTS  
توحي بBPH. ويجب أن يتضمن قصة طبية مفصلة مركزة على  
الأعراض البولية للمريض. بالإضافة إلى قصة المريض الطبية  
السابقة، والمتضمنة أي حالة مرضية إضافية وأي إجراء جراحي  
سابق، والأحوال الصحية العامة وقصة تعاطي الكحول و/أو التدخين.



الشكل 71-2.

يمكن تدبيرهم بشكل فعال مع أقل قدر ممكن من التأثيرات الجانبية باستخدام أحد الأدوية المشروحة في الأسفل. وبشكل عام فإن التدبير الطبي يعتبر أولي للمرضى الذين يبدون علامات عرضية متوسطة أو شديدة من AUA. ومن المهم أن نلاحظ أنه في حال عدم وجود استجابة للجراحة (أسر بولي معند، أو كلاء استسقيائي مع أو بدون تلف كلوي جمع متكرر في السبيل البولي، أو بيلة دموية شديدة متكررة أو مثانة محصاة) فإن القرار بمباشرة أي نمط من العلاج طبي كان، دوائي أم غير ذلك فإنه محكوم بشكل أساسي بدرجة الإزعاج التي تسببها هذه الأعراض. وكل مريض له إدراك مختلف للأعراض التي يشكو منها. لذلك فإن بوال ليلي مرتين في الليلة قد لا يشكل إزعاج كبير لبعضهم، بينما يشكل مشكلة هامة لبعضهم الآخر. ولا يوجد هنالك معايير مطلقة من AUA أو قياس وصفي آخر والتي تشير في ما إذا كان هنالك حاجة للعلاج البدئي لا BPH العرضية. وكل مريض يجب أن يقيم بشكل مستقل وإن نمط علاجه يجب أن يرتبط تبعاً لحالته الشخصية.

#### معاكسات المستقبلات الأدرينارجية $\alpha$

إن معاكسات المستقبلات أو حاصرات  $\alpha$  هي الأدوية الأكثر شيوعاً والتي توصف لعلاج LUTS المترافق بـ BPH وإن عنق المثانة والبروستات مغذية بشكل كثيف بالمستقبلات الأدرينارجية خاصة المستقبلات  $\alpha_1$  والتي تؤلف تقريباً 70-80% من مجموع المستقبلات في هذه المناطق. وإن مستقبلات  $\alpha_1$  تعصب بشكل خفيف العضلات اللس الوعائية وهي موضوعة في عنق المثانة والبروستات بدرجة أقل.

وإن الدوكسازوسين والتيرازوسين هي حاصرات مستقبلات  $\alpha$  ذات فعل مطول. وهي عموماً توصف مرة واحدة يومياً، وعادة في وقت النوم (مساءً) لتقليل تأثيراتها الخافضة للضغط الانتصابي. وإن هذه الأدوية تؤثر عن طريق المستقبلات  $\alpha$  ويمكن أن تسبب توسع وعائي ينتج عنه انخفاض ضغط مستمر وخفة رأس. وإن انخفاض الضغط الشرياني يكون أكبر عند هؤلاء المرضى الذين يشكون من ارتفاع في التوتر (معدل الانخفاض 4-1 ملم Hg) وفوق كل هذا فإن بعض المرضى يعانون من بعض التأثيرات الجانبية من هذه الأدوية والتي تتضمن: دوار - وهن - صداع - وذمة محيطية واحتقان أنفي. وينصح بمعايرة الجرعة لكلا الدوائيين لتقليل حدوث التأثيرات غير المرغوبة والحصول على استجابة دوائية. وإن الاستجابة العظمى تحدث عادة بعد 1-2 أسبوع من استعمال دوكسا زوسين و3-6 أسابيع من استعمال التيرازوسين. وفوق كل هذا فإن هذه الأدوية تقلل العلامات العرضية من 40-50% وتحسن معدل الجريان البولي من 40-50% وذلك في 60% من المرضى المعالجين تقريباً.

تامسولجين هو حاصر انتقالي للمستقبلات  $\alpha_1$  بنصف عمر حيوي طويل. ويعطى مرة واحدة يومياً ويمتاز بدرجة منخفضة هامة من الانوعية لحاصرات  $\alpha$  بالمقارنة مع حاصرات  $\alpha$  الأخرى. ولذلك فإن انخفاض الضغط الانتصابي والدوار هي أقل شيوعاً. وهذا الدواء لا يحدث تأثير ملحوظ في الضغط الشرياني عند المرضى ذوي الضغط المرتفع أو السوي. ونشاهد الاستجابة العظمى خلال 1-2 أسبوع من بدء المعالجة.

للمثانة (الإيكو). وإن ارتفاع حجم الحالات البولية ربما يشير إلى احتمال كبير للفشل باستخدام تدابير محافظة ومن الأفضل أن تستخدم كجزء من خطة مستمرة من التدابير.

وإن تقييم الحركة البولية يتطلب ترجام (تحويل) مراقبة الضغط في المثانة والمستقيم والقياسات المترية على ذلك الضغط داخل المثانة وداخل البطن. وهذه العلاقات يمكن أن تقدم معلومات هامة عن طبيعة الأعراض التي يديها المرضى ووجود أو غياب ال BOO. خاصة تلك التي تنظم الضغط داخل المثانة ومعدل الجريان خلال الاطراح (دراسة الجريان - ضغط). وإن دراسة (الضغط - الجريان) هي الطريقة الأفضل في تمييز BOO المسبب بواسطة BPH عن تلك عن ضعف الوظيفة الدفعية (الاطراحية). وعلى أي حال، هي طريقة غير راضية والتي تتطلب خبرة سريرية من أجل الاستخدام الأمثل لها. وإن التطوير الروتيني للمثاني هو فحص اختياري لمريض ال BPH - وهو يجري بشكل متكرر إما في تقييم المريض من أجل العلاج الراض مثل جراحة استئصالية أو في تقييم آفة مشاركة مثل البيلة الدموية.

وإن التقييم الروتيني للطرق البولية العلوية (الكليتين والحالبين) بواسطة تصوير قناة البول الاطراحية أو التصوير بالألوان فوق الصوتية غير مستحب أو منصح به من أجل تقييم مريض ال BPH إلا إذا كان هنالك اعتلال بولي مرافق مثل: (بيلة دموية، خمج في الطرق البولية، نقص في البول، قصة جراحية بولية سابقة أو قصة فحص كلوي) كما أن التصوير بالألوان فوق الصوتية عبر المستقيم TRVS ليس إجراء روتيني إلا إذا استخدم قبل التداخل الجراحي في تقييم حجم غدة البروستات عند اعتزام المداخلة الجراحية.

#### التشخيص التفريقي

إن العديد من الحالات يمكن أن تسبب LUTS في الذكر المسن. وإن DRE و PSA هما اختبارين مفيدين في التمييز بين BPH وسرطان البروستات وبشكل نموذجي فإن المرحلة المبكرة من السرطان هي غير عرضية ولذلك فإن المريض يمكن أن يكون له كلا الحالتين بشكل متزامن. وكما أن PSA هو اختبار قليل الحساسية والنوعية ليميز بشكل موثوق بين BPH وسرطان المثانة. وهو اختبار جيد يطبق على المريض لمعرفة درجة الخطورة لسرطان البروستات، وإن التهاب البروستات هو أيضاً يمكن أن يسبب LUTS وهي، أي التهاب البروستات، يمكن أن تنتج عن خمج بكتيري أو عملية التهابية والأعراض الناتجة يمكن أن تعطي بشكل كبير تلك التي لا BPH خاصة في المريض المسن الكبير. وإن الداء السكري، والأمراض العصبية مثل داء باركنسون، الأمراض الوعائية الدماغية أو حالات أخرى في السبل البولية كما في تضيقات الاحليل ربما يكون ناتج عنها LUTS المشاهدة في BPH. وأخيراً، فإن العديد من الأدوية خاصة تلك التي تملك تأثيرات جانبية هامة مضادة للكولين ربما تحاكي أو تقلد الأعراض المرافقة لـ BPH.

#### التدبير

#### العلاج الطبي

إن التدبير الدوائي يعتبر الخط الأول في العلاج وهو الأمثل من أجل المرضى الذين شُخص لهم LUTS الناتج عن BPH وإن معظم المرضى



## مبطلات 5. Reductase (الفيناستريد Finasteride)

يحصّر الفيناستريد التحول داخل الخلوي للتستوستيرون إلى 5-ديهيدروتستوستيرون بواسطة تثبيط فعل الأنزيم 5- $\alpha$ . ريدكتاز، وينتج عن هذا نقص في حجم غدة البروستات بتحسّن مرافق في LUTS، albeit ليس إلى المدى المشاهد في حاصرات 5- $\alpha$ . وهو أكثر تأثيراً في تراجع الأعراض عند هؤلاء المرضى الذين لديهم بروتستات ضخمة (>40غ) وهو يظهر انخفاض في خطر انحباس البول والخطر المترتب على المداخل الجراحية ومرة أخرى فهو مسيطر عند المرضى ذوي بروتستات متضخمة. وتظهر الاستجابة العظمى خلال 6-9 أشهر من المعالجة البدئية.

ينقص الفيناستريد BSA المصلي تقريباً 50% ويجب أن يؤخذ بالحسبان عند تفسير قيم BSA عند المرضى الذين يتناولون الفيناستريد بعد 6 أشهر من المعالجة فإن المستوى الفعال من BSA عند المريض الذي يتناول فيناستريد ربما يحسب بمضاعفة القيمة المقاسة مرتين. وإن BSA الحر (وهو النسبة المئوية من BSA الغير مرتبط ببروتين) أيضاً ينخفض تقريباً حتى 50% وعلى أي حال فإن تأثير الفيناستريد على نسبة BSA الكلي الحر غير واضحة. وربما ينتج عن استخدام الفيناستريد اضطراباً بات جنسية تتضمن اضطراب في النعوظ، نقص الشبق، واضطراب بات في الدفق.

## المعالجة النباتية

هناك دليل هام يقترح أن العديد من خلاصات النبات ربما تمتلك تأثير علاجي في معالجة LUTS المترافقة بال BPH. وإن خلاصة (Saw palmetto berry) (Screnoa repens) هي المستخدمة والمدرّوسة بشكل واسع. وإن استخدام (Saw palmetto) قد أظهر تحسّن في العلامات المرضية في تجارب عشوائية في أوروبية. ويعتقد أن التأثير العلاجي لـ Saw palmetto ينتج عن فعل الشحوم المنحلة وهي الستيروولات النباتية ويبيد أن B سترول هو الأكثر أهمية. وإن خلاصة pygeum africanum (African plum) قد استخدمت لعلاج الأعراض المترافقة ال BPH. وعلى أي حال، فإن القليل قد عرف عن فعاليتها الكلية وآلية عمله.

وإن استخدام الخلاصات النباتية أو العشبية لتدابير العلاج لل BPH العرضية لا يزال محل نقاش في الولايات المتحدة على الرغم من الاستخدام الواسع في أوروبية خاصة في ألمانيا. وعلى أي حال، فإن هناك اهتمام متزايد في قيمة هذه المركبات في USA مع هذا الاهتمام سوف يكون هناك تحري وبحث كبير لهذه العناصر مقارنة مع المعالجة الدوائية المقبولة المتداولة.

## التدبير الجراحي

## العلاج الجراحي الأصغري

على الرغم من أن الاستئصال الجزئي للبروستات حول الاحليل (TURP) يبقى القاعدة الذهبية للعلاج الجراحي لـ BPH فإن محاولة كبيرة قد كرس لتطوير طرق أقل رضاً لعلاج المرضى الذين يعانون من BPH عرضية. وهذا قد قاد إلى علاجات راضية متعددة بشكل أقل، وإن الاستخدام الأولي لطرق مختلفة من توليد الحرارة داخل غدة البروستات ينتج عنه تدمير وتخريب الأنسجة.

إن معالجة الحرارة بالأمواج الدقيقة للمنطقة حول الاحليل هي أحد الطرق الجراحية الصغرى المدرّوسة بشكل واسع لعلاج المرضى ذوي ال BPH العرضية. وإن القنطار المجهر بمحول طاقي والذي يستخدم طاقة الأمواج الدقيق 30-300 هرتز لتسخين نسيج البروستات ينتج عنه نخر خثري وانكماش لغدة البروستات. إن النقص الحاصل في حجم غدة البروستات، يؤدي إلى تحسّن مهم في معدلات الجريان والعلامات العرضية. وإن استئصال المنطقة حول الاحليل بواسطة الإبرة يستخدم طاقة أمواج راديوية بتردد منخفض المستوى لإحداث تأثيرات متشابهة في غدة البروستات. وهناك طرق علاجية متوفرة حالياً أو مطوّرة تتضمن تطبيق ليزري وأمواج فوق صوتية مركزة بشدة. وكل هذه الطرق العلاجية مصممة لتحرير طاقة آمنة في البروستات للحصول على تدمير نسيجي ينتج عنه غدة بروتستات أصغر وتحسّن مرافق في أعراض المريض.

وإن أشيع التأثيرات الجانبية لهذه العلاجات هو زيادة مؤقتة في الأعراض الاطراحية التخريشية (احتباس بولي مؤقت TUR)، والبيئة الدموية واضطراب الدفق (دفع راجع أولي)، الاختلالات المتأخرة مثل تضيق الاحليل واضطراب النعوظ قد سجلت ولكنها أقل شيوعاً بشكل هام مقارنة مع تلك التي في المقاربات الجراحية التقليدية. وإن الفوائد الكبرى لهذه الطرق العلاجية الأقل ضرر هو تقليل النتائج الوخيمة للجراحة التقليدية مثل النزف وامتصاص السائل (متلازمة ال TUR) والمخاطر المترافقة التخدير العام أو الشوكي بالإضافة إلى تقليل الاختلالات البعيدة (الآجلة) مثل السلس البولي، واضطرابات النعوظ، وتضيق عنق المثانة وتضيق الاحليل. وهناك فوائد إضافية، تتضمن تقليل الحاجة للتخدير وتقليل فترة الإقامة في المشفى الناتجة عن حقيقة أن معظم هذه الإجراءات يمكن أن تجز بأمان على (قاعدة مريض خارجي) وأيضاً في المكتب أو في غرفة الجراحة الاسعافية. وإن معدلات النجاح من أجل العلاجات الراضة بشكل أقل والمعتمدة على الحرارة تقع في موقع متوسط بين العلاجات المعتمدة على التدابير الطبية وتلك المعتمدة على العلاج الجراحي التقليدي وذلك عند 65-75% من المرضى الذين عنهم تحسّن في معدلات الجريان. وإن مدى نجاعة هذه الطرق العلاجية على المدى البعيد يقيم حالياً.

## التدبير الجراحي التقليدي

لا يزال ال TURP (استئصال جراحي للبروستات في المنطقة حول الاحليل) يشكل القاعدة الذهبية في التدبير الجراحي لـ BPH العرضية. وينتج عن هذا الإجراء التحسّن الأعظم في معدلات جريان البول والعلامات العرضية. وهو الطريقة المفضلة من أجل جميع الحالات باستثناء غدد البروستات المتضخمة بشكل كبير والتي تدبر بشكل أفضل بالجراحة المفتوحة. وعلى أي حال، فإن الاختلالات الناتجة عن TURP عالية بشكل هام عن تلك الناتجة عن المقاربات الراضة بشكل أقل. وإن اضطراب بات النعوظ، والسلس البولي، والدفق الراجع وتضيق الاحليل كل هذه الاضطرابات تزداد معدلاتها بعد TURP. كما أن المراضة حول العمل الجراحي مثل الحاجة للدم وذلك بعد TURP أكبر بشكل واضح.

وإن معدلات هذه الاختلالات قد انخفضت بإجراء تعديلات على هذه الطريقة والتي تتضمن استخدام الليزر كمصدر للطاقة (الذي يقلل من خسارة الدم وامتصاص السائل) واستخدام مساري مصممة بشكل خاص لهذه الطريقة (الناتج من تبخر الأنسجة المترافق مع تقليل

جدول 71-2. النجاح في الطرق الموانية مقارنة مع التدبير الجراحي لـ BPH

| OPEN SURG | TUIP | TURP | فيديا-ستريد | حاصرات α | تحسن الأعراض                        |
|-----------|------|------|-------------|----------|-------------------------------------|
| 70        | 73   | 82   | 31          | 48       | تحسن الأعراض                        |
| 18%       | 10%  | 12%  | 17          | 8(11)    | تحسن معدل الجريان                   |
| 9%        | 8%   | 8%   | 57          | 74       | الاحتمال الوصول إلى التحسن السابق % |

TUIP: قطع البروستات حول الاحليل TURP: استئصال جزئي للبروستات حول الاحليل

الجراحة المفتوحة، أو استئصال البروستات البسيط تخصص للمرضى ذوي الغدد الكبيرة جداً وتكون معدلات النجاح التي تتبع هذه المقاربة كبيرة وعلى أي حال فإن معدل الاختلاطات التي تتبع الاستئصال الجراحة المفتوحة هي الأعلى من كل المقاربات الجراحية التقليدية ( جدول 71-2).

وإن تدبير الـ LUTS الناتجة عن BPH قد مرت بتحول مثير من مقاربة جراحية بشكل أساسي إلى مقاربة دوائية. وإن السواد الأعظم من المرضى الذين يبدون أعراض LUTS والتي يعتقد أنها ناتجة بشكل ثانوي عن BPH يدبرون بشكل بدئي دوائي كما شرح سابقاً وهذا ربط وطبق على كبار السن في USA قد نتج عنه تحويل في العناية من طبيب البولية إلى العناية الفيزيائية البدائية. وفي حال غياب LUTS الشديدة أو استطباب للمداخلة الجراحية المبكرة فإن العناية الفيزيائية الأولية تستطيع الآن بنجاح تدبير معظم المرض الذي يبدون أعراض BPH خفيفة إلى متوسطة الشدة.

تقليل في خسارة الدم وامتصاص السائل) على أي حال. فإن الاستئصال الجراحي الكهربائي للبروستات هو العلاج الجراحي الأكثر فعالية في الـ BPH العرضية. وهو يقلل من مدة العمل الجراحي المفتوح. وإن معدلات النجاح المقاسة بالنسبة للتحسن في العلاقات العرضية ومعدلات جريان البول هي 80-90% بعد TURP.

إن استئصال البروستات حول الاحليل TUIP هو أيضاً إجراء جراحي محدود بشكل كبير والذي يعتمد على استئصال عنق المثانة والاحليل المؤني القريب. وهو أيضاً أكثر رضا من المعالجات المعتمدة على الحرارة وذلك في مرضى مختارين بشكل خاص (مثل مريض لديه غدة بروستات أقل من 30 غ في الحجم) ومعدلات النجاح تقترب من تلك المشاهدة في بعد TURP. وإن المراضة التالية لـ TUIP هي أقل بشكل واضح عن تلك الناتجة (أو التي تتبع) الـ TURP. ولكن نجاعة هذه الطريقة على المدى البعيد من أجل زوال الأعراض أقل من تلك المشاهدة في TURP.

## ب. التهاب البروستات

1-3- CPPS التهابية وتتسم بوجود كريات الدم البيضاء WBCs في المنى، عصر عصارة البروستات (EPS)، أو post massage voided bladder urine (VB-3) غير التهابية: حيث أن WBCs غير موجودة في البول وأيضاً EPS أو VB-3 غير موجودة.

4. التهاب بروستات التهابي غير عرضي فليس له أعراض وصفية ولكن توجد WBCs في عصارات البروستات أو نسيج البروستات أثناء التقييم من أجل اضطرابات أخرى.

بعد التهاب البروستات المزمن الغير جرثومي أو CPPS النمط العرضي الأكثر شيوعاً لالتهاب البروستات وربما يكون الاضطراب الأكثر شيوعاً من اضطرابات البروستات، وهو يتضمن وجود فرط تصنع بروستاتي. وعلى الرغم من ذلك فإن التهاب البروستات المزمن الغير جرثومي أو متلازمة CPPS لم يتم البرهان المقنع عليها بأن تكون مرض بدئي للبروستات أو تكون ناتجة عن عملية التهابية.

بعد التهاب البروستات حالة سريرية شائعة إلى حد كبير وتقدر هذه الحالة بـ 1 من كل أربع زوار لعيادة طبيب البولية. ويعتبر التشخيص الأكثر شيوعاً في الرجال بأعمار أقل من 50 سنة ويعتبر التشخيص الثالث الأكثر شيوعاً في الرجال بعمر أكبر من 50 سنة. وتكون مترافقة بعدد كبير من الأعراض المتراوحة بين الألم إلى اضطراب الاطراح. وحتى الوقت الحاضر كان تشخيص التهاب البروستات غير واضح ويعتمد بشكل مبدئي على القصة السريرية. وعلى أي حال، فإن التعريف المماثل قد اقترح مؤخراً في محاولة لتوحيد التشخيص والعلاج لهذه الحالة. وتبعاً لمنظمات الصحة العالمية H إن ورشة عمل التهاب البروستات المزمن كانت قد اقترحت التصنيف والتعريف التالي:

1. التهاب بروستات جرثومي حاد وهو خمج حاد للبروستات.
2. التهاب بروستات جرثومي مزمن وهو خمج متكرر للبروستات.
3. التهاب بروستات مزمن غير جرثومي، متلازمة الألم الحوضي المزمن (CPPS) ويتضمن تحت المجموعات التالية:

## التهاب البروستات الجرثومي الحاد

ويعتبر مرض جهازى خطير نادر نسبياً يتطلب علاج هجومى بالمضادات الحيوية. وفي الحالات النموذجية يأتي المرض بحمى. قشعريرة. اضطراب في التبول وألم عجاني وألم أسفل الظهر. وفي الحالات المتقدمة ربما يبدون علامات ألتان دم. وقد يظهر الفحص الفيزيائي مثانة متوسعة ويكشف عادة المس الشرجي DRE عن بروسات متوترة. ساخنة والتي هي تصلب منتشر. وإنه من المعلوم أن فحص المستقيم يجب أن يتم بحذر لتقليل خطر جعل تجرثم الدم كنتيجة للمناولة الزائدة للغة. وإن بعض أطباء البولية يفضلون تأجيل الفحص الشرجي إذا كانت الموجودات السريرية مثل التهاب بروسات حاد وهي عالية في قائمة التشخيص التفريقي.

يظهر التحليل المخبري عادة ارتفاع الـ WBC وزرع بول ايجابي. وإذا كان لدى المريض دليل على وجود احتباس بولي ينصح بقدر المثانة فوق العانة بواسطة أنبوب لتصريف المثانة بقصد تقليل استعمال الأدوات عبر الاحليل. وإن المرضى ذوي المرض الحاد يقبلون بشكل نموذجي في المشفى من أجل الحصول على علاج بالصادات بالحقن والحصول على عناية دأمة. ويجب أن يتم علاج المرضى على مدار ثلاثين يوم مع قرن العلاج بالصادات حقناً وعن طريق الفم لتقليل خطر تحول الالتهاب إلى التهاب بروسات مزمن. ويجب أن يتم زرع تالية للبول للتأكد من الشفاء من الخمج ويجب تقييم المرض عند وجود أي عامل خطر كامن مثل BOO وقد تتشكل خراجة بروسات في حالات نادرة. وهذه يمكن أن تقيم بـ TRUS (تصوير بالأشعة فوق الصوتية عبر المستقيم). وهي تعالج عادة بالتصريف (تفجير) عبر الاحليل مع علاج إضافي بالصادات الحيوية.

## التهاب البروستات الجرثومي المزمن

يظهر نموذجياً بألم (عجاني. أسفل الظهر. فوق العانة. مغبني أو صفني) وصعوبة في التبول (عسر تبول. ضعف جريان. بوال متكرر. بوال الحامي. أو بوال ليلي) وأ أو اضطراب جنسي (ألم عند الدفق أو نقص في الشبق). ويتوفر الآن استجواب معترف به عن العلامات العرضية من أجل التقييم المبدي والنتائج الأخرى التالية للمرض بالتهاب البروستات. وتتراوح العناصر المرضية من عناصر ممرضة شائعة إلى عضويات خفية صعبة الزرع. ويتضمن التشخيص التفريقي: التهاب مثانة. التهاب احليل. التهاب بروسات غير جرثومي مزمن أو CPPS (تصنف NIII منظمة الصحة العالمية 3A) وألم البروستات (ألم أرضية الحوض (تصنيف NIH 3B). وقد يبدي الفحص الفيزيائي مضض بطني، وخصوي أو بربخي، ومضض في البروستات أو مضض مرافق لـ DRE. وتكون البروستات عادة طبيعية بالجس ومع ذلك قد تتضخم ثانوياً عندما تترافق بـ BPH.

وإن الفحص التقليدي للبول في هذا المريض ينجز تقييم البول بالطريقة التالية. ويجمع الاطراح البولي الأول (VB-1)، (voided) (bladder) ويتبع بجمع الجريان البولي الخفيف (VB-2) ويتبع هذا بـ DRE (مس شرجي) الذي ينجز ويتم تمسيد البروستات وبعد ذلك تجمع EPS ثم يطلب من المريض أن يتبول ثانية ثم يجمع البول الناتج عن تمسيد البروستات بعد التبول. وإن التقييم لكل من هذه الأجزاء

يمكن أن يقدم دليل على مصدر الخمج. ويشخص التهاب البروستات المزمن عندما يكون تعداد WBCs في الـ EPS أو VB-3 عشر أضعاف مقارنة مع VB1 أو VB2 يجب أن ينو مزارع من العضويات أكثر بعدة مرات مقارنة مع VB1 أو VB2. ويمكن للشخص أن يجري مقارنة البول قبل وبعد تمسيد البروستات من حيث تعداد WBCs ووجود العضويات الممرضة. وعلى الرغم من أن هذه القياسات توصف على الأغلب من أجل التشخيص الدقيق للتهاب البروستات فإن التشخيص الافتراضي يوضع عادة بناء على الأعراض ونتائج تحليل البول.

يتضمن العلاج تدابير دأمة عامة مثل زيادة تناول السوائل، وتقليل الفعالية الفيزيائية وتجنب الوجبات الطعامية الممرضة مثل الطعام المتبّل، الكحول أو المسترويات الحمضية وتجنب الشدة (STRESS). وتوصف صادات واسعة الطيف مثل (تري ميثو بريم سافا ميثو كسازول) أو الفلور وكينولونات من أجل علاج التهاب البروستات الجرثومي المزمن ويجب أن توصف تبعاً للعوامل الممرضة المتوقعة. وبشكل مبدئي ينصح بالعلاج بالصادات لمدة 6 أسابيع يمكن أن يمدد حتى 12 أسبوع في حال استجاب المريض ولكن لا تمدد في حال بقاء الأعراض نهاية الست أسابيع. ومن أجل المرضى الذين لديهم خمج معاود ربما توصف لهم معالجة دأمة طويلة المدى أما بالنسبة لهؤلاء المرضى الذين لديهم أخماج متكررة بعضويات مختلفة نفضل معالجتهم ووقائياً بجرعات منخفضة من الصادات. ويدل على نهاية العلاج خلو الزر وعات المرافقة للبول وزوال أعراض المريض.

## التهاب البروستات غير

### جرثومي المزمن /CPPS:

تترافق متلازمة الألم الحوضي المزمن الالتهابي مع نفس الأعراض المشاهدة في التهاب البروستات الجرثومي المزمن. وعلى أي حال، لا يعرف عضويات نموذجية مسببة لها. وعرضياً يحضر المرضى بشكاوى مشابه لتلك التي يبديها مرضى التهاب البروستات المزمن. ويكون الألم الحوضي عرض متكرر ربما يزداد بالشدة stress. عوامل غذائية معينة، أو تمارين فيزيائية مجهدة. وإن الأمراض لهذه الأعراض غير واضحة ولكن على أي حال إنه من الواضح أن توعية حياة المريض تتأثر بشكل كبير بوجود هذا الاضطراب. وبالفحص الفيزيائي يبدي الفحص الشرجي بشكل نموذجي موجودات غير نوعية وقد تكون البروستات ممضة أو صلبة، وعلى الرغم من ذلك في أغلب الأحيان يكون الفحص ضمن الحدود الطبيعية. ويجب أن يكون تحليل البول طبيعياً ويجب أن يكون زرع البول عقيم (سلبي). ويظهر الـ EPS عادة أعداد هامة من WBCs ومع ذلك يجب أن يكون عقيم. وقد يكون العلاج مخيب لكل من المرضى والمعتين وهو يتضمن تدابير عامة مثل حمامات ساخنة ومضادات التهاب غير ستيروئيدية (NSAIDs)، بعض أطباء البولية يوصون بتمسيد البروستات للمرضى الذين لديهم قذف نادر. وإن الاستخدام الروتيني للصادات شائع ولكنه محل نقاش. وبشكل عام يجب أن تكون المعالجة بالصادات محدودة وتكون بشكل تجريبي لمدة 2 أسبوع بالصادات المناسبة ويجب أن تنهى إذا لم يكن هناك استجابة سريرية للعلاج. وإذا كان هناك استجابة قد تمدد المدة إلى 6 أسابيع كاملة.

دراسات قليلة قد اقترحت مؤخرا أن الطرق الأقل رضا المعتمدة على الحرارة والتي تستخدم في علاج BPH قد يكون لها دور في علاج ال CPPS غير الالتهابية. وإن المعالجة الحرارية بالأمواج الدقيقة للمنطقة حول الاحليل قد أدت إلى انخفاض الألم والأعراض الإطراحية في مجموعة صغيرة من المرضى ونحتاج إلى دراسات أكبر لإثبات فائدة وأمان هذه المقاربة.

وهذه مشكلة صعبة لكلا الفريقين المرضى والأطباء. والمرضى قد زاروا العديد من الأطباء وبعضهم لديه ألم مزمن ومشاكل نفسية أخرى مثل الاكتئاب أو اضطرابات أخرى مثل القلق. ومن المهم أن نتذكر، على أي حال ورغم معرفتنا المتواضعة حول الفيزيولوجيا المرضية لهذه الحالة فإن لها تأثير كبير على نوعية ونمط حياة المريض. وإن العلاج السريري المناسب (المعلق بشيئين أحدهما اتصال جيد بالمرض والثاني استراتيجية علاجية عقلانية) يتطلب البحث عن تدابير ناجحة من هذا التحديد في مجموعة المرضى هذه.

وتعرف أيضا بألم البروستات. وتشاهد نموذجيا في الذكور المرضى الشباب بأعمار بين 20 50 سنة. وهم يبدون أعراض نموذجية توحى بالتهاب البروستات. وتتضمن ألم حوضي، وأعراض إطراحية ولكن زرع البول سلبية وال EPS طبيعية وكذلك البروستات طبيعية بالمس الشرجي DRE. وتعتبر الشدة أكثر الأجزاء التي تؤدي إلى تطور العرض. والعلاج هنا يتضمن نفس التدابير الداعمة المشار إليها سابقا. وتعتبر حاصرات لمستقبلات  $\alpha$  العناصر الدوائية المستخدمة لعلاج هذه الحالة. وإن مضادات التهاب غير الستيرويدية NSAIDs مفيدة أيضا وقد تستخدم مشتركة مع مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة لتدبير الألم المزمن. وإن التأثيرات الجانبية المضادة للكولين لمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة يمكن أن تفيد مع الأعراض المتكررة والملحة التي يبينها هؤلاء المرضى. وقد استخدمت طرق مثل تلقيح راجع حيوي وتقنيات لتدبير الشدة وقد أبدت نجاح محدود.

## ج. اضطرابات النموظ

العمر وصحة الجسد العوامل الأكثر أهمية في التنبؤ أو تمديد شدة هجمة اضطراب النموظ ولقد كان التدخين العامل الأكثر أهمية لنمط الحياة واضطراب النموظ غير مرتبط بمستوى هرمونات الذكر.

### آلية النموظ

ينتج النموظ عن عامل نفسي أو محرض جنسي لمسي أو كليهما، وهي تعتبر النقطة البدئية المؤدية إلى نموظ القضيب. وتنتقل إشارات العصب عبر الضفيرة الحوضية، وهي الجزء الذي يتم فيه تلاقي الأعصاب الكهفية التي تعصب الأجسام الكهفية للقضيب. وتنتقل الضفيرة الحوضية فروع من كلا الجملتين الودية ونظيرة الودية تشأ

تعتبر العناية حالة تعرف على أنها عدم القدرة على تصلب القضيب على النموظ حتى الدفق. كما أن العناية هي السبب الأكثر شيوعا لاضطرابات النموظ في USA. وهناك حالات أقل شيوعا لكنها هامة تسبب اضطراب في النموظ تتضمن داء بيروني (Peyronie's D)، والرض وسرعة القذف. وهناك تقريبا 10 ملايين أمريكي يعانون من اضطرابات النموظ. وإن الجدول (71-3) يبين انتشار اضطرابات النموظ المجراة بدراسة على الذكور البالغين في Massachusetts يستطيع أحدها أن يرى بعمر 40 سنة فإن 5% تقريبا من الرجال لا يملكون على الإطلاق نموظ كافٍ للعملية الجنسية. وبعمر 70 سنة فإن 15% على الأقل من الرجال يبدون اضطراب نموظ كامل بينما على الأقل 50% يبدون درجات متفاوتة من اضطراب النموظ. يعتبر كل من

الجدول 71-3. العلاقة بين عوامل الخطورة لاضطراب النموظ: سيطرة % لاضطراب النموظ التام

| عامل الخطورة المضاف إليه حالة التدخين |           |        |                     |
|---------------------------------------|-----------|--------|---------------------|
| غير مدخن                              | مدخن سابق | المدخن | السيطرة             |
|                                       |           |        | عمر 40              |
|                                       |           |        | 1.5                 |
|                                       |           |        | عمر 70              |
|                                       |           |        | 15                  |
|                                       |           |        | السكري              |
|                                       |           |        | 28                  |
|                                       |           |        | الداء القلبي        |
|                                       |           | 56     | 39                  |
|                                       |           | 20     | 15                  |
|                                       |           |        | فرط التوتر الشرياني |
|                                       |           |        | كل المرضى           |
|                                       |           |        | 6.9                 |

حتى تلاقي الأعصاب الكهفية العضلات الملس للشرابين القضيبيّة الكهفية العميقة. وحيث يلعب هنا كل من  $NO$ ،  $GMP$  دور مهم وخرج في تنظيم تدفق الدم إلى القضيب. وهناك أسباب أخرى تنقص من نعوظ القضيب وتتضمن اضطرابا بات صماوية، واضطرابا بات وعائية، واضطرابات الأعصاب المركزية والمحيطية وتسبب بعض الأدوية اضطراب في النعوظ وهناك اضطراب النعوظ من منشأ وريدي.

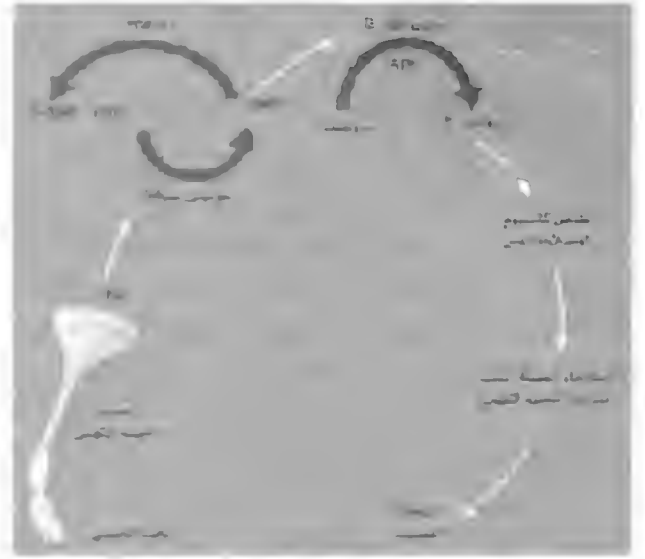
### اضطرابات الوصل العصبي العضلي

يفعل  $NO$  المتحرر من الأعصاب الكهفية حلقة القوانينيل في الجسم الكهفي. وإن (الشكل 71-3) يوضح أن هنالك العديد من المراحل التي إذا لم تعمل كما ينبغي يمكن أن تموق وظيفة النعوظ. ويتركز معظم البحث في الوقت الحاضر على توليد  $NO$  من الأعصاب الكهفية. وإن الفهم لكل مراحل النعوظ سيكشف عن آليات حيوية أخرى متوسطة كأسباب لـ  $ED$  (اضطراب النعوظ). وتشكل الحقيقة التي تقول أنه على الأقل 50% من المرضى بـ  $ED$  الناتجة عن جميع الأسباب ما عدا الرضية أو المعالجة الدوائية يستجيبون إلى مثبط النسفودي استيراز نمط 5 ( $PDE-5$ ) تعد دليل قوي يدعم الاستنتاج القائل بأن اضطراب كيميائي حيوي في الوصل العصبي العضلي بشكل السبب الأكثر شيوعا لـ  $ED$ .

### الاضطرابات الصماوية

يلعب التستوسترون دور مفسد لوظيفة النعوظ. وتنقص الاضطرابات الصماوية بشكل مباشر أو غير مباشر. من التستوسترون البلاسمي الحر أو المرتبط. والسبب الصماوي الأكثر وضوحا لكنه قليل الشيع الذي يسبب اضطراب نعوظ هو قصور الأقتاد. وتعتمد القدرة على النعوظ بشكل جزئي على الأندروجين وهؤلاء المرضى يحضرون بنقص أو غياب كلي للشيق بالإضافة فقط القدرة على تصليب القضيب. وإن الفحص الطبي للمرضى الذين يبدون قصور أقتاد أولية أو ثانوية يظهر عادة أقتاد طرية ضامرة ومن المتوقع أن استبدال الأندروجين (كبيونات يلعب التستوسترون 20ملغ كل 2-3 أسابيع أو استعمال محضرات تستوسترون موضعي) يؤدي إلى عودة في وظيفة النعوظ في المرضى الذين يبدون مستويات منخفضة جدا أو غير مقاسة في تركيز التستوسترون المصلي الناتج عن قصور الأقتاد. وهؤلاء المرضى غير شائعين نسبيا ولكن وعلى أي حال، فمن الشائع أن المريض العنيد لديه مستويات طبيعية أو منخفضة بشكل خفيف من الأندروجينات الحلقية. ومن النادر أن يؤدي استبدال التستوسترون إلى إعادة وظيفة النعوظ هؤلاء المرضى مع مستويات مصلية منخفضة بشكل طفيف للتستوسترون ويجب أن يعطى بشكل روتيني من أجل ذلك الاستطباب. وإن إعطاء التستوسترون غير مستطاب ابدأ عند المرضى ذوي المستويات الطبيعية من الأندروجين الحلقية.

ويعد الداء السكري الاضطرابي الصماوي الأكثر شيوعا الذي يؤثر في القدرة على النعوظ. حيث يؤثر على كلا الجملتين العصبيتين الذاتية والجسمية بالإضافة إلى التصلب العصيدي. وإن التأثير الأكثر أهمية للداء السكري في القدرة على النعوظ يظهر بأنه يرتبط بفقدان وظيفة الأعصاب الذاتية الطويلة. وينتج النعوظ جزئيا عن تحريض الأعصاب الصادرة نظيرة الودية الكولينيرجية. ويؤدي فقدان النورونات الكولينيرجية الطويلة إلى قطع الطريق الصادرة في القوس



الشكل 71-2.

الحث الجنسي يسبب تحرير  $NO$  بواسطة عصب الجسم الكهفي من خلال الروابط العصبية العضلية الألياف الودية من الحبل الشوكي الصدري القطني. حيث تجتمع في الضفيرة تحت المعوية التي تتوضع تحت تشعب الأهر وترمر إلى الضفيرة الحوضية. وتشأ الألياف نظيرة الودية من الحبل الشوكي المعجز من القطع 2 حتى الرابعة حيث تنضم إلى الضفيرة الحوضية. وتضم الأعصاب المتميزة كلا الألياف العصبية الودية ونظيرة الودية التي تعصب الأعضاء في الحوض. وفي عام 1982 أثبت العالمان وولش  $walsh$  ودونكر  $DONKER$  إن الأعصاب التي تمر وحشيا باتجاه الاحليل تتابع لتعصيب الأجسام الكهفية. ومن المعروف حاليا إن فروع هذه الأعصاب تشكل التعصيب الأساسي للوصل العصبي العضلي حيث تسيطر العضلات الملس الشريانية على تدفق الدم إلى القضيب.

يؤدي التحريض الجنسي إلى تحرر أكسيد النترك بوساطة الأعصاب الكهفية في الوصل العضلي (شكل 71-3). ويؤثر  $NO$  على محلة القوانينيل التي تقلب  $GTP$  إلى  $CMP$  الحلقية. ويتأثر البروتين كيناز  $G$  بواسطة  $CMP$  ويؤثر بدوره في العديد من البروتينات التي تؤدي إلى إنقاص تركيز الكالسيوم داخل الخلوي. ويؤدي نقص محتوى العضلات الملس من  $Ca^{2+}$  إلى استرخائها (تمدد الشريان الكهفي) بالتالي زيادة جريان الدم الذي يترتب عليه نعوظ القضيب لكن السيطرة على تدفق الدم إلى مخرج الوريد غير مفهومة بشكل جيد.

### البحث في سبببات

#### النعوظ

اعتقد سابقا أن اضطراب النعوظ من منشأ نفسي أنه السبب الأكثر شيوعا للاضطرابات النعوظ. ولكن التقدم الكبير في فهم آلية النعوظ والفيزيولوجيا العصبية له قد كشفت عن أسباب أخرى أكثر شيوعا لاضطراب النعوظ. ويعتقد حاليا أن اضطراب النعوظ من منشأ نفسي بشكل أقل من 15% من المرضى الذين يعانون من اضطراب النعوظ بشكل خاص ويعتقد الآن أن الناحية التشريحية هي السبب الأكثر شيوعا لاضطراب النعوظ وذلك في الوصل العصبي العضلي

المنطقة الرمادية المتوسطة والجانبية في القطع العجزية من 2-4 وتوجد هذه الألياف قبل العقدية في الجذور الأمامية للأعصاب لتتضم الألياف الودية للعصب المعوي لتكوين الضفيرة الحوضية والأعصاب الكهفية وتتوضع العقد نظيرة الودية بعيدا بجانب الأعضاء الجانبية. وتنشأ الأعصاب الودية من المادة الرمادية المتوسطة الجانبية ولكن في المستويات الصدرية القطنية من الصدرية العاشرة إلى القطنية الثانية. وتمر الألياف الودية الواردة خلف البريتون وتجتمع في الضفيرة الختلية المتوضعة أمام وأسفل تفرع الأبر، ويشكل تجمع الألياف الودية بعد العقدية الأعصاب الختلية والتي تتضم إلى الألياف العصبية نظيرة الودية الواردة. ويبدو أن التعصيب الأدريناجي يلعب دورا في عملية زوال النعوظ. وقد أثبت وجود تركيز عال للنورابين في الأنسجة في كل من الأجسام الكهفية والشريانات الرافدة. إضافة إلى استخدام حاصرات  $\alpha$  (فينتولامين) الذي يستفاد منه بشكل روتيني في الحقن داخل الكهفي للحصول على النعوظ.

ويمكن للإشارات الواردة التي تنشأ عن النعوظ الأولي أن تنشأ من الدماغ، كما في حالة النعوظ من منشأ نفسي أو نتيجة تحريض نفسي. ويمكن للمرضى الذين يعانون من إصابة في الحبل الشوكي أن يستجيبوا لتحريض حسي، ولكن في العادة فإن ذلك يتطلب معالجة دوائية للحفاظ على النعوظ أثناء الاتصال. ولا يوجد هناك مركز متميز للنعوظ من منشأ نفسي. ويبدو أن الفص الجبهي ذو دور هام ومع ذلك فإن مواقع أخرى مثل التلفيف المستقيم والتلفيف الخرامي والوطاء والأجسام الحليمية ويبدو أن لها أهمية هي الأخرى.

### اضطراب النعوظ المرض بالأدوية

هناك العديد من الأدوية الموصفة التي تسبب أو يعزى لها عادة نقص في وظيفة النعوظ. وهناك قائمة كاملة من هذه العناصر وآلية عملها خلف هذا النص الجدول 71-4 يصنف المجموعات العظمى المتورطة في أحداث ED ومقترحات حول كيفية تدخل هذه الأدوية في وظيفة النعوظ بشكل عام. وعادة خلال الممارسة السريرية قد يجد أحدنا أن المرضى قد يوصف لهم أصناف نوعية من الأدوية من أجل أسباب مهمة. ومن أجل ذلك السبب فإن استبدال أدوية بأخرى غير مفيد عادة في الحفاظ على وظيفة النعوظ في مرضى لديهم عادة عدة عوامل متطورة لـ ED، ويكون الإجراء المباشر لإجراء ED الخيار المفضل في جميع الحالات ما عدا تلك الحالات المعقدة.

### العلاج الدوائي

#### والجراحي: شكل(71-4)

### العلاج الدوائي الفموي

لقد غيرت المعالجة الدوائية الفعالة من تدابير وطريقة علاج الـ ED. وكما أن الفحوص المشخصة الأخرى مثل فحص النعوظ الليلي وايكو دولبر للشريان القضيبي تجرى للكل بشكل أقل أو متأخرة في المعالجة التشخيصية ALGORITHM. في الحقيقة فإن القياس الروتيني

القوس الانعكاسية للنعوظ. ويبدو أن الداء السكري يسبب اضطراب في الوصل العصبي العضلي في مستوى العضلات الملص الشريانية في الأجسام الكهفية للقضيبي. وقد أشارت الدراسات إلى انخفاض واضح في تركيز كل من NO و Ach في جدران الأجسام الكهفية في الداء السكري. وهذه الموجودات قد تشير إلى اتحاد الآليتين فقد العصبي والاضطراب الوظيفي في الوصل العصبي العضلي.

ومن الاضطرابات الصمائية الأخرى التي قد تسبب أحيانا اضطراب في النعوظ نجد قصور الدرق وفقر نشاط الدرق، واضطراب وظيفة الكظر. وذلك بسبب الحدوث النادر لحالات الكظر والدرق في هؤلاء لعلاج اضطراب بات النعوظ وفحص هذه المحاور لا بشكل جزء من الفحوص الروتينية لاضطراب النعوظ.

### الاضطراب الوعائي

يشكل الاضطراب الوعائي سبب شائع لاضطراب النعوظ في الولايات المتحدة. ويعود ذلك بشكل بدئي إلى الانتشار الواسع والطبيعة الحادة للمرض الوعائي المحيطي ينتج انتصاب القضيب عن استرخاء العضلات الملص الشريانية وزيادة المقاومة للقنوات الوريدية التي تخترق جدار الأجسام الكهفية، وهذه العملية تقود إلى امتلاء كامل للأجسام الكهفية بالدم وذلك بضغط دموي جهازي. وتكون الشرايين الكهفية الأوعية الدموية التي تصب في الأجسام الكهفية فروع انتهائية للشريان الحرقفي الباطن. وكما أن اضطراب الأوعية الشريانية الكبيرة أو الصغيرة قد يؤدي إلى نقص في الضغط الدموي الكهفي والذي يقود إلى فشل في نعوظ القضيب.

ويتطلب النعوظ الطبيعي شجرة وعائية تقاوم الجريان الدموي من الشرايين الكهفية. وقد كانت العديد من مسببات اضطراب النعوظ تعزى إلى اضطراب تشريحي في الأوعية الكهفية بينما حقيقة المشكلة هي في عدم السيطرة على العضلات الملص الشريانية الكهفية وتقوم المعالجة بالحقن الدوائي على حقن عوامل مرضية وعائية في الأجسام الكهفية للحصول على نعوظ عن طريق استرخاء العضلات الملص في الشريان القضيبي العميق. وهذا النمط من العلاج يفيد في 90% من المرضى مع الإشارة إلى أن التضيق الشرياني الناتج عن التصلب العصيدي لا يشكل السبب المرضي لمعظم الحالات لاضطراب النعوظ. ويشكل الانسداد الوريدي في القضيب أيضا سبب هام لاضطراب النعوظ ويبدو هؤلاء المرضى نعوظ هؤلاء المرضى نعوظ أولي طبيعي لكنه سريع وهو يزول قبل الدفق.

### اضطراب النعوظ لأسباب عصبية

يشكل الاضطراب العصبي بعد ذاته بسبب شائع لاضطراب النعوظ. ويمكن بأن تؤدي إصابة الأعصاب الجسمية أو الذاتية أو فروعها النهائية إلى اضطراب في النعوظ وتسيطر هذه الأعصاب على دخول الدم وربما خروجه من الأجسام الكهفية، وتقلل السيلالات الحسية الجسمية من القضيب عن طريق العصب الاستحيائي إلى مستوى القطع العجزية ع2 - ع4 وتحرض هذه السيلالات كلا الدماغ والمراكز الذاتية في الحبل الشوكي. وتنشأ الأعصاب الذاتية نظيرة الودية من

و80% من المرضى الذين يعانون من ED ناتجة عن أذية حبل شوكي، و40% من مرضى ED الناتج عن استئصال بروتات جذري يستجيبون للعلاج بمثبطات الـ PDE-5.

### المعالجة الدوائية بالحقن

يمكن حقن العوامل المؤثرة في الأوعية مباشرة في الأجسام الكهفية للحصول على نعوظ القضيب. مع إعطاء المريض تعليم كاف. وهذه التقنية آمنة ومقالة وتسبب القليل من عدم الارتياح ويحدث جريان دموي كاف بين كلا الجسمين الكهفيين. بحيث أن حقن مواد دوائية موسعة للأوعية في جسم كهفي واحد يكفي للحصول على نعوظ طبيعي، وهناك ثلاث عناصر تستخدم مفردة أو مجتمعة بشكل شائع، ومن هذه الثلاث فإن البروستاغلانين PGE1 قد خضع لتجارب سريرية صارمة، ويمتلك جودة نوعية في الأطعمة والأدوية لعلاج الـ ED وإن العناصر الأخرى مثل البابافيرين والفينيتولامين تستخدم بشكل واسع لعلاج الـ ED، وعلى أي حال، فإن الـ PGE1 والبابافيرين تستخدم عادة لوحدها، وكما أن الفينيتولامين يستخدم لتقوية فعل البابافيرين أو يستخدم بالاتحاد مع PGE1 والبابافيرين.

وينتج عن المعالجة بالحقن نوعين من الاختلاطات، وهي النعوظ المستمر وتندب القضيب الذي يسبب تقوسه، وقد سجل حدوث النعوظ المستمر في 1-4% من المرضى. ويحدث النعوظ المستمر بشكل شائع أكثر في الذين يعانون من اضطراب نعوظ من منشأ عصبي، وخاصة عند الشباب الذين يعانون من أذية في الحبل الشوكي كما أن تقوس القضيب المكتسب الشديد يشاهد نادرا وعادة يحدث بعد عدة سنوات من المعالجة بالحقن. ويبدو أنه أقل شيوعا عند استخدام الـ PGE1 مقارنة بالبابافيرين. والمشكلة الأكثر شيوعا للمعالجة الدوائية بالحقن ليست ناتجة عن الاختلاطات وإنما يتوقف 50-60% من المرضى عند استخدام هذه التقنية بعد مرور سنة واحدة.

### المعالجة الدوائية عبر الإحليل

يمكن أن يوضع الـ PGE1 داخل الإحليل باستخدام حبيبة APPLICATOR. وتفترض هذه الطريقة حدوث اتصال وريدي كبير من الجسم الإسفنجي المحيط بالإحليل والجسم الكهفي وهكذا تعتبر هذه الطريقة أقل فعالية مقارنة بطريقة الحقن داخل الكهفي.

### الأجهزة الحاصرة المحدث للخلأ

تطور هذه الأجهزة القضيب من خلال أنبوب بلاستيكي مع ربط محكم على قاعدة القضيب. ويضخ الهواء من الأسطوانة ليحدث انقراغ حول القضيب، وعلى هذا يجري الدم داخل الأجسام الكهفية وهذا يؤدي إلى نعوظ القضيب وهذا الرباط الحاصر يبقى على قاعدة القضيب للمحافظة على النعوظ، ويجب أخذ الحذر للتأكد من أن هذا الرباط الحاصر لا يؤدي إلى حدوث نعوظ مستمر الناتج عن الحصر الوريدي.

### بديل القضيب

يزرع بديل القضيب في غرفة الجراحة. وهناك نمطان شائعان من الأجهزة يمكن أن تزرع: شبه صلب وقابل للنفخ. ومعظم المرضى

الجدول 4-71. تكرار النعوظ العليل وسوء وظيفة النذف التسبب بالأوعية

| انخفاض النعوظ | سوء الوظيفة | النصف الدوائي           |
|---------------|-------------|-------------------------|
| الصلب         | للنصف       |                         |
| شائع          | أقل شيوعا   | مضادات بيتا الأدرينالية |
| متوقع         | شائع        | حالات الودي             |
| غير شائع      | غير شائع    | شابات أ                 |
| شائع          | أقل شيوعا   | شابات ب                 |
| غير شائع      | أقل شيوعا   | مضادات أ                |
| غير شائع      | غير شائع    | مثبطات الحميرة          |
|               |             | المحولة للأندروجين      |
| أقل شيوعا     | غير شائع    | المدرات                 |
| شائع          | غير شائع    | مضادات الاكتئاب         |
| شائع          | شائع        | مضادات الذهان           |
| أقل شيوعا     | غير شائع    | مضادات الكولين          |

للتستوستيرون المصلي يتم عادة في حال فشل المعالجة الدوائية إذا كانت قوة الشيق لدى المريض طبيعية ولا يوجد لديه تشدي، وفحوص التوافق والحجم كانت طبيعية.

وتبنى المعالجة الدوائية الحالية على تثبيط الـ PDE-5 ويوضح الشكل (3-71) أن الـ cGMP يتحول إلى  $5-GMP$  غير فعال بواسطة الـ PDE-5. هذه الأدوية تثبط ميزة الـ PDE-5 بشكل تنافسي والتي تحول cGMP بواسطة الارتباط إلى الـ Domain المحفز للـ PDE-5 وقد أدى استخدام الـ PDE-5 إلى نتائج ملحوظة في النعوظ حتى عند المرضى الذين يعانون من نقص في NO أو صانعة الـ cGMP وعلى أي حال فليس جميع المرضى يبدون استجابة لمثبطات الـ PDE-5. ويكون التحريض الجنسي وسلامة الجهاز الوعائي والعصبي بشكل عام ضرورية للحصول على كمية كافية لـ cGMP لزيادة جريان الدم في الشريان القضيب العميق. وبشكل عام، فإن 60% من مرضى Overall



الشكل 4-71. المعالجة المنطقية للعنانة

جيد لهذه الحالة. ومن أجل هذه النقطة فإن هناك طرق كيميائية حيوية مثل إنتاج cGMP والذي هو موجود في أجهزة هامة أخرى من الجسم. ولا تشكل هدف جيد للأدوية المسممة لتعزيز وظيفة النعوظ. ونحن نتنبأ أن أصناف أخرى من الأدوية الفموية عليها أن تنتظر تقدمات آتية في الفهم الجذري لوظيفة النعوظ.

و إن تطورات هامة قد أحدثت في تصميم بدائل القضيب القابلة للزرع والتي جعلت من هذه الأجهزة أكثر متانة ومقاومة للخمج. والتطورات في الربط بين الأنابيب والأسطوانات الجسمية قد خفضت معدل الفشل الميكانيكي إلى أقل من 5٪ خلال 5 سنوات. وهذه الأجزاء تحتوي أيضا على أغشية خاصة والتي تحتوي بدورها على مضادات حيوية أو مضادات حيوية ممتصة تزود وقت الزرع وهذه التطورات بشكل واضح معدل حدوث الخمج بعد العملية الجراحية.

## د. سرطان الرجال

مرضية منخفضة. وهذه الأورام تختلف بشكل واضح عن تشخيصها السريري counterparts. وكما أن السبب لهذا التباين أو العوامل التي يمكن أن تؤدي إلى تحريض التطور السريري العدواني لهذا المرض غير معروفة.

### الكشف والتشخيص

هناك نقاش مستمر حول قيمة محفظة سرطان البروستات والعديد من هذا ناتج عن الفشل في أخذ عمر معين وخاصة المرض. بينما الرجال بعمر أقل بعشر سنوات قد لا يستفيدون من محفظة سرطان البروستات وهؤلاء المرضى بعمر أقل من 70-75 سنة والذين يتمتعون بصحة جيدة لديهم خطورة كبيرة للتعرض لخطر المرض أو الوفاة الناتجة عن السرطان غير المعالج. وأغلب الخبراء ينصحون بحماية دورية لهذه المجموعة.

وكلا الـ DRE و PSA المصلي يلعبان دورا في التشخيص المبكر لسرطان البروستات. وينشأ سرطان البروستات بشكل عام من الجزء المحيطي للبروستات والذي يمكن جسده في DRE (مس شرجي). وإن التوأم القاسي أو العقيد للبروستات أثناء DRE يجب أن يؤخذ بعين الشك لسرطان البروستات.

ويعتبر الـ PSA بروتين ينتج من قبل خلايا البروستاتية الطبيعية أو الخبيثة. قد يرتفع الـ PSA المصلي في حال تضخم البروستات أو التهابها أو في حال وجود سرطان. جدول (71-6). ومع ذلك فإن ارتفاع الـ PSA غير مشخص لسرطان البروستات لكن قد يوجد لخزعة بروستات إمكانية لنفي وجود سرطان. بسبب التضخم المتسارع في حجم البروستات، وتزداد قيم الـ PSA المصلي بزيادة عمر المريض وتعتبر فيه 4.0 نغ/مل للـ PSA التيسجي طبيعية للـ PSA. وعلى أي حال فإن قيم منخفضة مثل 2.5-3.0 نغ/مل ربما تستدعي خزعة فورية عند الرجال في عمر أقل من 60 سنة.

يفضلون الأجهزة القابلة للتفخ لأنها تؤدي إلى نعوظ إلى الطبيعي عندما تتفخ. وينتج عن إفراغها قضيب مسترخي. وعلى الرغم من أنه أكثر رضا مقارنة من التقنيات الأخرى مقارنة، فإن بديل القضيب بعد الخيار الأكثر فعالية على المدى البعيد لعلاج العنانة فهناك 90٪ من المرضى وشركائهم.

### العلاجات المستقبلية

لقد آتينا فترة من التوسع السريع في فهم وعلاج اضطراب النعوظ. وقد شرح الكثير من الطرق الكيميائية الحيوية التي تؤدي إلى النعوظ كذلك العديد من الأدوية الفموية الفعالة قد طبقت. وسوف تعتمد المعالجات المستقبلية على التعرف على مواقع كيميائية حيوية نوعية في مخطط النعوظ والتي هي خاصة بنعوظ القضيب. وكان PDE-5 مثال

### سرطان البروستات

وهو يعد السرطان الأكثر حدوثا عند الرجال. ويعد السبب الثاني للوفاة عند الرجال. ويزداد حدوث سرطان البروستات مع التقدم بالعمر. ويكون التشخيص السريري لسرطان البروستات في العادة غير متقدم في النصف الأخير من العقد الخامس ولكن يزداد بشكل كبير بعد ذلك.

وعوامل الخطورة لسرطان البروستات غير معروفة بشكل كبير الجدول (71-5). وهناك بعض الارتباط بالعرق لأن سرطان البروستات أكثر حدوثا في الأمريكيين، وفي الأفارقة أكثر منه عند البيض. وفي بعض الدراسات تبين تورط الـ lycopenes والسيلينيوم لا يزال مجال البحث. ولا يوجد هناك ترافق مثبت لسرطان البروستات مع التدخين. أو الفعالية الجنسية، أو قصة سابقة لالتهاب أو ضخامة البروستات السليمة BPH.

ويوجد هناك تباين واضح بين موجودات التشريح لسرطان البروستات والكشف السريري للمريض. ويظهر التشريح المرضي لعينات من البروستات دليل نسيجي لسرطان البروستات في أكثر من 50٪ في الرجال بعمر أكثر من 60 سنة وتكون الأغلبية الساحقة لهذه وإن السرطانات الكامنة أقل من 0.2 في الحجم وبدرجة تشريعية

#### الجدول 71-5. عوامل الخطورة للمكثنة لسرطان البروستات

|   |
|---|
| العمر (زيادة حدوث مع التقدم بالعمر)                         |
| العرق (زيادة حدوث في الأمريكيين الأفارقة)                   |
| القصة العائلية  |
| الحمية (يمكن أن ترتبط مع الحمية الغنية بالدهن)              |
| عوز السيلينيوم (لقد تم فحصه بصورة عامة في التجارب السريرية) |



الجدول 71-6. لحاب زيادة PSA

|  |
|--|
| السرطان  |
| مخاطبة بروتينات معينة                          |
| التهاب البروستات                               |
| جمع السائل البولي                              |
| إحصاء بروتينات (الخطوة الحالية و تعيد إجراءات) |

ومن أجل الرجال يتوقع حياة أكثر من 10 سنوات عندها تستطب المعالجة الشافية. وإن الاستئصال الجراحي للبروستات (استئصال جذري) هو العلاج، ومع القابلية الأكثر proven من أجل المعالجة المطولة لسرطان البروستات. وإن استئصال البروستات الجذري الحالي هو عملية ذات اختلاطات محدودة بعد العمل الجراحي. والمنفص الأعظم لهذا الإجراء هو المخاطر الناتجة عن نتائج المعالجة المطولة. ويحدث سلس هام في حوالي 2% من الرجال، وقد يحدث عند 10% من المرضى على الأقل بعض الدرجة من السلس النفسي. وتتوضع الأعصاب الكهفية المسؤولة عن استرخاء الأوعية الدموية التي تؤدي إلى نعوظ القضيب بجانب البروستات، وبعد تسليخ الأعصاب عن البروستات (استئصال بروتينات جذري nerve-sparing مناسباً في المرضى ذوي الأورام الموضوعة في البروستات. وإن نجاح فصل الأعصاب أثناء استئصال البروستات الجذري مرتبط بعمر المريض ووظيفة النعوظ قبل العمل الجراحي. وفعالية هذه الحماية يمكن أن تتحقق حتى في 80% من المرضى.

وبعد الاستئصال الجذري للبروستات يجب أن ينخفض تركيز PSA المصلي إلى مجال غير مقاس. حيث أنه لا يوجد مصدر آخر لإنتاج الـ PSA غير خلايا البروستات. وتستمر البؤر الانتقالية بإنتاج الـ PSA ولذلك فإن قيمة غير مقاسة للـ PSA هي علامة تشخيصية ممتازة وأكثر من ذلك فإن ازدياد قيم الـ PSA إلى مجال مقاس يسبق علامات أو أعراض أخرى لبقاء سرطان البروستات بعد استئصال البروستات الجذري. وعلى هذا فإن الـ PSA واسع حساس ونوعي من أجل النكس بعد الاستئصال الجذري للبروستات. وتعتبر المعالجة الشعاعية (وذلك بواسطة علاج شعاعي خارجي أو معالجة brachy خلائية) البديل الأولي للمعالجة الجراحية لسرطان البروستات الموضع. وتطبق المعالجة الشعاعية الخارجية beamtherapy من 7-8 أسابيع وتترافق بخطر حدوث التهاب مثانة شعاعي أو التهاب بروتينات شعاعي. وتحدث العناية في نصف المرضى وهي تعتمد على العمر.

وتتم Brachytherapy بواسطة إعطاء نظائر مشعة خلائية. ويستخدم اليود -125 بشكل شائع وأحياناً يستعمل مع معالجة شعاعية خارجية beam. وتتطلب Brachytherapy استعمال مخدرات لكنها تؤدي إلى اختلاطات أصغر قليلاً، ويعود المرضى إلى نشاطاتهم قبل العمل الجراحي بسرعة. وعلى أي حال، فإن هناك تساؤلات حول غاية هذا العلاج على المدى البعيد في شفاء سرطان البروستات. ومن مخاطر brachytherapy عسر تبول وعنانة بينما يكون التهاب البروستات الشعاعي غير وارد نسبياً.

### علاج السرطان المتقدم

تبقى المناوبة الصماوية الشكل البدئي لعلاج المرض ذوي سرطان البروستات المتقدم أو الانتقالي. ويكون هدف المعالجة هو حرمان خلايا سرطان البروستات من الأندروجينات المصلية. وهذا يمكن أن يترافق بجراحة أو أدوية إخصاء. ويؤدي استئصال الخصيتين في الجانبين اللتين تشكلان مصدر التستوستيرون ويتم التحكم بمشابهات الهرمون المحرر للهرمون الملوتن بواسطة تحرير بطيء لها عن طريق حقنها كل 3-4 أشهر. وتمتلك هذه الأدوية تأثير اضطراب في الإفراز الذي يؤدي إلى إنقاص سويات الهرمون الملوتن المصلية المحرر من الغدة النخامية وبالنتيجة تنقص إنتاج التستوستيرون من الخصى. ينخفض التستوستيرون إلى سويات الإخصاء خلال أسابيع بعد

عندما يشك بسرطان البروستات، إما بسبب الـ DRE غير طبيعي أو PSA مرتفع فعندها يفضل إجراء خزعة بروتينات. ويستخدم الـ TRUS (تصوير بالأوج فوق الصوتية عبر المستقيم) لتوجيه خزعة البروستات، وبشكل نموذجي فإن سرطان البروستات يبدي مظهر ناقص الصدى بالإيكو. وعلى أي حال فإن الـ TRUS ذو قيمة محدودة في تشخيص سرطان البروستات ويستخدم بشكل مبدئي لتوجيه الخزعة ويتم الحصول على عينات نسيجية من البروستات عبر المستقيم. وبعد هذا إجراء قيم في العيادة والحقن الموضعي لـ (ليوكائين أو كسيلوكائين) حول البروستات ويقلل من عدم الارتياح، وعادة 8-12 عينة لبية تؤخذ من البروستات الداخلية.

وفي أغلب الأحيان يعطى سرطان البروستات الدرجة حسب تصنيف غليسون، وهذا النظام التقني يستخدم عددين مبنيان على النموذج النسيجي الأولي والثانوي. بالنسبة لنقاط غليسون 2-3-4 فهي غير شائعة بالسرطانات المكتشفة سريرياً، وأما السرطان بدرجات 5 أو 6 أكثر شيوعاً، بينما سرطانات 8-9-10 يترتب عليه وجود سرطان عدواني السلوك.

ويعتبر الـ DRF الاختبار الأكثر فائدة في تحديد درجة الامتداد الموضعي للسرطان. كما أن التصوير الطبي المحوري CT ذو فائدة محدودة. وفي العادة لا يستطب سريرياً لتحديد الانتقالات الموضعية أو العقيدة للسرطان. وفي حال كان لدى المريض سرطان ذو درجة عالية أو قيم مرتفعة بشكل كبير للـ PSA يستطب تصوير العظام لأن العظام المكان الأكثر شيوعاً للانتقالات البعيدة. وتكون الانتقالات إلى الأنسجة الرخوة غير شائعة عادة إذا كان تصوير العظام إيجابياً.

### علاج المرض الموضعي

هناك جدال واسع حول العلاج الأفضل لسرطان البروستات الموضع. ويجب على المرضى أن يدخلوا في عملية تقرير العلاج جدول (71-7). ومن أجل هؤلاء بأعمار متوقعة أقل من 10 سنوات وإلا فإن الخطأ تتبع بدون علاج بدئي ويفضل watchful waiting، وإن معظم الرجال الكهول أو هؤلاء الذين لديهم آفات هامة فإنهم يموتون لأسباب أخرى غير سرطان البروستات حتى بدون معالجة شافية عندما يكشف السرطان بدرجة سريرية موضوعة.

الجدول 71-7. العلاجات لسرطان البروستات الموضع

|                        |
|------------------------|
| شعاع البروستات         |
| المعالجة القصيرة       |
| التسمم بالجرعة العالية |
| المعالجة القوية        |
| المعالجة الهرمونية     |
| الرياضة المنتظمة       |

وتكون العقد اللمفية الأربية هي الموقع الأول للانتقالات. وإن الاعتلال الفدي قد يحدث كنتيجة للجمع المرافق لكن العقد المتضخمة أو الصلبة التي تظهر بعد العلاج بالصادات هي إشارة مقلقة للانتقالات. وربما تحدث الانتقالات في عقد معينة بعيدة: كبد، رئة أو العظام.

### التشخيص والمعالجة

يتم تأكيد تشخيص سرطان القضيب بدليل نسيجي بواسطة خزعة incisional أو خزعة استئصالية. ويربط الإنذار مباشرة بدرجة الورم ومدى غزوه للأنسجة ويفضل معالجة الورم البدئي بالشق الجراحي ومن أجل الآفات الصغيرة فإن الاستئصال الموضعي أو الجراحة باستعمال الليزر يمكن أن تطبق.

وإن العملية الكلاسيكية للسرطان القضيب شائك الخلايا هو استئصال جزئي للقضيب واستئصال 2 سم على الأقل من النسيج الطبيعي. وإذا كان الورم محدود في الطرف البعيد للقضيب فإن طول كافٍ من جسم القضيب الداني يمكن أن يترك، وعلى هذا فإن المريض يستطيع التبول بوضعية الوقوف.

أما بالنسبة للأورام الأكبر والتي تغزو جزء القضيب الداني، تتطلب استئصال قضيب كامل وتبتر كامل الأجسام الكهفية حتى الحدية الأسكية. ويجرى تعقيم إحليل عجاني والذي يسمح للتبول بوضعية الجلوس.

وهناك بديل للبتر الجراحي للورم البدئي وهو المعالجة الشعاعية. وعلى الرغم من أن المعالجة الشعاعية تسمح ببقاء طول قضيبى فإن استخدامها أقل شيوعاً من المعالجة الجراحية بسبب السيطرة القليلة على الورم البدئي، وفوق ذلك قد ينتج عن المعالجة الشعاعية بعض الدرجة من التليف والتوسع الشعيري في القضيب والذي قد يسبب صعوبة في الوظيفة الجنسية.

ويستلزم تسليخ العقد اللمفاوية الأربية في المرضى ذوي العقد الأربعة المجسوسة والتي ظهرت بعد المعالجة بالمضادات الحيوية أو في هؤلاء المرضى ذوي أورام ذات درجة عالية أو غزو عميق. ويكون الإنذار سيئاً في المرضى ذوي الانتقالات الورمية البعيدة أو كان هناك انتقال إلى العقد الأربية فوق الرباط الأربي وتستخدم المشاركة في المعالجة الكيماوية في المرضى ذوي الانتقالات الورمية البعيدة ولكن الاستجابة الكلية غير معهودة.

### سرطان الخصية

يمكن أن يحدث السرطان على حساب كل من الأنسجة المنتشة وغير المنتشة للخصية وهي أكثر شيوعاً عند الرجال ذوي الأعمار المتراوحة بين 18-30 سنة ويزداد حدوث سرطان الخصية عند الرجال ذوي قصة خصية هاجرة (خصية غير نازلة) حتى بعد تثبت الخصية وذلك من أجل توضع الخصية في الصفن وهناك أسباب غير معينة تؤدي إلى ازدياد حدوث العقم عند المرضى ذوي سرطان الخصية. ويكون الشذوذ في تكون النطف ليس فقط في الخصية المتأثرة وإنما أيضاً في الخصية المقابلة. وعلى أي حال فإن الأغلبية من المرضى بسرطان الخصية قادرة على الإنجاب والقرار بالمعالجة يجب أن يؤخذ هذا بالحسبان.

والعلامة أو العرض الأكثر شيوعاً لسرطان الخصية هو ظهور كتلة غير مؤلمة تتشأ على حساب الخصية ويكون الورم عادة ذو صلابة حجرية. وقد يأتي عادة المرضى بألم ومضض بسبب النزف الثانوي داخل الورم. وفي العادة يكون سرطان الخصية جيد التمييز عن

الجدول 71-8. التأثيرات الجانبية طويلة الأمد للمعالجة بالهرموني

الأندروجيني

الأندروجيني

صحت سليمة

نقص الشبق

المصلة

تخلخل العظام

نقص بقاء الوجه

نقص كتلة العضلية

ويعمل الورم

الاستئصال الجراحي للخصى. بضعة أسابيع بعد تطبيق مشابهاة LHRH. بالاستجابة إلى اضمحلال الأندروجين. يمر سرطان البروستات بتراجع سريع ويفسر هذا بتراجع حجم سرطان البروستات والتحسين في أعراض أي مرض مثل الألم العظمي والانخفاض السريع في PSA المصلي. وتكون فترة الاستجابة مختلفة ولكن في العادة تأتي بعد حوالي سنتين وذلك عند المرضى الذين يعانون من سرطانات انتقالية. وفي العادة تكون المعالجة الهرمونية أكثر تحمل ولكنه يسبب في العادة توهجات حارة وبترافق بعض الشئ، بتخلخل عظام وفقد في الوزن والكتلة العضلية مع الاستعمال طويل المدى، جدول (71-8).

ويمكن أن تستخدم مضادات الأندروجينات أيضاً في العلاج الهرموني للمرضى بسرطان البروستات. وتمارس الأدوية الفموية تأثيرها بحصر استقلاب الأندروجينات على المستوى الخلوي أكثر من خفض القيم المصلية. وقد تستخدم مضادات الأندروجين مشتركة مع مشابهاة LHRH لحصر تأثير أندروجينات الكظر بالإضافة للتستوستيرون على الرغم من الدراسات المتعددة العشوائية فإن قيمة المعالجة المشتركة مقارنة مع مشابهاة LHRH لوحدها مازال مشكلة في النقاش.

وعندما يبدي سرطان البروستات دليل على الترق رغم المعالجة الهرمونية فإن الإنذار لهؤلاء المرضى سيئ. ويتم تدبير الألم العظمي بالمسكنات المناسبة والتشعيع، ويمكن أن تؤدي المعالجة الكيماوية أحياناً إلى تلطيف لكنها لم تبدي أنها تقدم الحماية.

### كارسينوما القضيب

يعد سرطان القضيب شائك الخلايا شائع في بعض أجزاء العالم وهو نسبياً غير شائع في الولايات المتحدة. ويقتصر حدوث هذا السرطان في الرجال الذين لم يختلوا في الطفولة. وإن الختان في البلوغ أو في الطفولة المتأخرة يمنع حماية أقل ويعتقد أن التأثير التحريضي الناتج عن بقاء القلفة ذو شأن هام. وتبعاً لهذا فإن الحفاظ على الصحة يتطلب هذا الإجراء الواجب.

وبشكل نموذجي فإن السرطان شائك الخلايا للقضيب يكون غير مؤلم. قاسي، وعادة يتظاهر بكتلة متقرحة على الحشفة أو الشق الإكليلي. ومن الشائع حدوث خمج ثانوي مع تصريف قيحي خاصة مترافقة مع السرطانات الكبيرة. وبسبب إرباك وكره المريض لزيارة الطبيب فإن المرضى يأتون عادة بسرطانات كبيرة. ويحدث الغزو والانتقال إلى الأجسام الكهفية، وعلى طول جسم القضيب مع سرطانات موضعية متقدمة.

الجدول 71-9، دراسات درجات سرطان الخصية

علامات الورم

AFP ترتفع فقط في الأورام غير المنوية

B-HCG ربما ترتفع في الورم المنوي أو غير المنوي

CT يضيء إلى العقد خلف البريتوان هي أشيع الأماكن للانتقالات العقدية

المطعنة

تصوير الصدر الشعاعي البسيط أو CT وإلى الرئة هي المكان الأكثر تكراراً

انتقال البعيدة

لورم من درجة أولى وورم صغير الحجم درجة ثانية قد يصل إلى 99% ومن أجل الأورام المتقدمة تدخل المعالجة الكيماوية. وتعتبر الأورام غير المنوية مقاومة أكثر للإشعاع وتلعب المعالجة الشعاعية دوراً أقل في هذه الأورام. ودوماً ينصح بتسليخ العقد اللمفية خلف البريتوان وذلك عند المرضى ذوي أورام درجة أولى أو أورام درجة ثانية صغيرة الحجم. وهذا يقدم معلومات تشخيصية مهمة ولكنه مع ذلك يؤدي إلى الشفاء في نسبة كبيرة من المرضى. وتعتبر المعالجة الكيماوية المعتمدة على البلاتين المثلى من أجل المرضى ذوي السرطانات المتقدمة ويتحقق الشفاء في 70% أو أكثر من المرضى حتى أوائل الذين يعانون من سرطانات انتقالية كبيرة نسبياً.

## أفاق مستقبلية

تحسين الفهم للأساس العلمي للبيولوجيا الحركية لسر البروستات السليم

تحسين الفهم للبيولوجيا العصبية لوظيفة العضلة الدافعة المترافقة مع حصر إفراز المثانة

تقنية الطرق للتدابير الغازية بضعف لـ BPH العرضي تحسين نتائج البحث فيما يتعلق بالفوائد الطويلة الأمد للمعالجة الغازية بضعف من أجل BPH كلا المعالجتين الدوائية والجراحية.

تحسين الفهم للحصائص والآليات المناعية للبروستات والاحتيل تحسين الفهم للتشريح العنسي والبيولوجيا العصبية للبروستات والمثانة مع التأكيد على آليات الحمن والألم في البروستات والمثانة والنسج المحيطة.

وثائق قياسية أفضل للمحاولات العلاجية لمنلازمة الألم الحوضي المزمن الغير التهابي

معالجات جديدة لمنلازمة الألم الحوضي المزمن الغير التهابي. (مثلاً المعالجة الحرارية والمعالجة النباتية).

الأنسجة الأخرى لمحتويات الصفن بسبب الإصابة الواضحة للخصية نفسها دون الأنسجة المحيطة بالخصية. ويمكن أن يحدث التشديحتي في حال غياب التناقك البعيدة وذلك بسبب تحرر B-HCG (الموجة القندية المستيمائية البشرية -B) الورم البدني وعند المرضى ذوي المرض المتقدم قد يظهر كتلة بطيئة أو اعتلال عقد لمفية فوق الترقوة.

## التشخيص وتحديد المرحلة

بعد استئصال الخصية المبنى من أجل إزالة الخصية والحبل المنوي إجراء تشخيصي وعلاجي. وهناك العديد من سرطانات الخصية المتميزة نسيجياً. وإن النمط الخلوي الوحيد الأكثر شيوعاً هو السيمينوما (ورم منوي). وقد تكون الأورام الغير منوية سرطانات خلوية جينية، سرطانات عجائبية أو سرطانة ميسستيمائية ولكن في الغالب تحوي خليط من هذه العناصر.

وتعد الواسمات الورمية هامة في تحديد درجة الورم ومتابعة المريض بسرطان الخصية. وقد يرتفع الـ B-HCG في الأورام المنوية أو الغير منوية، ولكن الارتفاع في الـ AFP (البروتيني الجيني ألفا) هو مشخص على الأقل لبعض العناصر اللامنوية. وهذه الواسمات المنوية قد تفرز من قبل الورم البدني أو البؤر الانتقالية، جدول (71-9).

وتشكل العقد اللمفية خلف البريتوان الموقع البدني الأكثر شيوعاً للانتقالات الورمية. ولذلك فإن تصوير طبقي محوري للبطن يعد استقصاء هام لتحديد مرحلة الورم. وتتوضع العقد اللمفية التي تصاب غالباً قرب نهاية الوريد الخصوي الذي يصب في الأجوف السفلي في الجانب الأيمن أو قرب الوريد الكلوي الأيسر في الجانب الأيسر. وتعتبر الرئتين المكان الأكثر شيوعاً للانتقالات الورمية البعيدة.

## المعالجة

يعد سرطان الخصية من أكثر السرطانات الصلبة المعالجة بنجاح وقد تكون ناتجة جزئياً عن الاستجابة الممتازة للمعالج الكيماوية وذلك بالاعتماد على علم النسيج. ولذلك فإن كلا العلاجين الجراحي والشعاعي قد يلعبان دور مهم في العديد من الحالات، ويظهر سرطان الخصية النجاح للمعالجة المتعددة للسرطان.

وإن 90% من السرطانات المنوية تكون ذات درجة نسيجية سريرية أولى (حيث لا يوجد دليل على وجود السرطان خارج الخصية) وعلى الرغم من أن استئصال الخصية قد يكون كافٍ فإن جرعات متوسطة من التشعيع قد تعطى عادة لمعالجة العقد اللمفية خلف البريتوان. ويعد الورم المنوي حساس للغاية للمعالجة الشعاعية، وإن معدل الشفاء

القسم

## آفات العظام



72 - الفيزيولوجيا الطبيعية للعظام  
وحركات المعادن

73 - آفات معادن المصل.

74 - آفات العظم الاستقلابية.

75 - تخلخل العظام.

76 - داء باجيت في العظام.

# الفيزيولوجيا الطبيعية للعظام ودرجات المعادن

## حيات الكالسيوم:

المصل دون تبدل في الكالسيوم المؤين. على سبيل المثال، إذا كان هنالك انخفاض في ألبومين الدم كنتيجة للتشمع الكبدي أو المتلازمة النفروزيية، سوف يكون هنالك تناقص متزامن في مستوى كالسيوم الدم الكلي، لكن تراكيز الكالسيوم المؤين في المصل سوف تبقى طبيعية. لذلك مع الوقت أصبح من الضروري قياس الكالسيوم الحر المؤين مباشرة.

ومع إعطاء أهمية مركزية لحركات الكالسيوم على الحياة الدنيوية، لا يبدو مثيراً للعجب أن هنالك مجموعة معقدة من العمليات التنظيمية تتدخل في حماية سلامة هذا الجهاز. النتيجة الطبيعية لذلك هي أنه عند التعامل مع مريض لديهم فرط في كلس الدم أو عوز في كلس الدم أو اضطرابات في التمعن العظمي، هنالك العديد من نقاط السيطرة على السلامة قد تم خرقها. وسوف نتأقش فيما بعد.

من وجهة نظر السيطرة على الحركية، تتداخل شاردة الكالسيوم مع ثلاث مكونات هامة، كما يظهر في 'الصندوق الأسود' لفيزيولوجية الكالسيوم في الشكل 72-1. ومن الضروري التنويه إلى أنه، رغم أن الكالسيوم داخل الخلوي يعتبر هاماً في الإشارات داخل الخلية، إلا أنه يعتبر غير هاماً من الناحية الكمية عند دراسة حركات الكالسيوم الجهازية الكلية. وينجم ذلك عن أن تراكيز الكالسيوم داخل الخلوي تكون دقيقة جداً (نانو مول) مقارنة مع الكالسيوم خارج الخلوي (ميلي مول). بالتالي، تشتمل المواضع الثلاث الهامة التي تحافظ على تركيز الكالسيوم المصلي الطبيعي على كل من الأمعاء والكلية والهيكل العظمي.

## عوامل تنظيم تركيز كالسيوم المصل

### امتصاص الكالسيوم معوياً

يبلغ الوارد اليومي الطبيعي من الكالسيوم عند إنسان بالغ حوالي 1000 ملغ/يوم. ويتم امتصاص حوالي 300 ملغ منه (أي أن الامتصاص أحادي الاتجاه يكون عادة حوالي 30%). ويحدث ذلك في العفج والصائم القريب. ومن المثير للاهتمام أن 150 ملغ/يوم تقريباً من الكالسيوم يتم إفرازه من قبل الكبد (في الصفراء)، والمعتكلة (إفرازات معتكلة)، والفدد المعوية. وبالتالي يبلغ معدل الامتصاص الصافي النهائي (أو ما يسمى الامتصاص الجزئي) للكالسيوم حوالي 15% من الوارد. ولم تتم دراسة الآليات التي تنظم إفراز الكالسيوم بمعدل 150 ملغ/يوم من الأنبوب الهضمي (GI) بشكل كافٍ حتى الآن، بالرغم من الأهمية الواضحة من الناحية الكمية. ويتم تنظيم كفاية امتصاص الكالسيوم عند مستوى الخلية الظهارية للأمعاء الدقيقة (الخلية المعوية)

الحفاظ على حركات طبيعية للكالسيوم أمراً أساسياً للحياة. ثلاثة أسباب على الأقل. أولاً، تقوم تراكيز كالسيوم المصل بتنظيم الاستثارة الغشائية في النسيج العضلي والعصبي. حيث تؤدي الزيادة في كالسيوم المصل إلى عدم استجابة للتحريض في الخلايا العظلية والعصبية، والتي تترجم سريرياً بالسبات والضعف العضلي. بالمقابل، يؤدي تناقص كالسيوم المصل إلى زيادة في الاستثارة العصبية العضلية والتي تترجم سريرياً إلى اختلاجات وتشنجات عضلية عفوية وتقلصات تسمى بالتكزز tetany أو التشنج الرسفي القدمي carpedal. ثانياً، تحتاج الحياة الدنيوية إلى هيكل داعم، ويعتبر الكالسيوم الشارد البنيوية الرئيسية في الهيكل العظمي. وبشكل خاص، يتألف الطور المعدني للهيكل العظمي من أملاح كلسية تسمى هيدروكسي أباتيت، ويؤدي تناقص المحتوى المعدني في العظم إلى حدوث الكسور العفوية. ثالثاً، يلعب الكالسيوم داخل الخلوي دوراً رئيسياً في إعطاء الإشارات داخل الخلايا، وتكون السيطرة على الكالسيوم داخل الخلوي أساسية لاستمرار الحياة في جميع الخلايا. يستخدم ذلك كميزة دوائية عبر الاستخدام السريري المنتشر للأدوية التي تنظم تراكيز الكالسيوم داخل الخلوية وفعالية أقنية الكالسيوم في علاج مجال واسع من الأمراض. لذلك، سوف يواجه جميع الأطباء اضطرابات حركات الكالسيوم بشكل منتظم بغض النظر عن نوعية اختصاصاتهم.

يتم الحفاظ على تركيز كلي للكالسيوم في المصل عادة عند قيمة 9.5 ملغ/دل تقريباً. ويرتبط حوالي 4.5 ملغ/دل منها مع بروتينات المصل (خاصة الألبومين)، في حين أن 0.5 ملغ/دل يكون جائلاً في الدوران بشكل معقدات غير منحلة مثل سترات أو فوسفات أو سلفات الكالسيوم. أما الباقي فيجول في الدوران بشكل كالسيوم حر أو غير مرتبط أو مؤين. وهذا القسم الحر المؤين من الكالسيوم في المصل هو الذي يعتبر هاماً سريرياً وإمراضياً. وهذا هو الكالسيوم المتوفر لكي يرشح عبر الكبد، ولتفاعل مع الأغشية الخلوية من أجل تنظيم قابلية هذه الأغشية للاستثارة أو ممالاتها الكهربائية، ولیدخل ويخرج من الشبكة الشعرية البلورية الهيكلية من الهيدروكسي أباتيت. لذلك، ورغم أن الكالسيوم الكلي في المصل هو الذي يتم قياسه في معظم المخابر السريرية، إلا أن هدف اللعبة هو الحفاظ على مستوى طبيعي للكالسيوم المؤين في المصل. ومن وجهة نظر سريرية، من المهم أيضاً تمييز أنه في بعض الحالات قد يتغير مستوى الكالسيوم الكلي في

القريب والجزء المستقيم والطرف الصاعد السميك من عروة هائلة). يتم امتصاص هذه الـ 90% بالاقتران مع عود امتصاص الصوديوم والكلور. ولا تعتبر موضعاً لتأثير هرمون جارات الدرق PTH. بالمقابل، تكون الـ 10% المتبقية (1000 ملغ) التي تصل إلى الأنبوب البعيد عرضة بشكل يومي للتنظيم عبر عود الامتصاص الكلوي المحرض بال PTH. قد يكون هذا التأثير المضاد لبيلة الكالسيوم مؤثراً جداً ويمكن أن يؤدي ارتفاع مستويات PTH إلى إنهاء الإطراح البولي للكالسيوم بشكل أساسي. وتعتبر هذه وسيلة فعالة لاحتباس الكالسيوم في حالات نقص الكالسيوم (الحمية فقيرة الكلس، عوز الفيتامين د، سوء الامتصاص المعوي)، كما أنها قد تساهم في فرط كلس الدم في بعض الحالات المرضية كما في فرط نشاط جارات الدرق البديهي.

يتم إطراح حوالي 150 ملغ من الكالسيوم كلياً في البول النهائي بشكل يومي عند الشخص الطبيعي. إذا قامت الكلية برشح 10000 ملغ من الكالسيوم يومياً، وإذا تم إطراح 50 ملغ في البول النهائي، عندها يتم عود امتصاص 9850 ملغ في المناطق القريبة والبعيدة من النفرين. وبالتالي يعاد امتصاص 98.5% من الكالسيوم المرتشح من قبل النفرين. وبالمقابل، يكون الإطراح القسيمي الطبيعي للكالسيوم حوالي 1.5%.

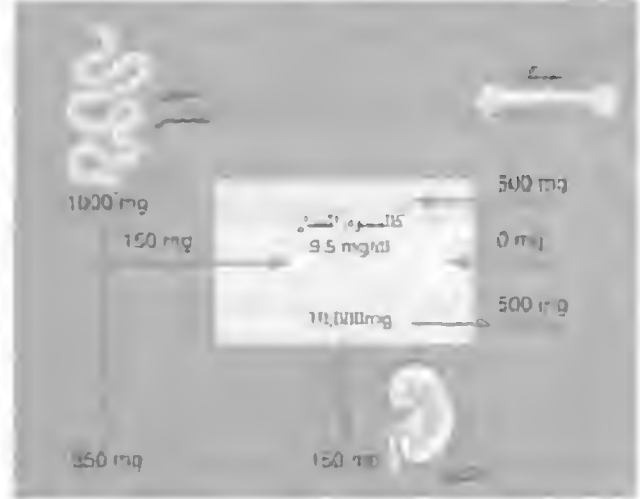
وعند النظر من وجهة نظر العضوية الكاملة، يمكن التنبؤ بأن الشخص الطبيعي يكون عند الرقم صفر من التوازن الكلسي مع احترام العالم الخارجي: الوارد (1000 ملغ/يوم) - الناتج (850 ملغ في البراز يومياً) + (150 ملغ في البول يومياً) = صفر.

### الحوية الهيكلية وحركات الكالسيوم

يحتوي القسم الهيكلي على حوالي 1.2 كغ من الكالسيوم عند الذكر البالغ وأكغ عند الأنثى البالغة. وكما ذكر سابقاً، تكون الغالبية العظمى منه بشكل ملح فوسفات الكالسيوم المسمى بلورات الهيدروكسي أباتيت. لذلك، حيث أنه من الصحيح أن الكالسيوم يساهم بطريقة هامة في المتانة البنيوية للهيكل كما ذكر سابقاً، كذلك من الصحيح أن الهيكل العظمي يقوم بدور مخزن غزير الكمية يفيد في تقديم أو إزالة الكالسيوم من السائل خارج الخلوي في الأوقات المناسبة.

يتألف الهيكل عند البالغ من نمطين أساسيين من العظام، هما العظم القشري (أو الصفحي lamellar) والعظم الحويجزي (أو الاسفنجي cancellous) (الشكل 72-2). يسيطر العظم القشري على الجمجمة ومحاور العظام الطويلة. في حين يسيطر العظم الحويجزي على بقية المواضع كما في الكعبرة القاصية وأجسام الفقرات والمذورين في الفخذ. لا يعتبر العظم نسيجاً خامداً، كما يبدو للوهلة الأولى عند زيارة غرفة الديناصورات في متحف التاريخ الطبيعي، بل هو نسيج حيوي يستمر بالتحول. يعاد تشكيل الهيكل عند البالغ بشكل كامل كل 3-10 سنوات. ويمكن تقدير ذلك عند تذكر أن جراحي العظمية يقومون بشكل متكرر ومقصود 'بوضع' الكسر بشكل غير ممتاز، لأنهم يعلمون أن العمليات الطبيعية لإعادة التشكل العظمي سوف تؤدي إلى استعادة الشكل الطبيعي للعظم المقصود مع مرور الوقت.

يمكن تقسيم الخلايا التي تنظم التحول العظمي إلى تلك التي تزيل العظم القديم، والآخرى التي تقدم العظم الجديد (الشكل 72-3). راجع أيضاً الفصل 74). تسمى تلك التي تزيل (أو تمتص) العظم القديم بكاسرات العظم osteoclasts. وهي خلايا متعددة النوى كبيرة فعالة استقلابياً تشق من اندماج الخلايا البالغة الجائلة في الدوران.



الشكل 72-1. "الصندوق الأسود الفيزيولوجي" للكالسيوم. يعكس الصندوق الداخلي السائل خارج الخلوي ECF، والذي يحتوي على كمية كلية من الكالسيوم تبلغ 100 ملغ. يملك هذا الصندوق الأسود ثلاث تداخلات مع السبيل الهضمي والهيكل العظمي والكلية. كما نوقش سابقاً في الفصل. ويبلغ معدل التدفق إلى داخل وخارج الـ ECF بضعمة ميلي غرامات يومياً.

عبر الشكل الفعال من الفيتامين د (1-25 هيدروكسي الفيتامين د)  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، حيث أن الزيادة في  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  تؤدي إلى تعزيز امتصاص الكالسيوم في حين أن النقص في  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  يؤدي إلى نقص امتصاص الكالسيوم الغذائي. لذلك، يمكن أن يزداد امتصاص الكالسيوم الغذائي لفترة قصيرة على الأقل عند ازدياد الوارد من الكالسيوم، أو ازدياد تركيز  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  في البلازما، أو بالوسيلتين معاً. وقد تجتمع الزيادة المرضية في كالسيوم المصل (فرط كلس الدم hypercalcemia) عن زيادة  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  الجائل في الدوران (كما في داء الساركوئيد) أو عبر الوارد المفرط من الكالسيوم (متلازمة الحليب-القلأ). بالمقابل، قد ينجم نقص كلس الدم hypocalcemia عن تناقص في  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (كما في القصور الكلوي المزمن وفرط نشاط جارات الدرق). بالتالي، يمكن تكوين نظرة إجمالية لدور الأنبوب الهضمي حسب التالي: إذا تناول الإنسان 1000 ملغ من الكالسيوم باليوم، وكان الامتصاص النهائي هو 150 ملغ/يوم، عندها يتم إطراح 850 ملغ/يوم من الكالسيوم عبر البراز.

### التعامل الكلوي مع الكالسيوم

يبلغ معدل التركيز الطبيعي للكالسيوم المؤين في المصل كما ذكرنا سابقاً حوالي 4.5 ملغ/دل. يبلغ معدل الرشح الكبلي الطبيعي حوالي 120 مل/يوم، ويضرب هذين الرقمين، يمكن تحديد كمية الكالسيوم المرتشح كلياً، والذي يبلغ حوالي 10000 ملغ/يوم. ومن وجهة نظر التنظيم الإجمالي لحركات الكالسيوم، يعتبر هذا الرقم كبيراً جداً، مما يشير إلى اعتبار أن الكلية هي المركز الرئيسي للتنظيم الوظيفي (دقيقة بدقيقة) لتركيز كالسيوم المصل. كما يفترض أيضاً أن الاضطرابات في التعامل الكلوي مع الكالسيوم (استخدام المدرات التيازيدية أو قصور جارات الدرق) تؤدي كما هو متوقع إلى شذوذات هامة في حركات كالسيوم المصل.

من أصل 10000 ملغ المرتشح في الكبد يومياً، يعاد امتصاص حوالي 9000 ملغ (90%) في المنطقة الدانية (التي تشمل الأنبوب المعوج



الشكل 72-2. بنية عظم الفخذ. يظهر هذا الشكل القسم الداني من عظم الفخذ مفحوصاً باستخدام عينة نسيجية عيانية (اليسر) وصورة شعاعية لنفس القسم (الأيمن). لاحظ أن هنالك نمطين مختلفين من العظم. الأول يسمى العظم القشري (و يدعى أيضاً العظم الصفيحي) والثاني يسمى العظم الاسفنجي (و يدعى أيضاً العظم الحويجزي). لاحظ أن نسبة العظم الحويجزي والعظم القشري تختلف حسب المنطقة. على سبيل المثال. يحتوي محور عظم الفخذ على عظم قشري بأغلبه. في حين أن النهاية الدانية من عظم الفخذ والدور الكبير تحوي القليل من العظم القشري وتكون غالبيتها مؤلفة من عظم حويجزي. ويعتبر ذلك هاماً في كون معظم كسور تخلخل العظام تحدث في مواضع سيطرة العظم الحويجزي. بما فيها الدور الكبير وعنق الفخذ والفقرات والجزء القاصي من الكعبرة.

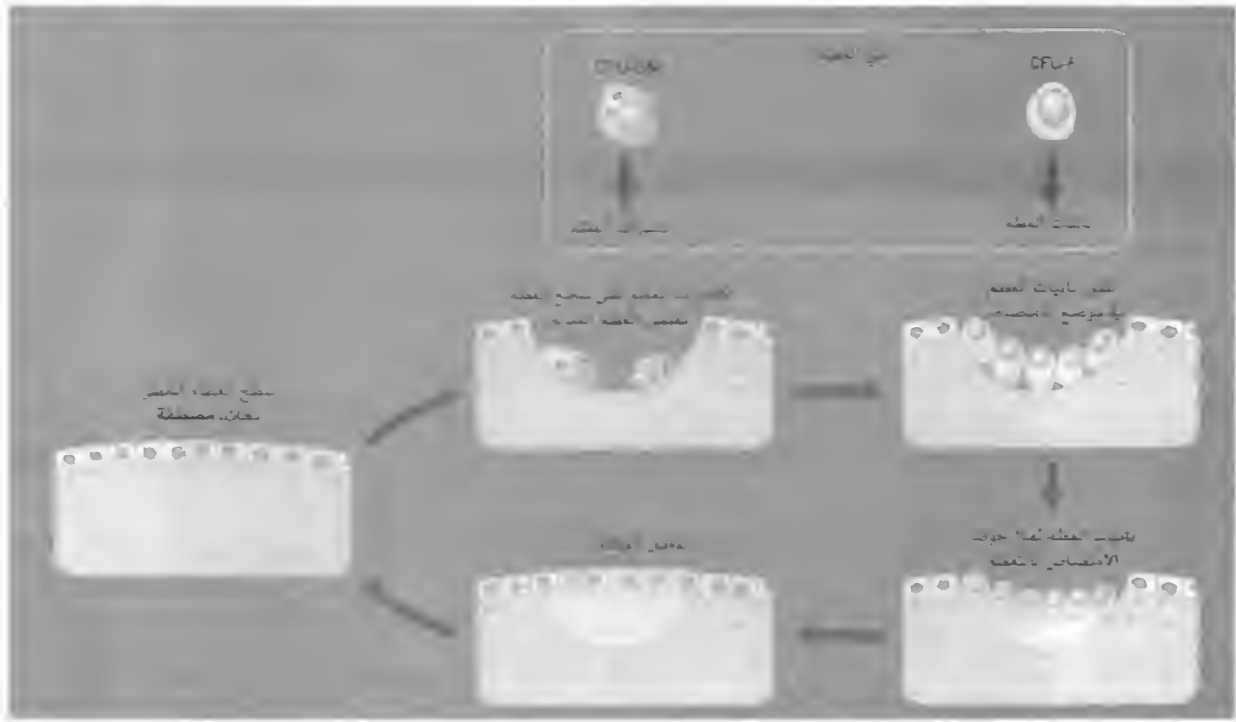
osteoid. وهي غالباً بروتينات وتتضمن الكولاجين والأوستيوبونتين والأوستيونتين والأوستيوكالسين وكمية من عوامل النمو مثل عامل النمو المحول transforming بيتا وعامل النمو الشبيه بالأنسولين 1، بالإضافة إلى البروتوغليكانات. وتقوم هذه بدور سقالات تبدأ بلورات الهيدروكسي أباتيت المعدنية بتشكيل شبكتها عليها. بالتالي، وغير هذه العملية من التحول العظمي. أو إعادة التشكيل العظمي، تستمر كاسرات العظم بإزالة العظم القديم وتستمر بانيات العظم بإنتاج نسيج عظماني جديد يتمعدن مع الوقت، مما يؤدي في النهاية إلى استبدال العظم القديم المزال من قبل كاسرات العظم بعظم جديد. من وجهة النظر السببية، يتم تقديم هذه العملية على أنها تقوم بدور تبديل العظم القديم (والمتأذي أو المصاب بضعف بسبب كسور مجهرية وتناقص القوة الميكانيكية) بعظم جديد قوي ميكانيكياً. رغم أن الدلائل على ذلك ما تزال محدودة. وفي الواقع، تتألف المعالجة الأساسية لتخلخل العظام في الوقت الحاضر من ما يسمى مضادات الارتشاف antiresorptives مثل الإستروجينات والأدوية الشبيهة بالاستروجين والبيسفوسفونات، والتي تنقص بشكل درامي من تحول العظم وحتى أنها يمكن أن تحسن ليس فقط الكتلة العظمية بل أيضاً الصفات الميكانيكية للعظم.

من وجهة نظر حركات الكالسيوم الجهازية، تعتبر هذه العملية هامة جداً. يمكن استخدام كاسرات العظم من أجل الحصول على الكالسيوم

وتتوضع بنفسها على سطح العظم، وتشكل منطقة 'ضمان' فوق السطح العظمي حيث تفرز البروتونات (الحمض) والبروتياز (مثل الكولاجيناز) وأنزيمات هضم البروتوغليكان (مثل الهيالورونيداز). يؤدي الحمض إلى انحلال بلورات الهيدروكسي أباتيت، وتحرير الكالسيوم، وتقوم الأنزيمات بهضم البروتينات العظمية والبروتوغليكانات (الكولاجين، الأوستيوكالسين، الأوستيوبونتين.. الخ). والتي تشكل القسم غير المعدني، أو 'العظماني' للعظم. تتحرك كاسرات العظم بشكل حري في على كامل سطح الصفائح العظمية الحويجزية وتحفر أقبية ضمن العظم القشري، وتحرر بشكل نوبي المحتويات المهضومة ضمن مناطقها 'المضمونة' إلى داخل نقي العظم bone marrow. وبالتالي تنتج فجوات ارتشافية resorption lacunae (أو ما يسمى فجوات Howship) على سطح العظم الحويجزي. يساهم الكالسيوم المتحرر ضمن مجموع الكالسيوم خارج الخلايا، ويمكن استخدام منتجات التحلل البروتيني المتحررة (مثل دي أوكسي بيريدينولين متصالب الروابط والهيدروكسي بيرولين) سريرياً كمشعرات للارتشاف العظمي.

على الجانب الآخر لمعادلة التحول العظمي يوجد تشكل العظم الجديد. ويتم إجراء ذلك بواسطة بانيات العظم osteoblast. والتي نشق بدورها من الخلايا الجذعية في نقي العظم أو من الخلايا المبطنة لسطح العظم. تقوم الخلايا البانية للعظم بتركيب وإفراز مكونات القسم غير المعدني من العظم، أو ما يسمى القسم العظماني





الشكل 72-3. المكونات الجزيئية لإعادة التشكيل العظمي. وكما وصف بتفصيل في النص. تعتبر إعادة التشكيل العظمي عملية مستمرة تتضمن تفعيل طلائع كاسرات العظم في سلاسة الخلايا البالعة (والتي يرمز لها هنا بال CFU-GM) لتصبح كاسرات عظم ذات فعالية ارتشافية قوية. والتي تحفر أقبية ضمن سطح العظم لتشكل فجوات ارتشافية. بعد ذلك تبدأ طلائع بانيات العظم في سلاسة الخلايا الجذعية المصورة للليف في نقي العظم (و التي يرمز لها هنا بال CFU-F) بالظهور وتصبح فعالة في مواضع الارتشاف السابق. وتقوم بإفراز نسيج عظماني جديد. والذي يتمعدن فيما بعد ليملاً الفجوات التي نجمت عن ارتشاف كاسرات العظم.

### الهرمونات المنظمة

#### هرمون جارات الدرق

يشكل ال PTH هرموناً ببتيدياً يتم إنتاجه من قبل الغدة جارات الدرق الأربع (الشكل 72-4). وتوضع هذه الغدة خلف الفصين الدرقين الطبيعيين. اثنان في الأيمن واثنان في الأيسر. وعبر حساس للكالسيوم (هو مستقبل مجموع مع البروتين G للكالسيوم يتوضع على سطح خلايا جارات الدرق) يتم مراقبة تركيز الكالسيوم المؤين بشكل مستمر. ويقوم هذا الجهاز مفرط الحساسية بوظائفه بحيث أنه حتى الانخفاض الأصغري (0.1 ملغ/دل) في الكالسيوم المؤين المصلي يؤدي إلى إفراز ال PTH، وكذلك تؤدي الزيادات الصغرى في كالسيوم المصل إلى كبت إفراز ال PTH.

يتم إفراز ال PTH بشكل هرمون ببتيدي مؤلف من 84 حمضاً أمينياً، ويتم قصمه بسرعة (نصف عمره الحيوي حوالي 3-5 دقائق) عبر خلايا كوبفر الكبدية إلى قسمين ذو نهاية أمينية وذو نهاية كربوكسيلية. ومن هذه الأصناف. يكون الببتيد الكامل المؤلف من 84 حمض أميني والقسم ذو النهاية الأمينية هما الفعاليين حيويًا. ويتم تصفية الشكل ذو النهاية الأمينية لا PTH أيضاً بسرعة (نصف عمره الحيوي حوالي 3-5 دقائق أيضاً)، والذي يتم في هذه الحالة في الكلية

من الهيكل العظمي في حالة الحاجة إلى الحفاظ على تركيز طبيعي للكالسيوم في المصل. وبشكل معاكس. يمكن استخدام القسم العظماني غير المتمعدن الناتج عن بانيات العظم في أوقات مناسبة كمكان يمكن أن يتوضع فيه الكالسيوم المصلي الزائد. وفي الحالات العادية، يقدر أن كاسرات العظم تقوم بارتشاف العظم بمعدل يقارب إزالة 500 ملغ من الكالسيوم يومياً من الهيكل وتسليمه إلى مواضع السائل خارج الخلوي. وبنفس الوقت، تقوم بانيات العظم بإنتاج القسم العظماني الذي يتمعدن بمعدل يقارب سحب 500 ملغ من الكالسيوم من السائل خارج الخلوي ودخوله إلى الهيكل العظمي في مواضع جديدة. وكما يمكن التنبؤ من الصندوق الأسود في الشكل 72-1، يلاحظ أن الهيكل يكون في موضع الصفر في التوازن الكلسي مع السائل خارج الخلوي، وأن العضوية بمجملها تكون في موضع الصفر في التوازن الكلسي مع العالم الخارجي كما وصف سابقاً.

بوجود هذا التعقيد في جهاز حركات الكالسيوم، ومع أهمية الحفاظ على سيطرة محكمة على كالسيوم المصل. توجد حاجة واضحة للتظيم الجهازي وتكامل الجريان عبر الأنسب الهضمي والقسم الهيكلي والكلية. ويشكل كلاً من هرمون جارات الدرق parathyroid hormone والشكل الفعال من الفيتامين د (1,25(OH)<sub>2</sub>D) الهرمونين الأساسيين المنظمين للاستقلاب اللذين يقومان بالتنسيق بين هذه الفعاليات.



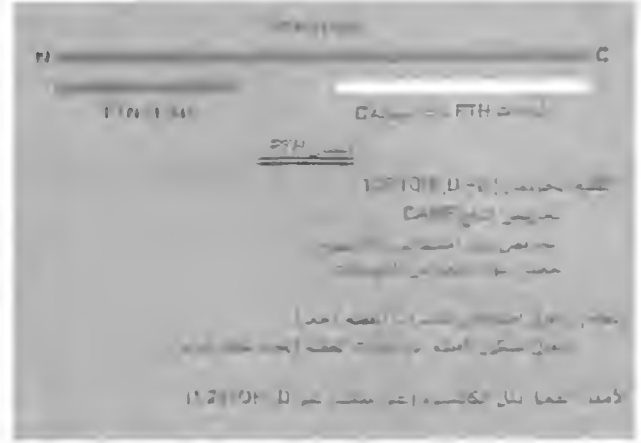
## الفصل 72- الفيزيولوجيا الطبيعية للعظام وحركات المعادن 687

كالمسيوم المصل المنخفض إلى مستواه الطبيعي عبر منع فقدان الكالمسيوم كلياً وإضافة الكالمسيوم من الهيكل العظمي إلى السائل خارج الخلايا وتحريض غير مباشر (عبر  $1,25(OH)_2D$ ) لزيادة امتصاص الكالمسيوم من الأمعاء.

### استقلاب الفيتامين د

يشكل الفيتامين د في الواقع شكلين مختلفين هما الكولي كالسيوم (الفيتامين د2) والإرغوكالسيوم (الفيتامين د3) (الشكل 72-5). ويمكن تمييزهم عبر قدرتهم على منع الخرع rickets لدى الإنسان ولدى حيوانات التجربة. وفي الواقع، كلاهما يشكل طلائع غير فعالة، يشق أحدها (د3) بشكل أساسي من تعرض الجلد لأشعة الشمس، أو يشق الاثنان (د2 ود3) من المستحضرات التجارية المبيضة وعديدة الفيتامين. تنقلب هذه الطلائع بشكل منفعل بتأثير أنزيم هيدروكسيلاز فيتامين د-25 في الكبد إلى المشتق الخاص 25-هيدروكسي فيتامين د ( $25-OH D$ ). وهذه المشتقات أيضاً غير فعالة، لكنها ذات أهمية سريرية ذات نمطين. الأول، تؤدي آفة كبدية شديدة مثل التشمع الكبدي إلى منع هذه الخطوات الأساسية، وتؤدي إلى متلازمة عوز الفيتامين د والتي تدعى مجتمعة الحثل العظمي الكبدي hepatic osteodystrophy. الثاني، يعتبر  $25-OH D$  قياساً معيارياً لحالة الفيتامين د (التكرار مقابل الموز) لدى مريض نقص كلس الدم، والرخوة osteomalacia أو الخرع، وتخلخل العظام أو سوء الامتصاص المعوي، وما يشبهها.

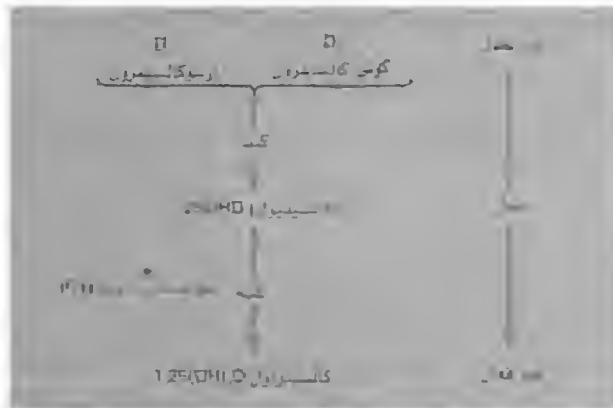
ينقلب ال  $25-OH D$  فيما بعد (أو يتفعل) في الأنبوب الكلوي القريب بتأثير أنزيم 25-هيدروكسي فيتامين د 1-ألفا-هيدروكسيلاز إلى الشكل الفعال للفيتامين  $1,25(OH)_2D$ ، ويسمى أيضاً الكالسيتريول، مقارنة مع  $25-OH D$  الذي يدعى من قبل البعض باسم الكالسيدول. وحيث أن  $1,25(OH)_2D$  هو الشكل الفعال للفيتامين د، يجب أن يتم تنظيم إنتاجه، ويتم ذلك بشكل أساسي عبر ال PTH، حيث يؤدي زيادة PTH إلى تحريض إنتاج ال  $1,25(OH)_2D$  في حين أن نقص ال PTH ينقص إنتاج ال  $1,25(OH)_2D$ ، وكما لوحظ سابقاً، إن الدور الأساسي لـ  $1,25(OH)_2D$  هو تنظيم امتصاص الكالمسيوم



الشكل 72-4. بنية وتأثيرات هرمون جارات الدرق. يتم إفراز PTH بشكل بروتين ذو 84 حمض أميني. والذي ينضم في الكبد إلى شكل ذو نهاية كاربوكسيلية وآخر ذو نهاية أمينية. لقد تم ذكر تأثيرات الشكل السليم ذو النهاية الأمينية لـ PTH هنا. ونوقش بالتفصيل ضمن النص.

عبر الرشح الكبي وكذلك التخريب بأسلوب حل البروتينات بتأثير البروتياز القمية. إن المراقبة المستمرة لتركيز الكالمسيوم المصلي من قبل جارات الدرق، والإفراز الفوري لـ PTH استجابة لنقص كلس الدم، والتصفية السريعة لـ PTH بعد الإفراز، كل ذلك يسمح للفرد جارات الدرق وال PTH بالقيام بدور المنظم الحيوي الدقيق لحظة بلحظة لكالمسيوم المصل. وتؤدي هذه السيطرة التنظيمية المحكمة إلى الحفاظ على كالمسيوم المصل ضمن مستوى طبيعي بدقة قل نظيرها.

يملك ال PTH ثلاث أعضاء هدفية، اثنان بشكل مباشر وواحد بشكل غير مباشر. تشكل الكلية العضو المستهدف المباشر الأول، حيث يقوم ال PTH بتنظيم إخراج الكالمسيوم كلياً. وهناك تأثيرات كلوية أخرى لل PTH هي تثبيط عود امتصاص الفوسفات والبيكربونات، الأمر الذي يتظاهر ببيلة فوسفاتية مع نقص فوسفات الدم، وحمض أنبوبي كلوي قريب، بالترتيب. تكون هذه التأثيرات الكلوية لل PTH فورية. كذلك يملك ال PTH تأثيراً مباشراً إضافياً على الأنبوب القريب لتحريض إنتاج الشكل الفعال من الفيتامين د ( $1,25(OH)_2D$ ). كما سنرى فيما بعد، يعتبر الهيكل العظمي هو العضو المستهدف المباشر الثاني لل PTH. حيث يملك هذا الهرمون هنا القدرة على تحرير الكالمسيوم فوراً من الهيكل العظمي عبر تفعيل الارتشاف العظمي بكاسرات العظم، وربما أيضاً عبر تحرير الخلايا العظمية للكالمسيوم إلى الدم. وعلى المدى الطويل (أيام-أسابيع)، يقوم ال PTH أيضاً بتحريض فعالية بانيات العظم من أجل إنتاج عظم جديد. وبالتالي تقوم بدور سحب الكالمسيوم من الدوران. لقد تم مناقشة التأثيرات الهيكلية لل PTH بالمزيد من التفصيل لاحقاً. إن القدرة على تحريض كاسرات العظم بشكل فعال دون تفعيل عملية التشكيل العظمي تعتبر أمراً هاماً في التأمين السريع للكالمسيوم إلى السائل خارج الخلايا. في النهاية، يملك ال PTH تأثيراً غير مباشر يسبب زيادة امتصاص الكالمسيوم من الأمعاء وذلك عبر قدرته على زيادة تركيب  $1,25(OH)_2D$  كلياً. وقد تم وصف هذا التأثير أيضاً بالمزيد من التفصيل فيما بعد. ومن وجهة نظر منسجمة، يتم إفراز ال PTH استجابة لنقص كلس الدم، وتشترك تأثيرات ال PTH في إعادة



الشكل 72-5. طرق استقلاب الفيتامين د. يتواجد الفيتامين د بشكلين، د2 ود3. الذي يمر عبر خطوتين في الكبد والكلية لينتج الشكل الفعال من الفيتامين د ( $1,25(OH)_2D$ ). راجع النص لمزيد من التفاصيل.

### التكامل في حركات الكالسيوم

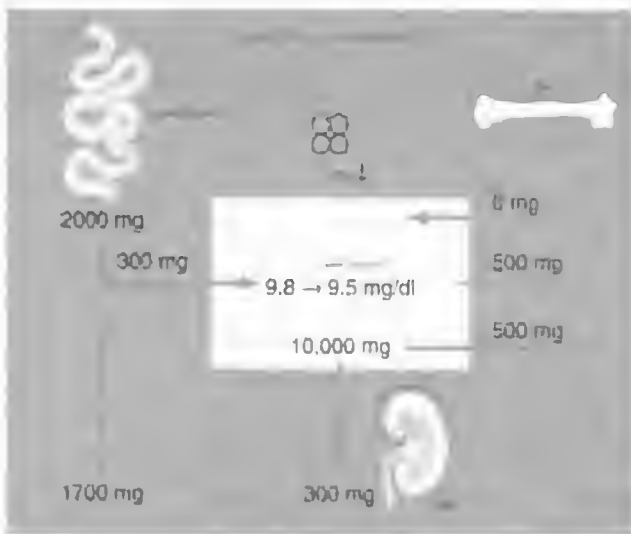
إن جهاز التنظيم السابق هو كل ما نحتاج إليه من أجل السيطرة على حركات الكالسيوم إذا كان الإنسان يتلقى تسريباً هضماً مستمراً من الكالسيوم. بالطبع، يظهر جميع الأشخاص الطبيعيين فترات من زيادة الوارد الكالسي (حميات تحوي الجبن، الحليب، الأيس كريم، اللبنه). بالإضافة إلى فترات من نقص الوارد الكالسي (حميات دون هذه المكونات المذكورة). وحتى خلال اليوم، يتناول الناس الطبيعيين الطعام في أوقات ويصومون في أوقات أخرى بين الوجبات. وإذا أخذنا بعين الاعتبار أهمية الحفاظ على تركيز الكالسيوم المصلي ضمن مجال ضيق جداً، يجب أن تتعاون جميع هذه العمليات المنظمة خلال فترات زيادة الوارد الكالسي ونقصانه.

إن تناول مقداراً من الكالسيوم أكثر من الحمل الطبيعي (الشكل 6-72) يؤدي إلى ارتفاع بسيط في كالسيوم المصل يتلوه تثبيط فوري لـ PTH. ويؤدي ذلك إلى فتح مباشر لبوابات جريان الكالسيوم الأنوبية الكلوية القاصية. كما أنه يؤدي إلى تناقص فوري في الفعالية الهادمة للعظم. ويؤدي هذا التأثير الأخير إلى منع الارتشاف العظمي المستمر، لكنه يسمح باستمرار دخول الكالسيوم من ECF إلى الهيكل العظماني غير المتمعدن. ويؤدي هذين التأثيرين إلى تناقص سريع وقصير الأمد في كالسيوم المصل إلى المستوى الطبيعي. إذا استمرت الحماية عالية الكالسيوم لفترة طويلة، تكون آليات التلاؤم هذه غير كافية، حيث يؤدي استمرار فقدان الكالسيوم الكلوي إلى فرط كالس البول (مع تحصي كلوي nephrolithiasis وتكلس كلوي nephrocalcinosis) كما يؤدي إلى فرط تمعدن عظمي (تصخر عظمي osteopetrosis). لذلك، تبرز الحاجة إلى اثنين من الاستجابات الإضافية (الشكل 6-72 B) من أجل منع هذه التأثيرات الجانبية طويلة الأمد الفعالة للحماية عالية الكالسيوم. الاستجابة الأولى تتجلى بكون الكعب تحت الحاد أو المزمّن لهرمون PTH يؤدي إلى تناقص في  $1,25 (OH)_2 D$  الجائل في

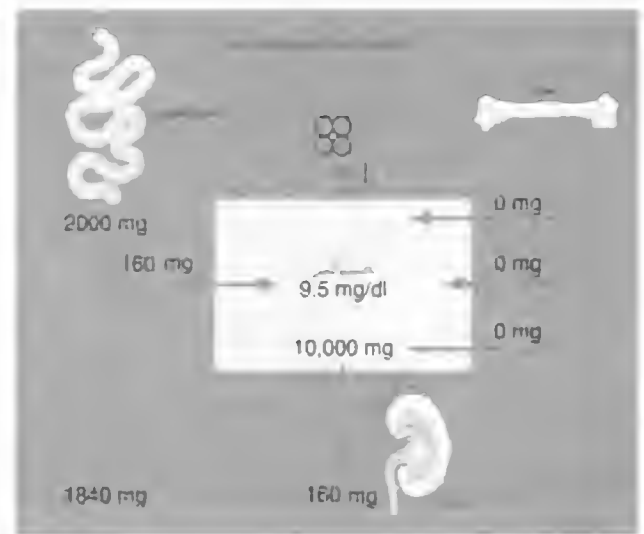
معيّاً. لذلك، يقوم الـ PTH بشكل غير مباشر (عبر الـ  $1,25 (OH)_2 D$ ) بتنظيم امتصاص الكالسيوم من الغذاء عبر الأمعاء، ويعتبر ذلك هاماً سريرياً، لأن نقص كالس الدم في قصور جارات الدرق يعتبر نتيجة لعدم كفاية امتصاص الكالسيوم معيّاً. وبالمقابل، يترافق فرط نشاط جارات الدرق مع فرط كالس البول والتحصي الكلوي، وكلاً منها يعتبر نتيجة مباشرة لزيادة الـ  $1,25 (OH)_2 D$  الجائل في الدوران. في النهاية يجب أن يكون واضحاً مما سبق أن الـ  $1,25 (OH)_2 D$  يمكن استخدامه كمعشر لكل من وظيفة جارات الدرق وامتصاص الكالسيوم معيّاً.

### الكالستونين

يتم إنتاج الكالستونين من قبل الخلايا C أو الخلايا جانب الجريبية في الغدة الدرقية وذلك استجابة لفرط كالس الدم. وقد نظر إليه مرة على أنه هرمون أساسي منظم للكالسيوم. وبالرغم من أنه من الواضح أن الجرعات الدوائية للكالستونين يمكن أن تنقص مستوى كالسيوم المصل، وحيث أن الجميع متفق على أنه يفرز استجابة لفرط كالس الدم، لكن يوجد القليل من الدلائل على أنه يلعب دوراً هاماً في الحركات لدى الإنسان. بل في الواقع هناك دليل يفرض نفسه على أن هذا الهرمون غير هام في الفيزيولوجية البشرية. في البدء، تؤدي الأورام الخبيثة في الخلايا جانب الجريبية (السرطانة اللبية في الدرق) بشكل روتيني إلى فرط إنتاج الكالستونين وتؤدي إلى ارتفاع واضح وطويل الأمد (سنتين أو عقود) في تراكيز الكالستونين الجائل في الدوران. ولا يظهر ذلك أي تأثير على كالسيوم المصل، ولا حتى أي تأثير هيكلي ظاهر. بالمقابل، يؤدي استئصال الدرق (سواءاً جراحياً أو باستخدام التثبيط باليود المشع) إلى زوال الكالستونين، لكن ذلك أيضاً لا يبدي أي تأثير جانبي واضح على كالسيوم المصل والثباتية الهيكلية. لذلك، على الأهل لدى الإنسان، يعتبر الكالستونين هرمون يبحث عن وظيفة.



A



B

الشكل 6-72. الاستجابة إلى زيادة الوارد من الكالسيوم. A = الاستجابة الحادة. B = الاستجابة المزمنة. تبدو التفاصيل واضحة في النص.

في الخلاصة، ومن وجهة نظر تطورية، مع تحول الحياة من البيئة البحرية الفنية بالكالسيوم إلى البيئة البرية التي تكون فيها كفاية الكالسيوم متبدلة ولا يمكن التنبؤ بها، تتوافر آلية تنظيم معقدة لكنها رائعة تسمح بالبقاء دون الضرورة لإجراء تصرفات مقصودة بفرض التلاؤم نحو توافر الكالسيوم. وقد كانت هذه الآلية أساسية من وجهة نظر تطورية وذلك بسبب أن الكالسيوم ضروري لكل أنماط الحياة الثديية وفي الواقع كل أنماط الحياة سوية النوى. وكما ورد في الفصل 73، تكون الآفات التي تسبب فرط كلس الدم أو نقص كلس الدم دائماً ناجمة عن تداخل على كل من ECF ضمن الأمعاء أو الكلية أو الهيكل، وفي كثير من الحالات، يحدث عدد من هذه التداخلات. ومع أخذ عنف هذه العمليات التكيفية الاستقرارية بعين الاعتبار، نادراً ما تكون الآفات التي تسبب نقص أو فرط كلس الدم خفية، ولا يحتاج الإنسان إلا إلى استذكار هذه التداخلات الاستقرارية بشكل منظم بغية كشف العملية الإمراضية بدقة وإحكام، وعلاج الآفة المستبطنة بشكل فعال.

### حركات الفوسفات

عادة ما يتم استخدام تعبير الفوسفور والفوسفات دون تمييز بينهما. ولكي يكون التعبير محدد، يشكل الفوسفور عنصر غير عضوي، يشار إليه برمز P في الاستخدامات الكيميائية و  $P_i$  في الاستخدامات الفيزيولوجية. بالطبع، يكون الجزيء الحيوي المناسب مشحون سلبياً، وهو شاردة الفوسفات ثلاثية التكافؤ  $PO_4$ . يشكل الفوسفور القياس المخبري السريري الأكثر شيوعاً بدلاً من شاردة الفوسفات المناسبة حيوياً. ولجعل الأمور أكثر تعقيداً، يشكل الفوسفات دائرة فيزيولوجية هامة، وفي الـ pH المحايد في الدم، تكون الفوسفات منقسمة بين  $HPO_4$  (ثنائي التكافؤ) و  $H_2PO_4$  (أحادي التكافؤ). ويتظاهر التأثير العملي لهذا الانقسام الثنائي بأنه عندما يتلقى الأطباء قياسات الفوسفور بوحدة ملغ/دل، تكون المستحضرات الدوائية حاوية على الفوسفور

الدوران. وهذا بدوره يؤدي إلى تناقص في فعالية امتصاص الكالسيوم من الأمعاء وتناقص في دخول الكالسيوم إلى ECF، وبالتالي يؤدي إلى تناقص في إطراح الكالسيوم بولياً. وتتجلى الاستجابة الثانية بأن التناقص المزمن في  $PTH$  يؤدي إلى هبوط مزمن في الفعالية البانية للعظم، وبالتالي لا يتم تشكيل أي قسم عظماني وتفقد القدرة على توضع الكالسيوم ضمن الشبكة الهيكلية.

بالمقابل، خلال الفترات الوجيزة من عوز الكالسيوم في الغذاء (الشكل 72-7 A)، كما يحدث بين الوجبات على سبيل المثال، ينخفض الكالسيوم المصل بشكل يكاد لا يذكر تقريباً، ويرتفع  $PTH$ ، ويؤدي ذلك فوراً إلى منع استمرار فقدان الكالسيوم بولياً. وبنفس الوقت، يحدث تفعيل حاد لكاسرات العظم، ويؤدي ذلك إلى تسليم الكالسيوم إلى الـ ECF. وبالتالي تتجلى الاستجابة الحادة لنقص الوارد الكلسي بالحد من فقدانه كلياً بشكل مناسب وتطويع مصدر جديد للكالسيوم الداخل إلى ECF. لكن هذه الاستجابة تكون غير كافية في الحالات ذات المدة الأطول، ويمكن أن تؤدي إلى إزالة تمعدن هيكلية. لذلك تبرز الحاجة إلى حل أطول مدة. وهذا التلاؤم يتضمن ثانية شقين (الشكل 72-7 B). الأول، يؤدي فيه نقص الوارد الكلسي المزمن (كما يحدث مثلاً لدى شخص مصاب بعدم تحمل اللاكتوز) إلى ازدياد مزمن في  $PTH$ . وهذا بدوره يؤدي (خلال فترة أيام-أسابيع) إلى ازدياد في الـ  $D$   $(OH)_2$  1.25. ويؤدي ذلك إلى زيادة في فعالية امتصاص الكالسيوم من الأمعاء (زيادة في الامتصاص القسمي للكالسيوم)، من أجل التعويض عن تناقص الوارد الغذائي منه. أما الثاني فيتجلى بأن الارتقاء المزمن في  $PTH$  سوف يؤدي إلى زيادة في فعالية بانيات العظم وتركيب القسم العظماني مع زيادة ناتجة في توضع الكالسيوم الهيكلية. وبالتالي، في هذا التلاؤم الجديد ذو الحالة الثابتة للحمية ناقصة الكالسيوم، سوف يرتفع  $PTH$  وسوف يكون هنالك زيادة مجتمعة في كل من الفعالية الهادمة للعظم والفعالية البانية للعظم (زيادة في التحول العظمي)، لكن فقدان الكالسيوم الهيكلية الصافي يكون مهماً أو حتى طبيعياً.



A



B

الشكل 72-7. الاستجابة إلى تناقص الوارد الكلسي. A = الاستجابة الحادة. B = الاستجابة المزمنة. التفاصيل مذكورة في النص.

بسبب أن ال ECF يقوم بشكل أساسي بدور ناقل يجب أن يمر الفوسفور عبره ليصل إلى داخل الخلية. وبالإضافة إلى هذه الأدوار داخل الخلوية الحيوية، تمتلك الفوسفات أيضاً دوراً حيوياً خارج خلوي أيضاً، فهي الشاردة السلبية التي تجتمع مع الكالسيوم في شبكة بلورات هيدروكسي أباتيت التي تؤمن تكاملاً بنوياً للهيكل العظمي (راجع سابقاً). لذلك، مثل الكالسيوم، تعتبر الفوسفات أساسية لقوة الهيكل العظمي، وتؤدي الاضطرابات في حركات الفوسفور (كما في داء الخرع بنقص فوسفات الدم) إلى حدوث كسور هيكلية مرضية. وبشكل متوازي مع الكالسيوم، يشكل الهيكل العظمي موضع خزن رئيسي للفوسفات يمكن (ويتم) اللجوء إليه في حالات عوز الفوسفات الشديد.

هنالك أمرين أساسيين ملازمين لهذه الأدوار داخل الخلوية الهامة والواسعة التي يقوم بها الفوسفات وهي (1) قد يحدث عوز فوسفات داخل خلوي هام سريرياً دون وجود نقص واضح في فوسفات الدم (مثالياً قد يفضل أحدهم قياس تراكيز الفوسفور داخل الخلايا، لكن ذلك غير ممكن سريرياً)، (2) كثيراً ما لا يتم تشخيص حالات شديدة مهددة للحياة من عوز الفوسفات بسبب أن تظاهراتها تكون غير نوعية بشكل كلي، رغم شيوعها في حالات مرضى العناية المشددة (تتأقصر مستويات الوعي، هبوط الضغط، الاعتماد على جهاز التنفس الاصطناعي، الضعف). ويتعلم الأطباء المهرة تمييز الضعف العام كعلامة هامة في عوز الفوسفات. ويمكن أن يؤدي تعويض الفوسفات في هذه الحالات إلى إنقاص النتائج الدراماتيكية.

بوحدة ميلي مول، إن العديد من الأطباء يكونون غير قادرين على تحويل ملغ إلى ممول، وبالتالي تحدث العديد من حالات أخطاء الجرعات. ومن الأمثلة نذكر تعويض البوتاسيوم باستخدام فوسفات البوتاسيوم، والتي يتم فيها إعطاء مقادير قياسية نسبياً من شاردة البوتاسيوم (40 ميلي مكافئ) وردياً مشتركة مع كميات مهددة للحياة من الفوسفات (30 ممول، أو 900 ملغ). وتظهر في الجدول 1-72 خلاصة لتحويل ملغ إلى ممول في المستحضرات الشائعة الحاوية على البوتاسيوم.

تقوم الفوسفات بتنظيم أو المساهمة في تنظيم عدد كبير من العمليات الحيوية. وتكون هذه التأثيرات للفوسفات أساسية للحياة بعد ذاتها، وتتراوح بين (1) تشكيل مكون أساسي للشريط الحلزوني المضاعف لل DNA، (2) نقل الأكسجين من الخضاب إلى الخلية والعكس بالعكس باستخدام 2-3-ثنائي فوسفوغليسيرات 2,3-DPG، (3) تكوين الإشارات داخل الخلوية عبر أنزيمات الكيناز التي تربط زمر الفوسفات إلى جزيئات أخرى، (4) تشكيل أجهزة رسائل داخل خلوية حيوية مثل AMP الحلقي وفوسفات الإينوزيتول، (5) الحفاظ على حالة إعادة العمل داخل الخلوي الأساسي عبر جهاز NADP- NADPH، (6) القيام بدور بوابة لطرق استقلاب الفلوكوز عبر غلوكوز 6- فوسفات. وتشكل هذه التأثيرات فقط جزءاً ضئيلاً من الأمثلة، ومن خلال إظهارها للدور المركزي الهام الذي يلعبه وجود مصادر كافية للفوسفور في الحياة، يمكن أيضاً أن تؤكد مفهوم أن الفوسفور يعتبر أساساً شاردة داخل خلوية. وإن التراكيز خارج الخلوية تكون أقل أهمية

الجدول 1-72. أمثلة على المستحضرات الفوسفورية العلاجية

| المستحضر              | التركيب (1)  | pH   | ميلي/أوسمول /<br>كغ ماء | الفوسفات<br>(ممول/مل) | الفوسفور<br>(ملغ/مل) | الصوديوم<br>(ميلي-مكافئ/مل) | البوتاسيوم<br>(ميلي-مكافئ/مل) |
|-----------------------|--|------|-------------------------|-----------------------|----------------------|-----------------------------|-------------------------------|
| فموي                  |  |      |                         |                       |                      |                             |                               |
| حليب البقر الكامل     | -  | -    | 288                     | 0.029                 | 0.9                  | 0.025                       | 0.035                         |
| Neutra-Phos (2)       | NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> / Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub><br>K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> | 7.3  |                         | 0.107                 | 3.33                 | 0.095                       | 0.096                         |
| Phospho-soda (2)      | 180 ملغ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O +<br>480 ملغ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·11H <sub>2</sub> O          | 4.8  | 8240                    | 4.150                 | 128.65               | 4.822                       | 0                             |
| فوسفات Na الحامضة     | 136 ملغ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O +<br>58.8 ملغ (NF %85) H <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>                      | 4.9  | 1740                    | 1.018                 | 35.54                | 1.015                       | 0                             |
| فوسفات Na المعتدلة    | 145 ملغ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O +<br>18.2 ملغ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·11H <sub>2</sub> O         | 7    | 1390                    | 0.673                 | 20.86                | 1.214                       | 0                             |
| وردي                  |  |      |                         |                       |                      |                             |                               |
| فوسفات Na المعتدلة    | 10.07 ملغ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O +<br>2.66 ملغ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·11H <sub>2</sub> O       | 7.35 | 202                     | 0.09                  | 2.8                  | 0.161                       | 0                             |
| فوسفات Na, K المعتدلة | 11.5 ملغ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O +<br>2.58 ملغ KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>                             | 7.4  | 223                     | 0.1                   | 3.1                  | 0.162                       | 0.019                         |
| فوسفات Na (2)         | 142 ملغ Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> ·7H <sub>2</sub> O +<br>276 ملغ NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> ·11H <sub>2</sub> O          | 5.7  | 5580                    | 3                     | 93                   | 4                           | 0                             |
| فوسفات K (2)          | 236 ملغ K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> +<br>224 ملغ KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>   | 6.6  | 5840                    | 3.003                 | 93.11                | 0                           | 4.36                          |

(1) تعتبر حالات التسميه هامة، مثلاً 268 ملغ من Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>·7H<sub>2</sub>O (الوزن الجاف 268) يساوي 1 ممول. في حين أن 268 ملغ من Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> (الوزن الجاف 142) يساوي 1.89 ممول.

(2) مستحضرات تجارية: Neutra-Phos من إنتاج شركة Willen Drug (Neutra-Phos K) تحوي من الصوديوم والصمغ ولا تحوي البوتاسيوم، Phospho-soda من إنتاج شركة C.B.Fleet فيرجينيا، (الحقنة تكون ذات قوة تساوي ثلث Phospho-soda) ويمكن استخدامها فمويًا. فوسفات Na من إنتاج مختبرات أبوت في شيكاغو، فوسفات K من إنتاج شركة Invenex في نيويورك أو مختبرات أبوت. وحيث أن Neutra-Phos لا تحل بسهولة وتركيبها النوعي غير معروف، فإن المعلومات المحدودة تم التزويد بها من قبل الشركة الصانعة.

الرابطة للفوسفور تشكل هذه الحالات تحدياً مرضياً هاماً لا يوجد له علاج طبيعي.

### تدفقات الفوسفات من الهيكل

كما هو الوضع مع الكالسيوم، تؤدي عملية ارتشاف العظم بكاسرات العظم وتشكل عظم جديد ببيانات العظم (الشكل 1-72 و 3-72) إلى خروج الفوسفات ودخوله، بالترتيب، من الهيكل العظمي. وحيث أن الهيكل يمكن بهذه الطريقة استخدامه كمصدر للفوسفور، يمكن اعتبار الفوسفور بشكل عام مسافراً منفصلاً يسير مع الكالسيوم ضمن عملية تنظيم الكالسيوم المذكورة سابقاً في قسم الكالسيوم. وأيضاً في حالات إمرضية، قد يكون التدفق الكلسي من الهيكل أمراً هاماً. ولا يؤدي تدمير الهيكل في حالات الورم النقوي العديد أو متلازمات التحرير الشديد فقط إلى فرط كلس الدم، بل أيضاً تؤدي إلى فرط فوسفات الدم، والتي تؤدي (بالمشاركة مع فرط كلس الدم) إلى تكلس كلوي وقصور كلوي. بالمقابل، يؤدي كلاً من الانتقالات الحالة للعظم في سرطان البروستات وسرطان الثدي ومتلازمة العظم الجائع التالية لاستئصال الغدد جارات الدرق، كل ذلك يؤدي إلى عوز هام سريري في مستوى فوسفات الدم.

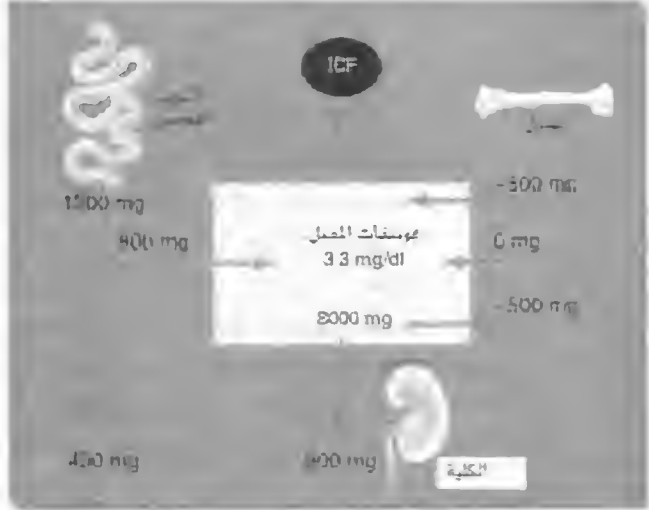
### تدفق الفوسفات داخل

### الخلوي - خارج الخلوي

كما ذكر سابقاً، تردد الفوسفات من القسم خارج الخلوي إلى داخل الخلوي، وبشكل عام، يفضل تصور أن تنظيم هذه التدفقات يحدث على المستوى الخلوي بألية خلوية غير مفهومة بشكل كامل حتى الآن. ومن وجهة نظر سريرية، تصبح هذه الأمور هامة ضمن ظروف معينة. على سبيل المثال، خلال سير الحمض الاستقلابي، تقوم الفوسفات بمغادرة القسم داخل الخلوي وقد تؤدي إلى فرط فوسفات الدم، في حين أنه في حالات القلاء، تنخفض تراكيز الفوسفات في المصل داخل الخلوي. هنالك حالات سريرية أخرى يلعب فيها الفوسفات داخل الخلوي دوراً سريرياً هاماً وتشمل أذية الانسحاق (انحلال العضلات المخططة) ومتلازمة الانحلال الورمي، ويتم في الحالتين تقديم مقادير كبيرة داخل خلوية إلى السائل خارج الخلايا وتؤدي إلى عوز كلس الدم والاختلاجات والتكلس الكلوي والقصور الكلوي. وفي النهاية يؤدي تسريب الغلوكوز إلى انحراف الفوسفات إلى داخل الخلايا بشكل غلوكوز - 6 - فوسفات، وقد يؤدي التسريب الوريدي مفرط الحماسة أو التعويض القموي للحريرات لدى مريض مصاب بنقص قذبة إلى حدوث فرط فوسفات دم شديد والموت الفجائي.

### التعامل الكلوي مع الفوسفات

يعتبر التعامل الكلوي مع الفوسفور الألية الأهم في الحفاظ على تركيز طبيعي للفوسفور في المصل. وكما هو الأمر مع الكالسيوم، يرشح الفوسفور من الكبة الكلوية. ويحدث عود الامتصاص الأنبوبي للفوسفور المرتشح (TRP) بمعدل يقارب 90% (أي يكون TRP عادة حوالي 90%)، ويتم إطرار المتبقي 10%. ويشير هذا إلى إطرار



الشكل 72-8. الصندوق الأسود الفيزيولوجي للفوسفات. راجع الشكل 72-1 لمعرفة المصطلحات وراجع النص للمزيد من التفاصيل.

بالمقارنة مع تنظيم تركيز كالسيوم المصل الذي يكون محكماً جداً. يكون تنظيم تراكيز فوسفات المصل متساهلاً نسبياً. ويتم الحفاظ على فوسفور المصل ضمن مجال واسع بين 3 4.5 ملغ/دل. وهنالك سببين على الأقل لذلك، الأول، كما ذكرنا سابقاً، بالمقارنة مع تراكيز كالسيوم المصل التي يكون الحفاظ عليها بشكل محكم أمراً هاماً جداً للبقيا، لا تكون تراكيز الفوسفات خارج الخلوية هامة بشكل حيوي. وهنا يكون موقع التساهل في الجهاز، السبب الثاني، وحيث أن الفوسفات تتواجد بغزارة ضمن الخلايا النباتية والحيوانية، تكون الفوسفات غزيرة في أية حمية غذائية تقريباً، وبالتالي لا يكون هنالك حاجة لتطوير آلية تنظيم جهازي للفوسفات.

يمكن تطوير 'صندوق أسود' لاستقلاب الفوسفات أيضاً (الشكل 72-8). ويعكس هذا الصندوق الأسود ECF، و(كما في الكالسيوم) يتداخل مع السبيل الهضمي والكلية والهيكل العظمي. بالإضافة إلى ذلك، وبسبب أن الغالبية العظمى من الفوسفات تكون محتواة ضمن الهيكل، لذلك يظهر الصندوق الأسود الفوسفاتي تداخلاً هاماً كيمياً مع المنطقة داخل الخلايا.

### امتصاص الفوسفات المعوي

تحتوي وجبة معتادة على حوالي 1200-1600 ملغ من الفوسفور، ويتم امتصاص حوالي ثلثي هذا المقدار (800-1200 ملغ) يومياً. يحدث الامتصاص في العفج والصائم. وحيث أن مركبات الفيتامين د يمكن أن تزيد من امتصاص الفوسفور معوياً إلا أن هذا التأثير يكون معتدلاً. وقد يظن البعض أن امتصاص الفوسفات في الأمعاء يحدث مع مقدار امتصاص قسمي ثابت يقارب 67%. وفي عالم غزير بالفوسفات، يكون ذلك أكثر من كافٍ. بالمقابل، في حالات عوز الفوسفات الغذائي [كما يحدث في الكحولية المزمنة (لا تحتوي المشروبات الكحولية عادة على الفوسفور)، وحدات العناية المشددة (دون تغذية كافية فموية أو وريدية)، سوء الامتصاص المعوي، استخدام مضادات الحموضة

الفوسفور (FEPi). ويمكن حساب هذه الـ FEPi في عينة بول كما يلي:

$$FEPi = [Pi \text{ في البول (ملغ/دل)} / \text{كرياتينين البول (ملغ/دل)}] \times [\text{كرياتينين المصل (ملغ/دل)} / \text{فوسفور المصل (ملغ/دل)}]$$

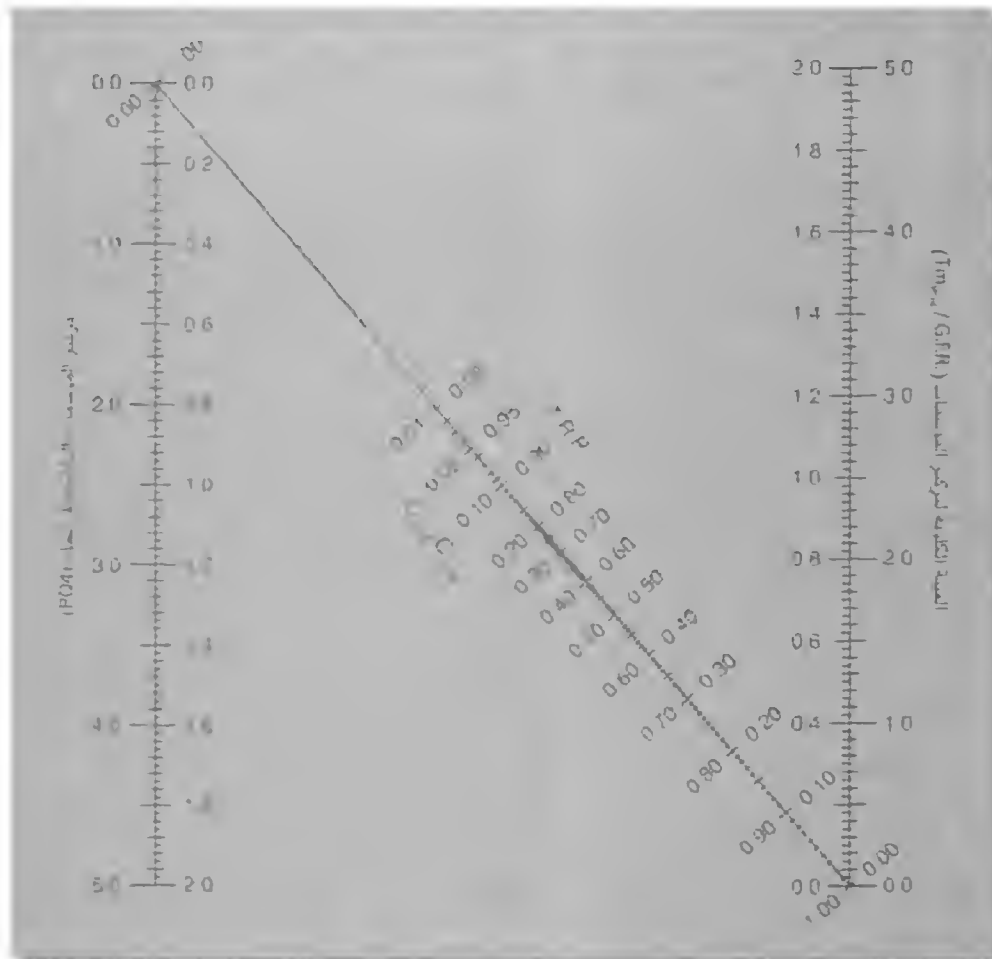
ويمكن حساب TRP بسهولة، حيث  $TRP = 1 - FEPi$ .

يمكن تصور التعامل الكلوي مع الفوسفور بالشكل الأفضل على أنه عملية يتم تنظيمها بالحد الأنوبي الأقصى Tm. على سبيل المثال. هنالك Tm بولي للفلوكوز. يبلغ تقريباً 180 ملغ/دل. وعندما يرتفع غلوكوز المصل أعلى من 180 ملغ/دل، تحدث بيلة الفلوكوز. بالطبع، لا يصل الفلوكوز المصلي عادة إلى أعلى من 180 ملغ/دل. لذلك لا يظهر الفلوكوز في البول. وكذلك هو الأمر مع Tm الفوسفور. مع استثناء واحد. يكون الـ TmP عادة مماثلاً لتركيز الفوسفور المصلي في الدم، ويبلغ تقريباً 3.3 ملغ/دل. وإذا ارتفع تركيز الفوسفات المصلي إلى أعلى من هذا الرقم، تحدث بيلة الفوسفات، وينخفض فوسفور المصل إلى

3.3 ملغ/دل. أما إذا انخفض تركيز فوسفور المصل إلى مقدار أقل من 3.3 ملغ/دل، عندها يتم عود امتصاص الفوسفور بشكل كامل، وينخفض إطراح الفوسفات إلى الصفر. وبالتالي يمكن اعتبار TmP بأنه 'سد' في 'مخزن' الفوسفات تؤدي الزيادة المفرطة إلى 'انسكاب' الفوسفات من خلاله، ويقوم مستواه بالسيطرة على 'مستوى' أو تركيز فوسفور المصل.

يتجلى الاستثناء الوحيد لهذا الأمر بأن Tm الفوسفور (بمكس Tm الفلوكوز الذي يكون ثابتاً على الرقم 180 ملغ/دل) لا يكون ثابتاً، بل يمكن نقله للأعلى والأسفل، حسب الحاجات الاستقلابية والحالات الاستقلابية السائدة، كما سوف نشاهد في القسم التالي.

يمكن حساب TRP أو FEPi بسهولة كما وصف سابقاً، ومن ثم يشتق TmP من مخطط Bijvoet الظاهر في الشكل 72-9. ويعتبر ذلك هاماً جداً في الممارسة السريرية لأنه يشكل نقطة البدء المركزية في تحديد فيما إذا كان عوز فوسفات الدم هو في الأصل ذو منشأ كلوي أو غير كلوي.



الشكل 72-9. مخطط TmP/GFR. هذا المخطط يسمح بتحويل الإطار القسيمي للفوسفور (أو عكسه وهو عود امتصاص الفوسفات المرتشح TRP) إلى TmP/ معدل الرشح الكلبي GFR، أو الحد الأقصى الأنوبي للفوسفور. يتم في البدء حساب TRP كما في النص. ومن ثم يتم رسم خط يمتد من فوسفور المصل (الخط الأكثر يسارية) عبر TRP (الخط المائل المتوسط) إلى الخط الأسير الذي يعكس TmP/GFR. تقدم قيم TmP بوحدة ميلي مول (mM) وكذلك وحدة ميلي غرام في الديسيلتر (ملغ/دل). تكون قيم الـ TmP تحت 1.0 ميلي مول أو 2.5 ملغ/دل قيم غير طبيعية. وتشير إلى بيلة فوسفاتية.

## هرمون جارات الدرق والفوسفاتونين

هذه الوفرة بعين الاعتبار، كان هنالك القليل من الضغط نحو تطوير شبكة تنظيم معقدة، وكما هو الأمر بالنسبة للفوسفات، وبسبب أن الموضوع الهام لتواثر المغنيزيوم هو داخل الخلية، يقوم الـ ECF فقط بدور وسيلة نقل للمغنيزيوم، ولا يتم تنظيم تراكيز المغنيزيوم في المصل بشكل محكم. وكما هو الأمر بالنسبة للفوسفات أيضاً، وبسبب أن المغنيزيوم هو شاردة داخل خلوية بشكل أساسي، يمكن أن يؤدي قياس مغنيزيوم المصل إلى إعطاء قيم كاذبة لحالة المغنيزيوم الكلي وداخل الخلوي في الجسم. أخيراً، وكما هو الأمر بالنسبة للفوسفات أيضاً، وبسبب أن المغنيزيوم أساسي جداً لعمليات هامة مثل ترجمة المورثة واستخدام الطاقة الخلوية بحيث لا يتم تمييز عوز المغنيزيوم المهبط للحياة في أغلب الأحيان. تكون أعراضه غير نوعية مثل الضعف والاعتماد على جهاز التنفس الاصطناعي ومتلازمات عصبية منتشرة مثل الاختلاجات ووهط قلبي دوراني.

إن المغنيزيوم كما ذكر سابقاً هو شاردة إيجابية ثنائية التكافؤ. ويبلغ وزنه الجزيئي 24. أي أن 1 مول يساوي 24 غرام، أو ميلي مكافئ (بسبب كونه ثنائي التكافؤ) يساوي 12 غرام. تعتبر هذه الاعتبارات هامة سريرياً لأن قياسات المغنيزيوم في الدم غالباً ما يتم التعبير عنها بوحدة ملغ/دل أو ميلي مكافئ/ل. ومعيضات المغنيزيوم الفموية تستخدم وحدة ملغ/حبة أو ميلي مكافئ/حبة، كما يتم التعبير عن إطرار المغنيزيوم البولي بوحدة ملي مكافئ أو ملغ/بول 24 ساعة. وضمن هذا العالم السريري من تعدد الوحدات، يمكن أن يفقد الشخص بسهولة التوازن الكمي. ومن المفيد إنشاء صندوق أسود للمغنيزيوم، كما في الشكل 72-10، والذي يتم عرض المغنيزيوم فيه بوحدة ملغ ووحدة ميلي مكافئ.

كما هو الأمر مع الفوسفور، يتمتع المغنيزيوم بتداخلات هامة كميًا بين الأمعاء والهيكل العظمي والمخازن داخل الخلايا والكلية. في مستوى الأمعاء، كما ذكرنا سابقاً، يكون المغنيزيوم متوافراً بشكل كبير في الحميات الغذائية العادية. ولذلك يكون تنظيمه هنا محدداً جداً، حيث يمتص الشخص حوالي ثلث ما يتم تناوله. وفي الحالة الطبيعية، يكون المغنيزيوم وافراً في الغذاء. ويكون الامتصاص وافراً. ولا يحدث عوز

لقد تم اعتبار الـ PTH منذ فترة على أنه مسبب لليلة الفوسفاتية، أي أنه ينقص Tmp (بشكل أكثر دقة) يثبط عود الامتصاص الأنبوبي القريب للفوسفات. في الواقع، يقوم اختبار Ellsworth-Howard (القياس الحيوي الأساسي لوظيفة PTH عند الإنسان) بتقييم استجابة TRP إلى تسريب مستخرج الغدد جارات الدرق البقري. كما يقوم أيضاً بتفسير نقص فوسفات الدم المرافق لفرط نشاط جارات الدرق البدني أو الثانوي، وبالعكس فرط فوسفات الدم المرافق لحالات قصور جارات الدرق. لذلك، وبتعابير Tmp، يؤدي فرط PTH إلى خفض Tmp، في حين أن انخفاض قيم PTH يؤدي إلى ارتفاع Tmp إلى أعلى من المستويات الطبيعية.

لقد كان واضحاً لعدة سنوات بأن هنالك عوامل أخرى تنظم مستوى Tmp، على سبيل المثال، يؤدي سحب الفوسفور من الحمية عند حيوانات التجربة وعند الإنسان إلى زيادة في Tmp غير مرتبطة بالـ PTH، في حين تؤدي الحميات عالية الفوسفات إلى انخفاض في Tmp غير مرتبط بالـ PTH. لذلك، افترضت الاستقصاءات السريرية ولعقود من الزمن في هذه المنطقة وجود هرمون طارح للفوسفات أطلق عليه اسم الفوسفاتونين. ورغم عقود من البحث، بقي الفوسفاتونين محيراً. وقد أصبح هذا المجال منطقة خاضعة لتركيز كثيف مؤخراً مع اكتشاف سبب ثلاث اضطرابات. حيث تم في الأول (الخرع ناقص الفوسفات المرتبط بالجنس، والذي يسمى أيضاً الخرع المقاوم للفيتامين د) تمييز طفرات غير مفعلة مسببة في الأنزيم PHEX. وتشير دراسات حديثة إلى أن PHEX الطافرة تفضل في عدم تفعيل المقادير الطبيعية من الفوسفاتونين. الأمر الذي يؤدي إلى بيلة فوسفاتية ونقص فوسفات الدم. في حين أنه في الأفتين المتبقيتين (الخرع ناقص الفوسفات الجسمي القاهر وتلين العظام ذو المنشأ الورثي السرطاني) يحدث فرط إنتاج عامل النمو 23-لمصورات الليف (FGF-23)، ويعتقد العديد أن هذا العامل هو الفوسفاتونين المنتظر. لقد بقي العديد يعمل خارج هذا المجال، لكنه يبقى من الواضح وجود جهاز هرموني ينظم التعامل الكلي مع الفوسفور. وبأن الكلية هي العضو المنظم الرئيسي لحركات الفوسفات.

## تنظيم مغنيزيوم المصل

يشكل المغنيزيوم شاردة إيجابية ثنائية التكافؤ مثل الكالسيوم. ومع هذا الاستثناء، تكون حركات المغنيزيوم موازية تماماً لحركات الفوسفور. إن كلاً من المغنيزيوم والفوسفور يشكلان شاردة داخل خلوية بحيث يكون تركيزها داخل الخلية أكثر بكثير من خارج الخلية. ويخضع كلاهما إلى عمليات تنظيم داخل خلوية. في حالة المغنيزيوم، تتضمن هذه العمليات حوادثاً أساسية مثل تضاعف ونسخ الـ DNA، وترجمة الـ RNA، واستخدام الـ ATP كمصدر للطاقة، وإفراز هرمونات ببتيدية منظمة. وكلاهما يكون غزيراً في البيئة البحرية، لذلك لم يتم إدراجها ضمن العمليات الضرورية للحياة باكراً في تحول العضويات أحادية الخلية. كذلك يكون كلاهما وافراً في الحميات البرية (سواءً النباتية أو اللاحمة) مما أعطى وفرة لهما في جميع أنماط الخلايا. وعند أخذ



الشكل 72-10. الصندوق الأسود الفيزيولوجي للمغنيزيوم. راجع الشكل 72-1 لمعرفة المصطلحات وراجع النص المزيد من التفاصيل. تم عرض قيم المغنيزيوم بكل من وحدة ملغ ووحدة ميلي مكافئ.



السيناريو، يكون هنالك وفرة من المغنيزيوم الغذائي، ويتم تدبير الزائد من المغنيزيوم الوارد عبر تسريبه، فوق مستوى Tm يبلغ 2.2 ملغ/دل، إلى البول. وبالمقابل، خلال حالات عوز المغنيزيوم، والذي يتزامن عادة مع عوز الحريات، يتم منع عوز المغنيزيوم على الأمد القصير عندما تنخفض مستوياته المصلية إلى أقل من Tm كلوي يساوي 2.0 ملغ/دل، في حين يترافق العوز طويل الأمد مع (ويصبح أقل أهمية من) الوفاة بسبب الصيام. ومع أخذ التنظيم الهرموني بعين الاعتبار، لا يوجد جهاز تنظيم وافر معروف للمغنيزيوم.

مغنيزيوم. لكن في حالة الكحولية (حمية الكحول الصافية لا تحوي مغنيزيوم)، وفي وحدات العناية المشددة التي لا يتم فيها تزويد التغذية الكافية، وفي حالات سوء الامتصاص المعوي، يمكن أن نلاحظ حدوث حالات عوز مغنيزيوم.

في مستوى الهيكل العظمي، يتدخل المغنيزيوم ضمن بلورات هيدروكسي أباتيت مع حدوث تمعدن القسم العظماني، ويتحرر بتأثير ارتشاف العظم بكاسرات العظم (الشكل 1-72 و 3-72). ويتعابير كمية، يكون هذا التدفق صغيراً.

هنالك العديد من حالات عوز المغنيزيوم تنجم عن زيادة فقدان الكلوي. وتشمل الأمثلة على ذلك كلاً من بيلة المغنيزيوم التي ترافق تسريب المحلول الملحي النظامي واستخدام المدرات وتناول الكحول وحالات فرط ألدوسترونية الدم الثانوية (مثل التشمع والحبس). وكما هو الوضع مع الكالسيوم والفوسفور، يمكن حسب الإطراح الجزئي FF للمغنيزيوم، ويجب استعمال ذلك كمعشر يبين فيما إذا كانت الكلية تقوم بالحفاظ على المغنيزيوم بشكل كافٍ في حالات نقص مغنيزيوم الدم، أو فيما إذا كان ضياع المغنيزيوم الكلوي هو سبب نقص مغنيزيوم الدم. يبلغ مقدار الإطراح الجزئي للمغنيزيوم حوالي 2-4%. ويجب أن تصل هذه القيمة إلى أقل من 2% عند مرضى نقص مغنيزيوم الدم.

مع الانتباه إلى تنظيم الحركات، يمكن عرض أفضل حركات للمغنيزيوم بشكل عملية تنظيم لـ Tm الكلوي، مع كون الـ Tm الكلوي للمغنيزيوم موجوداً عند مستوى ثابت يبلغ حوالي 2.2 ملغ/دل. وبهذا



فرط كلس الدم إلى قصور كلوي. حيث يؤدي إلى تناقص في معدل الرشح الكبي عبر التوسع الوعائي للشرايين الصادر، كما يسبب شكلاً من البيلة التفهة الكلوية المنشأ، مترافقة مع عطش شديد (سهاف) وتعدد بيلات، ويؤدي ذلك إلى خفض حجم السائل خارج الخلوي وخفض معدل الرشح الكبي أيضاً. قد يؤدي فرط كلس الدم إلى توضعات خلالية لبلورات فوسفات الكالسيوم في الكلية (تكلس كلوي أو التهاب كلية خلالي) مع تحصي كلوي وانسداد السبيل البولي. كذلك يمكن لفرط كلس الدم أن يؤدي إلى تقاصر الموجة QT على تخطيط القلب الكهربائي. لكن رغم ذلك، وفي كثير من الحالات، يتم كشف فرط كلس الدم خلال فحص مخبري روتيني.

إن حدوث الأعراض أو عدم حدوثها لدى شخص ما يعتمد على عدة عوامل. أحدها هو درجة فرط كلس الدم. حيث أن الأشخاص ذوي مستوى لكلس الدم فوق 3 ملغ/دل يكونون عرضيين عادة. كما أن أمد استمرار فرط كلس الدم يلعب دوراً هاماً. إن التزايد التدريجي في كلس المصل (حتى لو كان ضمن المجال العالي 15-17 ملغ/دل) قد يحدث القليل من الأعراض إذا كان يحدث ببطء كافي. في النهاية، يؤدي كل من الصحة العامة والعمر والحالة العامة للشخص الذي يصاب بفرط كلس الدم إلى التأثير على شدة الأعراض. على سبيل المثال، إن الطفل المصاب بفرط كلس دم يحدث بعدم التحريك ضمن المجال 15 ملغ/دل قد يكون متيقظاً بشكل كامل، في حين أن الشخص كبير السن المصاب بداء ألزهايمر والذي يستخدم المسكنات يمكن أن يصاب بالسبات مع مستوى لكلس الدم يبلغ 11.5 ملغ/دل.

### الفيزيولوجية المرضية

يمكن ويجب أخذ الصندوق الأسود الفيزيولوجي الموصوف في الفصل 72 بعين الاعتبار عند محاولة تشخيص أو علاج فرط كلس الدم. ويمكن تصنيف تلك الآفات إلى آفات صناعية (ناجمة عن شذوذات في الألبومين) وآفات كلوية (استخدام المدرات التيازيدية أو الليتيوم) وآفات هضمية (الساركوتيد ومتلازمة القلاء الحليب) وآفات هيكلية (فرط كلس الدم بسبب الخبثاء أو عدم التحريك) وآفات مشتركة (يشكل HPT البدئي مثلاً جيداً مع مكونات هضمية وكلوية). إن التفكير بكل تشخيص في الجدول 73-1 في سياق الآلية التي يمكن أن تكون فعالة لدى شخص ما، هذا التفكير هو الذي يزيد من وضوح التشخيص والملائمة مع المعالجة.

### التشخيص التفريقي

#### فرط كلس الدم المرافق للخبثاء

يعتبر السرطان هو السبب الأكثر شيوعاً لفرط كلس الدم ضمن مرضى المشافي. ويحدث فرط كلس الدم متأخراً خلال سير المرض.

تم في هذا الفصل دراسة الاضطرابات التي تؤدي إلى زيادة أو نقصان في تركيز الكالسيوم والفوسفور والمغنيزيوم في المصل. ويطالب القارئ بتأمل هذه الاضطرابات أن يراجع القسم المناسب في الفصل السابق يصف الفيزيولوجية الطبيعية لاستقلاب الكالسيوم والفوسفور. وتكون المقاربة المثلى لتشخيص ومعالجة هذه الاضطرابات هي فهم الفيزيولوجية والإمراضية المستبطنة. وعند البدء من هنا، يمكن أن يتم وضع أفضل تشخيص منطقي وأفضل خطة علاجية ناجحة. ورغم أن ذلك يبدو واضحاً على مستوى واحد، إلا أن سنوات الخبرة تقترح الميل الشائع والمستمر القفز إلى قائمة التشخيص التفريقي الشائع، دون أخذ كامل الاحتمالات الأخرى بعين الاعتبار، والنظر فوراً إلى التشخيص الصحيح والذي يكون سهل المعالجة غالباً. على سبيل المثال، إن فرط كلس الدم في سياق عقيدة رئوية قد يشير إلى وجود فرط كلس هرموني من منشأ خبيث، وسوف يقفز العديد من الأطباء إلى هذا التشخيص مع إنذاره السيئ. لكن، هذا المعقد قد يكون يعكس أيضاً فرط كلس الدم لدى مريض تدرن tuberculosis (TB) غير معالج أو فرط نشاط جارات درق بدئي IHT لدى شخص مصاب بتدب رئوي غير فعال وطويل الأمد.

لقد تم تأمين التشخيصات التفريقية الكاملة في الجداول التالية في هذا الفصل. ويميل المؤلف في ممارسته إلى التفكير بكل تشخيص ممكن على طاولة الفحص لدى أي مريض مصاب باضطراب في استقلاب معدن. لقد تبين أن العديد من حالات فرط كلس الدم التي عزاها بعض الأطباء إلى السرطان هي ناجمة في الحقيقة عن الساركوتيد أو IHT أو فرط نشاط الدرق، أو متلازمة الحليب القلاء، أو مجموعة من الأسباب الأخرى. كما أن نقص كلس الدم الذي عزاها البعض إلى قصور جارات الدرق ينجم في الحقيقة عن أسباب يمكن علاجها بسهولة مثل نقص مغنيزيوم الدم الناجم عن السبرو sprue أو المعالجة الكيماوية بالسيسبيلاتين في بعض الحالات، وفي حالات أخرى قد تكون ناجمة عن تناقص الألبومين لدى مرضى المتلازمة النفروزية. وجميع هذه الأمثلة تم تشخيصها خطأ في البدء، لكنها أصبحت واضحة مع الاهتمام المناسب والاختبارات الملائمة.

### فرط كلس الدم

#### الأعراض والعلامات

يؤدي فرط كلس الدم إلى فرط استقطاب hyperpolarization في مختلف الأغشية الخلوية العصبية العضلية وبالتالي الميل نحو التحريض (راجع الفصل 72). ويتظاهر ذلك سريرياً بضعف عضلي هيكلي ونقص فعالية العضلات الملص مع الإمساك والخزل المعوي، والطيف الكامل من تدهور الوظيفة العقلية (الذي يتطور من الفتور والدعث lassitude نحو الارتباك البسيط حتى السبات العميق). كذلك يؤدي

## الجدول 73-1. الآفات المترافقة مع فرط كلس العظام

|  |  |
|--|--|
| فرط كلس الدم المترافق للخباثة                                      | الإستروجين/مضاد الإستروجين في سرطان الثدي مع انتقالات عظمية (نوب الإستروجين) |
| فرط كلس الدم الخلطي للخباثة  | الفيتامين د ومشتقاته ( الكالسيتريول، دي هيدرو تاكاسترول)                     |
| فرط كلس الدم الناتج عن اللمفوما المفرزة لـ 1,25(OH)2D              | الفيتامين أ (يما فيها مشتقات حمض الريتينويك)                                 |
| فرط كلس الدم الناتج عن غزو هيكل مباشر                              | متلازمة الحليب القلاء  |
| فرط نشاط جارات الدرق المنتبذ الحقيقي.                              | عدم التحريك مع التحول العظمي الكبير  |
| فرط نشاط جارات الدرق الأولي والثالثي                               | الهيكال العظمي عند الشباب  |
| فرط كلس الدم بنقص كلس البول العائلي أو فرط كلس الدم السليم العائلي | داء باجيت  |
| الآفات الحبيبية  | الورم النقوي/سرطان الثدي مع انتقالات عظمية                                   |
| الساكروئيد   | حالات ما قبل فرط كلس الدم الخلطي للخباثة                                     |
| داء البيريليوم   | فرط نشاط جارات الدرق البدئي الخفيف   |
| جسم أجنبي  | فرط نشاط جارات الدرق الثانوي (من النحال البريتواني المستمر المتقل)           |
| التدرن   | القصور الكلوي المزمن والحاد  |
| داء الفطور الكروانية   | طور الشفاء من القصور الكلوي الحاد المحدث بالتحلل العضلات المخططة             |
| داء الفطار البرعمي   | التحال الدموي المزمن.  |
| داء النوسجات   | الكالسيتريول   |
| الجدام الحبيبي   | عدم التحريك  |
| الورم الحبيبي المحب للحمض  | تافض تصفية الكالسيوم   |
| الهيسنوسايتوزيز  | كاربونات الكالسيوم   |
| آفات الأمعاء الالتهابية  | التغذية الوريدية الكلية TPN  |
| الاضطرابات الصمائية غير فرط نشاط جارات الدرق:                      | TPN الحاوية على الكالسيوم لدى مرضى مصابين بتأقص معدل الرشع الكبي             |
| فرط نشاط درقي  | ال TPN المزمنة لدى مرضى متلازمة الأمعاء القصيرة                              |
| ورم القواتم  | فرط بروتينات الدم  |
| نوب آديسون   | التقبض الحجمي مع فرط ألبومين الدم  |
| VIPoma (متلازمة WDHA)  | الورم النقوي مع القلويين المناعي الرابط للكالسيوم                            |
| الادوية  | الداء الكبدى نهائي المرحلة   |
| التيازيديات  | الانسمام الداخلي بالثغثيز  |
| الأمينوفيلين   |  |
| الليتيوم   |  |

وتكون القاعدة هنا هي التطور السريع إلى فرط كلس الدم الشديد والموت السريع. ويكون معدل البقاء 50% بين مرضى السرطان بعد تطور فرط كلس الدم حوالي 30 يوم. وبشكل عام، يتم اعتبار فرط كلس الدم فقط لدى مرضى الحمل الورمي الكبير. بالمقابل، نادراً ما تؤدي الأورام الصغيرة الخفية إلى حدوث فرط كلس الدم. وتعتبر الأورام الصغيرة من المنشأ العصبي الصماوي (مثل أورام خلايا الجزيرة والكارسينويد القصية) استثناءً لهذه القاعدة. هنالك بعض الأورام النوعية التي تعتبر أسباباً شائعة لفرط كلس الدم ومنها سرطانات الثدي والكلية والمبيض والسرطانة الشائكة. بالإضافة إلى الورم النقوي العديد واللمفوما. بالمقابل هنالك أنماط نوعية أخرى شائعة لا تترافق بشكل شائع مع فرط كلس الدم. ومن الأمثلة عليها هنالك السرطانة الكولونية والموتية والمعدة. ويجب أن يكون حدوث فرط كلس الدم مدعاة لإجراء المزيد من البحث عن التحديثات الموصوفة في الجدول 73-1. ويعتبر ذلك صحيحاً بشكل خاص في مرضى الأنماط الثلاث الأخيرة من السرطان. لأنه من الواضح أن البحث الدقيق سوف يؤدي إلى كشف شكل ثاني لفرط كلس الدم أكثر قابلية للعلاج. يمكن أن يؤدي السرطان إلى حدوث فرط كلس الدم عبر عدة آليات. وأكثرها شيوعاً هي فرط كلس الدم الخلطي في الخباثة

ويعتبر ال HHM (humoral hypercalcemia of malignancy). يعتبر ال MAHC. وهو نتيجة لإفراز بروتين مرتبط بالهرمون من أورام جارات الدرق PTHrP. يقوم ال PTHrP بمحاكاة تأثيرات هرمون جارات الدرق PTH على الكلية لمنع إفراز الكالسيوم. وعلى الهيكل العظمي لتفعيل وتحريض الارتشاف العظمي. يعتبر ال PTHrP ناتجاً للعديد من الأنماط الخلوية الطبيعية ويتم إنتاجه عادة بمستويات منخفضة. وما يزال سبب زيادة تركيب ال PTHrP في السرطان غير معروف، لكن يعتقد أنه قد يكون ناجماً عن تضاعف مورثة PTHrP أو التنظيم العالي بالترجمة لمورثة PTHrP في بعض الحالات. إن الأورام التي ترافق آلية HHM بشكل نموذجي هي السرطانات الشائكة في أي موقع (الحنجرة، الرئة، عنق الرحم، المري) والسرطانة الكولوية والسرطانة المبيضية واللمفومات المترافقة مع النمط 1 من الحمة المتعلقة بالخلايا اللمفاوية T الإنسانية IITLV-1. وقد تبين فيما بعد أن سرطان الثدي غالباً ما ينتج فرط كلس الدم عبر هذه الآلية أيضاً. بشكل عام، يحدث فرط كلس الدم في ال HHM بغياب انتقالات هيكلية، أو بوجود عدد محدود من الانتقالات الهيكلية، وإذا كان استئصال الورم ممكناً، يتراجع فرط كلس الدم. وتؤدي هذه المشاهدات بالإضافة إلى الدلائل

تقريباً من حالات فرط كلس الدم. وغالباً ما يكون فرط كلس الدم معتدلاً، مع مستويات للكالسيوم في المصل تكون ضمن المجال 10.6-11.5 ملغ/دل. لكن يمكن للـ HPT أحياناً أن يسبب فرط كلس دم دراماتيكي ضمن المجال 20 ملغ/دل. ويكون حوالي 85% ناجماً عن ورم غدي وحيد في جارات الدرق يؤدي إلى فرط إنتاج PTH. في حين أن 15% من الحالات تكون ناجمة عن فرط تنسج غدي متعدد. وفي أقل من 1% من الحالات، يكون الـ HPT ناجماً عن سرطانة جارات الدرق. يتم وضع التشخيص باكتشاف وجود ارتفاع في مستويات PTH في المصل لدى مرضى فرط كلس الدم. كما تشمل المظاهر النموذجية الأخرى كلاً من نقص فوسفات الدم وتناقص كلور المصل وبيكربونات المصل.

في أغلب الأحيان، يكون الـ HPT لا عرضي. لكن، قد يتظاهر بعض المرضى بفرط كلس البول والتحصي الكلوي الكليسي (والذي يكون ناجماً على الأغلب عن أوكسالات الكالسيوم وبنسبة أقل فوسفات الكالسيوم). بالإضافة إلى ذلك، يختبر بعض مرضى HPT (خاصة مرضى الـ HPT الأكثر شدة) تناقصاً في الكثافة المعدنية العظمية تتميز نسيجياً بأنها الداء العظمي بفرط جارات الدرق أو الداء العظمي الكيسي osteitis fibrosa cystica (الفصل 74). كما قد يتطور لدى مرضى آخرين قصور كلوي خفيف أو شديد كنتيجة لاعتبارات نوقشت تحت عنوان أعراض وعلامات فرط كلس الدم سابقاً. ويعتبر كل من الحالات المذكورة سابقاً (الألم العظمي الشديد، الحصيات الكلوية، تناقص الوظيفة الكلوية، مستوى لكلس الدم أعلى من 11 ملغ/دل فوق المعدل) استجاباً لاستئصال جارات الدرق. ويمكن متابعة مرضى آخرين بشكل محافظ. ويعتقد بعض المؤلفين أن سوء الوظيفة الإدراكية والقرحات الهضمية وارتفاع الضغط تشكل نتائج للـ HPT، لكن الكثيرين لا يوافقون على ذلك. ويشير الأغلبية إلى هذه الحالات كاستجابات مرنة للجراحة.

غالباً ما يكون سبب الأورام الغدية في جارات الدرق غير معروف، لكن وصف لدى بعض المرضى وجود طفرات على مورثة السيكلين D1. وتم تمييز طفرات على مورثات أخرى في الأورام الغدية الآخرين. كما تم تمييز الطفرات في pRb (مورثة ورم أرومة الشبكية) في بعض سرطانات جارات الدرق.

يمكن أن يحدث الـ HPT كجزء من متلازمات التشوهات الغدية الصماوية المتعددة (MEN) بالمشاركة مع أورام نخامية و/أو أورام خلايا الجزر (MEN-1) أو بالمشاركة مع ورم القواتم والسرطانة اللبية الدرقية (MEN-II).

يعرّف الـ HPT الثانوي بأنه زيادة في الـ PTH الجائل في الدوران المترافق مع سواء الكالسيوم أو عوز الكالسيوم في المصل. ويحدث كمحاولة لتصحيح عوز كلس الدم الناجم (مثلاً) عن عوز الفيتامين د أو القصور الكلوي المزمن. يشير الـ HPT الثالثي إلى الـ HPT مترافق مع فرط كلس الدم يظهر في سياق تحريض طويل الأمد للغدد جارات الدرق (كما في القصور الكلوي المزمن مع نقص كالسيوم الدم، أو عوز الفيتامين د المزمن الناجم عن سوء الامتصاص). يؤدي التحريض المزمن لجارات الدرق إلى فرط تنسج في جارات الدرق ومع الوقت تتشكل أورام غدية، ويمكن أن يؤدي ذلك (إذا فشلت في كبح تطور فرط كلس الدم) إلى فرط كلس الدم. ومن الأمثلة الكلاسيكية على الحالة نجد فرط كلس الدم المعتمد على الـ PTH والثالثي لزرع كلية ناجح.

النسجية على الارتشاف العظمي الهجومي في مواضع من الهيكل غير مصابة بالورم إلى إظهار أن HHM هو في الواقع نتيجة لهرمون أو مادة خلطية مشتقة من الورم. وربما أن هذا هو المثال الوحيد الذي يتصرف فيه PTHrP بشكل غدي صماوي. حيث أنه غالباً ما يتصرف بشكل إفراز خارجي أو إفراز ذاتي أو عوامل نمو وتطور داخلية غدية. وبالإضافة إلى فرط كلس الدم، يتظاهر هؤلاء المرضى بانخفاض PTH وانخفاض D (OH)2 1,25 وارتفاع في الـ PTHrP. وتناقص في فسفور المصل والحد الأقصى الأنوبي للفسفور TmP (راجع الفصل 72).

هنالك شكل آخر من MAHC ينجم عن الغزو الورمي الموضعي للهيكل العظمي، وهي عملية تسمى فرط كلس الدم الموضعي الحال للعظم local osteolytic hypercalcemia (LOH). وتكون هذه العملية مسئولة عن حوالي 20% من حالات MAHC. ولدى هؤلاء المرضى، يكون الحمل الورمي البدئي أو العظمي الانتقالي كبيراً (مقارنة مع مرضى HHM) وغالباً ما يكون الورم المسبب هو سرطانة ثدي أو تشو دموي (مثل الورم النقوي العديد والابيضاض والمفوما). وتتضمن العوامل الموضعية المفرزة من قبل الورم ضمن الهيكل العظمي (لتحدث ارتشافاً عظمية كاسراً للعظم) كلاً من PTHrP والبروتين 1-ألفا اللتهابي للبالعات، والانترلوكين-6 والانترلوكين-1. بالإضافة إلى عوامل أخرى. يظهر هؤلاء المرضى تناقصاً في كل من PTH و PTHrP بالإضافة إلى D (OH)2 1,25، في حين تكون مستويات الفسفور طبيعية أو مرتفعة في المصل عادة.

يوجد شكل ثالث من MAHC ينجم عن إفراز D (OH)2 1,25 من قبل اللفوما. ويكون هؤلاء المرضى نادرين ومثيرين للاهتمام من وجهة نظر ميكانيكية، فحيث أن الإصابة العظمية قد تحدث وتساهم في فرط كلس الدم، إلا أن زيادة مستويات D (OH)2 1,25 يؤدي إلى فرط امتصاص الكالسيوم معوياً، بالإضافة إلى الارتشاف العظمي الجهازى. وبالتالي تشكل هذه الحالة بمجملها شكلاً خبيثاً من فرط كلس الدم يشاهد في داء الساركويد (انظر لاحقاً). ومن المثير حالياً أن البالعات تقوم بإنتاج D (OH)2 1,25، ويحدث فرط إنتاج الـ D (OH)2 1,25 في بعض اللفومات. وفي الحالة العادية، يتصرف الـ D (OH)2 1,25 كسيتوكين معدل مناعياً، ينتج موضعياً بمقادير صغيرة من قبل الخلايا اللمفاوية الشبكية لكنه لا يساهم بشكل واضح في التركيز الجهازى للـ D (OH)2 1,25. لكن ضمن ظروف معينة، يتم إنتاج مقادير عالية من الـ D (OH)2 1,25 من قبل لمفوما ما، ويتعرض فرط كلس الدم. لذلك تعتبر اللمفومات مثيرة للاهتمام بشكل خاص من حيث أنها تسبب فرط كلس الدم عبر آلية HHM مع إفراز PTHrP جهازى. وعبر آلية غزو هيكل موضعي، وأيضاً عبر إنتاج جهازى للـ D (OH)2 1,25.

في النهاية، ورغم أن الغالبية العظمى من حالات HHM تكون ناجمة عن PTHrP، لكن يوجد حالياً العديد من تقارير الحالات المؤقتة تشير إلى إفراز هاجر للـ PTH. وتتضمن سرطانة الكولون والسرطانة الشائكة في الرئة وسرطانة المبيض صغيرة الخلايا. وورم عصبي صماوي.

### فرط نشاط جارات الدرق الأولي والثالثي

رغم أن MAHC يعتبر السبب الأكثر شيوعاً لفرط كلس الدم لدى مرضى المشاي، إلا أن HPT يعتبر السبب الأكثر شيوعاً لدى المرضى خارج المشاي. إن الـ MAHC والـ HPT معاً يعتبران مسئولين عن 90%

## فرط كلس الدم ناقص كلس البول العائلي

## أو فرط كلس الدم العائلي السليم

تعتبر آفة وراثية ذات نمط جيني قاهر، وتتجم عن طفرات متخالفة اللواقح غير مفعلة في مستقبل الكالسيوم. وبالتالي فإن الغدد جارات الدرق التي تحمل هذا المستقبل على سطحها (الفصل 72) تعي خطأ أن تراكيز الكالسيوم الجائل في الدوران منخفضة، وبالتالي تتصرف وكأن الوضع هو حالة نقص كالسيوم، وبالتالي تفرز المزيد من هرمون PTH. يؤدي ذلك إلى ارتفاع مستويات كالسيوم المصل، ومع ارتفاع الكالسيوم يعود PTH إلى مستوى أعلى من الطبيعي. يكون ارتفاع كلس الدم معتدلاً عادة، ويقع ضمن المجال 11-12 ملغ/دل، لكنه قد يكون أعلى. ومن المثير للأهمية، أنه وبسبب أن مستقبل الكالسيوم يتم التعبير عنه أيضاً في الكلية، لذلك تقوم الكلية بالحفاظ على الكالسيوم، مما يؤدي إلى عوز كلس البول والمساهمة في فرط كلس الدم. ويكون تركيز كلس البول عادة في المجال 20-100 ملغ/يوم. في النهاية، وبسبب أن مستقبل الكالسيوم المضطرب يتم التعبير عنه في الجهاز العصبي المركزي، لذلك لا يتم كشف فرط كلس الدم من قبل هذا الجهاز، وبالتالي يصبح الأفراد المصابين غير عرضيين. لذلك فإن اللقبن السابقين اللذين أطلقا على هذه المتلازمة هما مناسبين تماماً. مع استثناء نقص كلس البول والنمط الجيني القاهر للتوراث، يكون هؤلاء الأشخاص مشابهين لمرضى الـ HPT البديهي، حيث يتظاهرون بارتفاع معتدل في تراكيز كلس المصل ضمن سياق PTH مرتفع طبيعياً أو مرتفع بشكل معتدل. وحيث أن الأشخاص المصابين يكونون لا عرضيين ولا تتطور لديهم نتائج جانبية لهذه المتلازمة، لذلك تكمن الأهمية الكبرى في تمييز الأشخاص المصابين بشكل مناسب وحمايتهم من فرط نشاط جارات الدرق غير الضروري. ولا يملك استئصال جارات الدرق الجزئي أو تحت التام أي تأثير على هؤلاء الأشخاص، ويؤدي استئصال جارات الدرق التام إلى حدوث قصور جارات درق.

في بعض الحالات، يتم توارث مورثتين نظيرتين مضطربتين لحساس الكالسيوم، ويظهر هؤلاء الأشخاص عدم قدرة كاملة على الإحساس بالكالسيوم، وبالتالي تتطور لديهم حالة فرط كلس دم شديدة وعرضية، مع كون مستويات الكالسيوم في المصل تنوضع ضمن المجال 15-20 ملغ/دل. وبسبب شدة هذا الاضطراب، يتظاهر المرضى متماثلي اللواقح عادة أثناء مرحلة الرضاعة بما يسمى فرط كلس الدم الشديد عند الرضع. وبالمقارنة مع الحالة متخالفة اللواقح الخفيفة المذكورة سابقاً، يحتاج الأفراد متماثلي اللواقح إلى استئصال جارات درق تام في مرحلة الرضاعة.

## الآفات الحبيومية

إن جميع الآفات الحبيومية تقريباً يمكن أن تسبب فرط كلس الدم. كما نلاحظ في الجدول 73-1. وتكون الأنماط الشكلية هنا هي الساركويد والتدرن والآفات الفطرية المذكورة. بشكل موجز، وكما ذكرنا بالنسبة للمفومات أعلاه، تمتلك الأورام الحبيبية (مثل الكلية) القدرة على قلب 25 هيدروكسي فيتامين د غير الفعال إلى المستقبل الفعال  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . وبالتالي عندما يتعرض الأشخاص المصابين بهذه الآفة إلى أشعة الشمس، أو الأشعة فوق البنفسجية أو مقادير تافهة نسبياً من فيتامين د في الغذاء، قد تتطور لديهم حالة فرط كلس في الدم معتدلة أو شديدة. وتتضمن الأمثلة هنا فرط كلس الدم المحدث بأشعة الشمس (في وقت الصيف) لدى مرضى الساركويد ونوبات فرط كلس الدم لدى مرضى التدرن الذين يتم إعطاؤهم معيضات غذائية بمستحضرات الفيتامين المتعددة عند قبولهم في

المشفى. ينجم فرط كلس الدم عن مكونات كلاً من فرط امتصاص الكالسيوم الخلالي والارتشاف العظمي المحدث بالـ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، مع كون الأول هو الأكثر أهمية في أغلب الحالات. وبسبب فرط كلس الدم يتم تثبيط PTH وترتفع مستويات الفسفور. إن تشارك فرط كلس الدم وفوسفات الدم يؤدي إلى التحصي الكلوي والقصور الكلوي. تتألف المعالجة من إنقاص الوارد الغذائي من الكالسيوم وإنقاص الوارد من الفيتامين د وتحديد التعرض للشمس وإعطاء الإماهة ومدرات العروة من أجل تسريع تصفية الكالسيوم، وإذا كان فرط كلس الدم شديداً، يمكن إعطاء الستيرويدات القشرية. بالطبع، يكون علاج الآفة الحبيومية المستبطن هو العلاج الأكثر فعالية والمستمر على فترة طويلة.

## آفات غدية صماوية أخرى غير

## فرط نشاط جارات الدرق

بالإضافة إلى HPT، هنالك أربع آفات غدية صماوية أخرى تترافق مع تطور فرط كلس الدم. أحد هذه الآفات هو فرط النشاط الدرقي. ويمكن تقدير أن 50٪ من مرضى فرط نشاط الدرق يحدث لديهم فرط كالسيوم الدم الخفيف على الأقل. نادراً ما يكون فرط كلس الدم أعلى من 11 ملغ/دل، لكنه قد يصل أحياناً إلى 13 ملغ/دل. ويعتقد أن الآلية هنا هي زيادة تفعيل كاسرات العظم من قبل الهرمون الدرقي. يشكل ورم القواتم آفة أخرى. ويظهر بعض المرضى المصابين به ازدياداً في كلس الدم كنتيجة للـ HPT الحادث كجزء من متلازمة MEN-II (انظر قبلاً)، لكن هنالك مرضى آخرين يظهرون فرط كلس الدم كنتيجة لإفراز PTHrP من قبل ورم القواتم. كذلك تبين أن القصور الكظري مع انخفاض الضغط (أو ما يسمى النوبات الأديسونية) قد يؤدي إلى فرط في كلس الدم يعنو عادة إلى تعويض الحجم والمعالجة بالستيرويدات القشرية السكرية. وما تزال الآلية هنا مجهولة. في النهاية، تترافق أورام خلايا الجزء التي تنتج عديد الببتيد المعوي الفعال وعائياً VIP (vasoactive intestinal polypeptide)، والتي تسمى VIPomas، بشكل منتظم مع فرط كلس الدم (رغم كونها أوراماً نادرة). تؤدي هذه الأورام إلى إسهال مائي ونقص في بوتاسيوم الدم ومتلازمة اللاكلورية (WDHA)، أو ما يسمى الكوليرا المعنكية.

## الأدوية

هنالك بعض الأدوية المعينة التي تسبب فرط كلس الدم. وتتضمن المدرات التيازيدية والليتيوم، والتي تؤثر كما يبدو عبر زيادة عود امتصاص الكالسيوم في الأنابيب الكلوية، وكذلك مثبطات الفوسفوديستراز التي تشمل الأمينوفيللين والتيوفيللين، والتي تكون آلية إحداث فرط كلس الدم لديها غير معروفة. كذلك يؤدي كلاً من الفيتامينات أ ود وممائلاتها الفعالة (مثل  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  وحمض cis-retinoic بالترتيب) إلى فرط كلس الدم. يؤدي الفيتامين د إلى فرط كلس الدم عبر تحريض امتصاص الكالسيوم معوياً، لكنه يمكن أن يؤدي أيضاً إلى تحريض الارتشاف العظمي بكاسرات العظم. ويؤثر الفيتامين أ عبر تحريض الارتشاف العظمي. وفي النهاية، وصفت لدى الأستروجينات والتاموكسيفين تأثيرات تحدث فرط كلس الدم في سياق سرطان ثدي مع انتقالات هيكلية شديدة (أو ما يسمى توهجات الأستروجين).

## متلازمة الحليب. القلاء

يقع الوارد الطبيعي من الكالسيوم لدى معظم الأشخاص ضمن المجال 600-1200 ملغ/يوم، وكما ذكر في الفصل 72، تتم السيطرة على امتصاص الكالسيوم من الغذاء بشكل محكم. إلا أن تناول مقادير عالية كثيراً من الكالسيوم يمكن أن يتغلب على هذه السيطرة ويؤدي

### التغذية الوريدية

يترافق كلاً من التغذية المعوية والوريدية مع فرط كلس الدم. حيث أن الجرعات العالية من الكالسيوم الفموي التي تعطى في سياق خطط التغذية المعوية عالية الحريات (خاصة في سياق تناقص الوظيفة الكلوية) يمكن أن تؤدي إلى ما هو في أساسه شكلاً من متلازمة الحليب - القلاء. إلا أن الأكثر جدية هو متلازمات فرط الكالسيوم الواضحة التي تحدث لدى الأشخاص الذين يلقون تغذية وريدية كاملة total parenteral nutrition (TPN). وغالباً ما يكون هؤلاء المرضى مصابين بمتلازمة الأمعاء القصيرة وخاضعين للتغذية الوريدية لفترة طويلة. وفي بعض الحالات، يمكن عزو فرط كلس الدم لإعطاء مقادير عالية من الكالسيوم والفيتامين د أو الألمنيوم في محلول TPN. وفي حالات أخرى، لا يبدو أن ذلك هو الأمر، وتبقى الفيزيولوجية المرضية غير مفهومة.

### فرط بروتينات الدم

إن حوالي 50% من الكالسيوم الجائل في الدوران يكون مرتبطاً مع ألبومين المصل وبروتينات أخرى. لذلك من البديهي أن تكون زيادة بروتينات المصل سبباً لزيادة تركيز الكالسيوم الكلي (لكن ليس المؤين) في المصل. ويشاهد ذلك بشكل شائع في سياق الاستنزاف الحجمي والتجفاف، وقد يكون مستولاً عن فرط كلس الدم المشاهد لدى مرضى النوب الأديسونية المذكورة سابقاً. هنالك شكل أكثر ندرة لهذه المتلازمة يحدث لدى الأشخاص المصابين بالورم النقوي أو اعتلال الغلوبولينات الكبرى لـ Waldenstrom. التي تقوم الغلوبولينات المناعية الشاذة فيه بالارتباط بشكل نوعي بالكالسيوم وتؤدي إلى زيادة في تركيز الكالسيوم الكلي (لكن ليس المؤين) في المصل. ولا تكون هذه هي العادة لدى مرضى الورم النقوي العديد وفرط كلس الدم، والذي يحدث لديهم زيادة في القسم المؤين من الكالسيوم. لا يظهر هؤلاء المرضى مظاهر نوعية لفرط كلس الدم الصحيح، وهي تراجع الحالة العقلية وتطاول الفاصلة QT على تخطيط القلب الكهربائي وفرط كلس البول.

### الآفة الكبدية نهائية المرحلة

لقد وصفت لدى مرضى الداء الكبدي نهائي المرحلة الذين يكونون بانتظار زرع الكبد حالات من فرط كلس الدم. وما تزال الفيزيولوجية المرضية لهذه المتلازمة غير معروفة.

### الانسام الداخلي بالمنغنيز

لقنتم وصف حالات من الانسسام بالمنغنيز لدى أشخاص يشربون الماء من ينابيع ملوثة. وكذلك ما تزال الفيزيولوجية المرضية لهذه المتلازمة غير معروفة.

### معالجة فرط كلس الدم

يتم توجيه معالجة فرط كلس الدم بشكل مثالي نحو عكس الأمراض المسببة المستتتة. ورغم أن هذه الأساسية تبدو واضحة، إلا أنها غالباً ما تختفي بالممارسة السريرية. بالتالي يتم عكس فرط كلس الدم المترافق مع السرطان بشكل فعال على المدى الطويل باستخدام المعالجة المعاكسة للسرطان الفعالة، كما أن تصحيح فرط كلس الدم في الساركويد يتم بشكل فعال باستخدام المعالجة المضادة للساركويد. ومن وجهة النظر هذه، تبدو المعالجات الأخرى جميعاً معالجات مؤقتة مصممة لخفض الكالسيوم بانتظار الاستجابة لمعالجة أكثر تمييزاً.

إلى حدوث فرط كلس الدم. وقدم وصف ذلك أول الأمر في عقد الأربعينات من القرن الماضي لدى الأشخاص الذين يتناولون مقادير كبيرة جداً من الحليب والكريما ومضادات الحموضة، لكنه ما يزال موجوداً في وقتنا الحاضر مع بعض النظامية في الحدوث لدى أشخاص يتناولون مقادير كبيرة جداً من كاربونات الكالسيوم أو مضادات الحموضة الأخرى الحاوية على الكالسيوم في علاج الآفة القرصية. بشكل عام، يجب أن يتجاوز الوارد اليومي من الكالسيوم 4 غرام، وغالباً ما يكون ضمن المجال 10-20 غ/يوم. يكون فرط كلس الدم الشديد شائعاً وقد يؤدي إلى القصور الكلوي.

### عدم التحريك

يعتبر فرط كلس الدم بعدم التحريك immobilization حالة شائعة وغالباً ما تكون شديدة جداً، وقد بدأت في عقد الخمسينات من القرن الماضي في جائحات شلل الأطفال polio، واستمرت في السبعينات في رحلات الفضاء، وأصبحت في وقتنا الحاضر أكثر شيوعاً لدى مرضى الشلل الرباعي من الشباب أو الأطفال. يحتاج ظهور وتطور الإصابة إلى شرطين اثنين، عدم التحريك الكامل أو عدم رفع ثقل الجسم بشكل رئيسي لفترة أسابيع على الأقل، مع حدوث ذلك في سياق تحول عظمي مرتفع (كما يحدث عند الشباب الصغار أو الأطفال، وفي الـ HPT الخفيف البدئي أو الثانوي، وداء باجيت، والآفة الهيكلية الخبيثة مثل سرطانة ثدي مع انتقالات عظمية أو الورم النقوي العديد). وتقوم أسس هذه المتلازمة على أن عدم التحريك أو رفع ثقل الجسم يؤدي إلى تفعيل الارتشاف العظمي بكاسرات العظم وفي نفس الوقت يثبط فعالية بانيات العظم، مما يؤدي إلى فصل شديد بين ارتشاف العظم وتشكله، مما يؤدي إلى فقدان مقادير كبيرة من الكالسيوم من الهيكل إلى السائل خارج الخلايا. وإذا لم يعالج، يؤدي إلى زوال تمعدن شديد. تترافق المتلازمة مع فرط كلس البول أيضاً، ويؤدي ذلك (مع وجود قنطرة بولية مزمن) إلى حدوث انتان سبيل بولي وتحصي كلوي كلسي شديد. وتتألف المعالجة الفعالة الوحيدة لفرط كلس الدم هنا من رفع الأثقال الفعال. وقد تم اللجوء إلى التمييه والأدوية المضادة للارتشاف مثل البيفوسفونات.

### القصور الكلوي الحاد والمزمن

يترافق القصور الكلوي الحاد والمزمن مع فرط كلس الدم. وبالطبع، يكون الشذوذ البدئي الأكثر شيوعاً هو نقص كلس الدم الناجم عن تناقص 1,25(OH)2D المشتق كلاً في فوسفات المصل كنتيجة تناقص الرشح الكبي. لكن قد يحدث فرط كلس الدم عند مرضى القصور الكلوي المزمن كنتيجة لاستخدام مضادات الحموضة الكلسية أو كنتيجة للمعالجة بالـ 25(OH)2D، ومن أجل منع حدوث الحثل العظمي الكلوي. كما أن عدم التحريك في سياق القصور الكلوي المزمن (مثلاً التهاب البريتوان في سياق التحال البريتواني) قد يؤدي إلى فرط كلس الدم. وفي سياق القصور الكلوي الحاد الناجم عن انحلال العضلات المخططة (أذية الهرس)، وصفت حالة معاودة عابرة من فرط كلس الدم مع بدء زوال القصور الكلوي وانخفاض تركيز فوسفات المصل.

العديد من هذه العوامل فعلاً في العديد من الآفات. على سبيل المثال، في قصور جارات الدرق، يشترك تناقص امتصاص الكالسيوم مع عدم القدرة على عود امتصاص الكالسيوم من الأنبوب الكلوي البعيد في إحداث نقص كلس الدم. أو، في سرطان الثدي مع انتقالات بانية للعظم شديدة، يؤدي ازدياد فعالية بانيات العظم إلى سحب الكالسيوم من السائل خارج الخلايا. في حين يؤدي القمه إلى تناقص في امتصاص الكالسيوم معوياً. ومن ناحية تشخيصية، يعتبر فهم الفيزيولوجية المرضية هاماً لأن السير السريري والفحوص الكيميائية الحيوية الروتينية سوف تساعد في تأكيد أو استبعاد تشخيص معينة. أما من وجهة نظر علاجية، يعتبر ذلك مهماً أيضاً لأن المعالجة الفعالة تحتاج إلى تدبير مناسب للآفة المستبطنة. وبالتالي يمكن أن لا يكون إعطاء معيشتات الفيتامين د فموياً لشخص مصاب بال spruce مفيداً ما لم يتم علاج سوء الامتصاص، وقد يكون التعويض الوريدي بالفيتامين د فعالاً هنا.

### التشخيص التفريقي

لقد تم تلخيص الآفات التي قد تؤدي إلى نقص كلس الدم في الجدول 73-2.

### قصور جارات الدرق

يؤدي قصور جارات الدرق إلى حدوث عوز كلس الدم كنتيجة لانخفاض امتصاص الكالسيوم معوياً (بسبب نقص تركيز  $1,25(OH)2D$  الجائل في الدوران، والذي يكون ناجماً عن انخفاض مستويات PTH الجائل في الدوران)، بالاشتراك مع نقص عود امتصاص الكالسيوم الكلوي في الأنبوب البعيد (كنتيجة لانخفاض مستويات PTH الجائل في الدوران). قد يكون قصور جارات الدرق مجهول السبب أو مناعي ذاتي، يحدث لوحده أو كجزء من متلازمة القصور متعدد الغدد بالاشتراك مع فرط نشاط الدرق لغريف والتهاب الدرق لهاشيموتو وداء آديسون والنمط 1 من الداء السكري والتهاب وداء المبيضات الجلدي المخاطي والعديد من الآفات المناعية الذاتية الأخرى. كما أنه قد يكون شائعاً كقصور جارات درق جراحي لدى المرضى الذي خضعوا لجراحة على الدرق أو جارات الدرق أو الحنجرة وذلك بسبب سلعة عديدة العقيدات أو داء غريف، فرط تصنع جارات الدرق، سرطانة الحنجرة أو المري. ويكون قصور جارات الدرق الجراحي والمناعي الذاتي معاً مسئولين عن الغالبية العظمى من حالات قصور جارات الدرق. وتتضمن الأسباب الأقل شيوعاً الأخرى كلاً من قصور جارات الدرق الخلقي بسبب متلازمة DiGeorge، وقصور جارات الدرق المعزول، وطفرات على مورثة مستقبل الكالسيوم أو مورثة PTH أو مورثة الخلية الدبقية ناقصة B (GCMB). وأخيراً، وفي حالات نادرة، يمكن أن تقوم بعض الآفات الارتشاحية النسيجية مثل سرطان الثدي وداء ويلسون (توضعات النحاس) وداء الهيموكروماتوز (توضعات الحديد) والساركوما بتدمير و/أو استبدال نسيج جارات الدرق الطبيعي.

يتم وضع التشخيص بوجود انخفاض كلس الدم المؤين عند شخص لديه تناقص غير متناسب في تركيز ال PTH في المصل. وبشكل عام، يكون تركيز الفسفور على الحد الأعلى للطبيعي أو مرتفعاً في الواقع، كما تكون تراكيز  $1,25(OH)2D$  مرتفعة في البلازما (راجع الفصل 72 لمعرفة الفيزيولوجية المستبطنة).

يعتبر حقن ال PTH تحت الجلد معالجة فعالة وحيدة لقصور جارات الدرق. ورغم القدرة على إجراء ذلك بنجاح في التجارب

وبشكل عام، يفضل علاج الآفات المترافقة مع زيادة امتصاص الكالسيوم معوياً (الساركوما، متلازمة الحليب، القلاء، اللغموما المفرزة لـ  $1,25(OH)2D$ ) باستخدام الحمية منخفضة الكالسيوم وتجنب الفيتامين د. ويعالج فرط كلس الدم في سياق الاستنزاف الحجمي وتناقص الوظيفة الكلوية بشكل أفضل عبر تمديد الحجم خارج الخلوي بالمحلول الملحي النظامي وتشجيع التبول باستخدام مدرات العروة. أما فرط كلس الدم المحدث بالأدوية (مثل المحدث بالتيازيدات) فيفضل علاجه بإيقاف الدواء المسبب. وتعالج الآفات المترافقة مع زيادة الارتشاف العظمي بكاسرات العظم (مثل فرط كلس الدم المرافق للخبثاء وفرط كلس الدم بعدم التحريك) بشكل أفضل باستخدام مثبطات الارتشاف العظمي مثل البيسفوسفونات والبياميدرونات والزوليدرونات. وبالطبع تحتاج الآفات ذات الاضطرابات المتعددة إلى تشارك في المعالجات السابقة. يعتبر استئصال نسيج جارات الدرق لدى المرضى المصابين بآفة في جارات الدرق معالجة فعالة. ومن المهم التأكيد على أنه ليس كل شخص يحتاج إلى علاج فرط كلس الدم، حيث أن مرضى ال HPT المعتدل مع قيم على الحد لكالسيوم المصل دون وجود اختلالات أخرى يمكن مراقبتهم دون علاج. كما أن مرضى المراحل النهائية من السرطان مع فرط كالسيوم شديد في الدم قد يكون من الأفضل خدمتهم بسحب العلاج. كما أن فرط كلس الدم ناقص كلس البول العائلي يفضل تركه دون علاج.

### نقص كلس الدم

#### الأعراض والعلامات

كما ذكرنا في الفصل 72، يؤدي نقص كلس الدم إلى تناقص في ممال الفعالية عبر الأغشية الخلوية، ويؤدي ذلك إلى فرط استثارة، خاصة في الخلايا العصبية العضلية. وبالتالي تبدأ الخلايا العصبية العضلية أولاً بإعطاء نبضات عفوية وتسبب حدوث الاختلاجات وشواش الحس وتقلصات العضلات الهيكلية (ويطلق عليها اسم تشنج المعصم carpal spasm أو تشنج القدم pedal spasm أو التكرز tetany). وهنالك علامتين تكونان واضحتين على الفحص السريري هما علامة تروسو (تقلص عفوي لعضلات الساعد الأمامية استجابة لتطبيق كم جهاز قياس الضغط على الذراع العلوي ونفخه أعلى من الضغط الانقباضي) وعلامة شفوستك (انتفاخ لعضلات الوجه عند الطرق اللطيف على العصب الوجهي عند مفارده للغة النكفية). وتكون العلامات على تخطيط القلب الكهربائي هي تطاول الفاصلة QT. وفي حالات نادرة، ترافق نقص كلس الدم الشديد مع تناقص في التقلصية القلبية وقصور قلب احتقاني، لأن الكالسيوم ضروري للتقلص العضلي. وأخيراً، قد يترافق قصور جارات الدرق طويل الأمد مع تكلسات في النوى القاعدية، والتي تكون غير عرضية لكنها واضحة جداً ومؤثرة على صورة الطبقي المحوري والصورة البسيطة للجمجمة.

### الفيزيولوجيا المرضية

قد ينجم نقص كلس الدم عن خمسة آليات عامة، وهي تناقص البروتينات الرابطة في المصل (الألبومين)، وازدياد فوسفات المصل مع زيادة تالية في ناتج انحلال فوسفات الكالسيوم، وازدياد إطرار الكالسيوم بولياً، وتناقص في امتصاص الكالسيوم معوياً، وفقدان الكالسيوم ضمن الهيكل العظمي. يفضل على القارئ مراجعة الفصل 72 لمعرفة المزيد عن حركات الكالسيوم الطبيعية. وفي الممارسة، يكون

الجدول 73-2. التشخيص التفريقي لنقص كلس الدم

|   |   |
|---|---|
| نقص البومين الدم                                      | قصور جارات الدرق الكاذب   |
| الخمج   | جراحي   |
| فرط وعوز مغنزيوم الدم                                 | مجهول السبب/مناعي ذاتي  |
| التشكل العظمي السريع                                  | آفات ارتشاحية:  |
| متلازمة العظم الجائع بعد استئصال الدرق أو جارات الدرق | داء ويلسون (النحاس)   |
| الانتقالات البائية للعظم                              | داء الهيمافروماتوز  |
| المعالجة بالفيتامين د لتلين العظام/الخرع              | الساكوتيد   |
| فرط فوسفات الدم                                       | انتقالات سرطانية (الثدي)  |
| أذية الهرس/ انحلال العضلات المخططة                    | خلقية:  |
| التقصير الكلوي  | معزول/متقطع   |
| الانحلال الورمي                                       | متلازمة DiGeorge  |
| إعطاء PO4 بإفراط (غموي، وريدي، بالحقن)                | نُدَى أم مصابة بفرط نشاط حارات الدرق  |
| الأدوية:  | وراثية:   |
| الميثرامايسين / البليكامايسين                         | مرتبطة بالجنس   |
| البيسفوسفونات   | طفرة تفعيل مستقبل الكالسيوم في الغدة جارات الدرق                                    |
| الكالسيومين   | طفرة ببتي الإشارة لا PTH  |
| الفلورايد   | طفرة GCMB   |
| EDTA الـ  | قصور جارات الدرق الكاذب   |
| السترات   | النمط 1a: مقاومة متعددة للهرمون، الحثل العظمي الموروث لألبريت                       |
| المادة الظليلة الوريدية                               | النمط 1b: مقاومة الـ PTH دون شذوذات أخرى  |
| الفوسكارنيت   | النمط 1c: مقاومة نوعية لـ PTH تتجسم عن ضعف في تحت الوحدة الهادمة لمعد PTH- المستقبل |
| التهاب المعثكلة                                       | النمط 1d: مقاومة نوعية للـ PTH، بعد المستقبل/ ضعف الأدينيلات سيكلاز.                |
| نقص البومين الدم                                      | غير واضح  |
| نقص مغنزيوم الدم                                      | آفات الفيتامين د  |
| تشكل رغبة الكالسيوم                                   | غياب التعرض لأشعة الشمس   |
|   | عوز الفيتامين د   |
|   | سوء امتصاص الدسم  |
|   | الخرع المعتمد على الفيتامين د   |
|   | عوز 1-ألفا- هيدروكسيلاز الكلوي  |
|   | ضعف مستقبل 1-25 الفيتامين د.  |
|   | (التقصير الكلوي المزمن)   |
|   | (التقصير الكلوي)  |

يكون إضافة مدر تيازيدي (مثل هيدرو كلور تيازيد الذي يحرض عود امتصاص الكالسيوم كلويًا) فعالاً جداً في منع فرط كلس البول مع رفع كلس الدم بنفس الوقت.

### قصور جارات الدرق الكاذب

يشير قصور جارات الدرق الكاذب إلى زمرة من الآفات التي تكتسب بشكل مجمل مقاومة لتأثيرات الـ PTH. وفي معظم الحالات تكون ناجمة عن أنماط مختلفة من الطفرات غير المفصلة في الإشارة التي تنتج البروتين  $\alpha$ -Gs. قد يكون المرضي مقاومين لـ PTH فقط، أو مقاومين لهرمونات ببتيديّة متعددة بما فيها الهرمون الحاث للدرق (مع قصور درقي) أو الهرمون المحرض لنمو الجريب والهرمون اللوتينيني (مع قصور منسلي) ويترافق النمط الأكثر شيوعاً من المتلازمة (النمط 1a) مع مقاومة هرمونية متعددة ونمط شكلي يسمى الحثل العظمي الموروث لألبريت، والذي يتضمن قامة قصيرة، وقصر طول المشط الرابع والخامس في اليد والقدم، والبدانة والتخلف العقلي والتكلسات تحت الجلد. ويقع القهوة بحليب café au lait. وحيث أن

السريرية، إلا أن الـ PTH غير متوافر لهذا الاستطباب، لذلك يتم توجيه المعالجة بشكل رئيسي نحو زيادة امتصاص الكالسيوم معوياً عبر استخدام جرعات عالية من الكالسيوم (حوالي 2000 ملغ/يوم)، بالاشتراك مع الفيتامين د (في الحالة النموذجية، يتم إعطاء جرعات عالية من الفيتامين د 2 ضمن المجال 50000-200000 وحدة دولية /يوم) أو الشكل الفعال من الفيتامين د  $1,25(\text{OH})_2 \text{D}$  بجرعة تعويضية طبيعية (0.25-0.75 مكغ/يوم). ويكون الهدف هو إحداث فرط امتصاص معوي فعال للكالسيوم بحيث يتغلب على قدرة الكلية على إطرأحه. ورغم أن هذه هي المعالجة الوحيدة التي يمكن الدفاع عنها، إلا أنها تحمل خطورة تحريض فرط كلس فعال في البول وبالتالي حدوث الحصيات الكلوية والتكلس الكلوي. وبالاعتماد على ذلك، يجب إجراء قياس مستمر ومنظم للكالسيوم البول، والحد ما أمكن من فرط كلس البول. ويعني ذلك بشكل عام الحفاظ على مستوى الكالسيوم في المصل ضمن مجال الحد الأدنى للطبيعي (حوالي 8.5-9 ملغ/دل)، وفي بعض الحالات، قد يكون الكالسيوم والفيتامين د لوحدهما غير فعالين، أو قد يؤدي إلى فرط كالسيوم البول. في مثل هذه الحالات، قد

كلس الدم الكلي دون تناقص الكالسيوم المؤين في الدم. بالطبع يمكن لهذه الاضطرابات أن تترافق مع حالات أخرى تؤدي إلى تناقص حقيقي في كالسيوم الدم المؤين أيضاً. هنالك العديد من المعادلات الموجودة لتصحيح الكالسيوم الكلي مع الألبومين، لكن لا يعتبر أي منها دقيق تماماً. لذلك، من المهم قياس الكالسيوم المؤين لوحده إذا كانت هنالك رغبة لمعرفة تركيز الكالسيوم المؤين الحقيقي في المصل.

### الخمج

يمكن للأنثان بسلبات الغرام وإيجابيات الغرام أن يترافق مع نقص كلس الدم الذي يكون خفيفاً عادة. وما تزال الآلية غير مفهومة. ويبدو أن نقص كلس الدم الحادث في سياق الخمج يعطي إنذاراً غير ملائم بشكل خاص.

### فرط مغنيزيوم الدم

يشكل المغنيزيوم شاردة إيجابية شائبة التكافؤ، مثل الكالسيوم، وقد يحاكي بتركيز عالية جداً تأثيرات الكالسيوم في كبح PTH، ويؤدي بذلك إلى نمط وظيفي من قصور جارات الدرق ونقص كلس الدم. ويعتبر ذلك نادراً في الممارسة، ويشاهد بشكل نموذجي لدى مرضى فرط مغنيزيوم الدم الشديد (تركيز المغنيزيوم في الدم ضمن مجال 10 ملغ/دل) الناجم عن القصور الكلوي أو تناول مضادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم، أو بعد معالجة الإرجاج لدى الحوامل بجرعات عالية من المغنيزيوم الوريدي.

### عوز مغنيزيوم الدم

يعتبر عوز مغنيزيوم الدم واحداً من أكثر أسباب نقص كلس الدم شيوعاً، وغالباً ما يشاهد لدى مرضى الكحولية وسوء التغذية والمعالجة بالسيبيلاتين للسرطان ومتلازمة سوء الامتصاص المعوي. يؤدي عوز مغنيزيوم الدم إلى تثبيط إفراز PTH (يحتاج إفراز PTH إلى ATPase المغنيزيوم) وإلى منع التأثيرات الكلسية للـ PTH على الكلية والهيكل العظمي. بالتالي يؤدي عوز مغنيزيوم الدم إلى شكل وظيفي من قصور جارات الدرق بالإضافة إلى مقاومة الـ PTH. تكون المعالجة واضحة وجلية، وهي تعويض المغنيزيوم. يؤدي ذلك إلى تصحيح المتلازمة خلال دقائق. ساعات، إلا أن الواقع السريري هو أن هذه المتلازمة الشائعة كثيراً ما يتم تناسيها ومعالجة الحالة بشكل خاطئ بإعطاء الكالسيوم الوريدي أو الفيتامين د، والذي يكون تصرفاً غير ضروري وغير فعال ما لم يتم تصحيح نقص مغنيزيوم الدم.

### التشكل العظمي السريع

إن زيادة معدلات التمعدين العظمي بشكل غير متناسب مع معدل الارتشاف العظمي سوف يؤدي إلى دخول الكالسيوم الصرف إلى داخل الهيكل العظمي، وإذا كانت معدلات الدخول عالية، يحدث نقص في كلس الدم. يحدث ذلك في العديد من الحالات السريرية. واحدى هذه الحالات نذكر متلازمة العظم الجائع hungry bone syndrome التي تتلو استئصال جارات الدرق. وفي هذه المتلازمة يخضع مريض مصاب عادة بـ HPT ثانوي أو بدئي شديد إلى عملية استئصال جارات الدرق. قبيل العملية، تكون مستويات التحول العظمي (كلاً من الارتشاف والتشكيل) عالية جداً لكنها تكون مجتمعة بشكل متناسق. وبعد الجراحة، ينخفض معدل الارتشاف العظمي بكاسرات العظم بشكل مفاجئ مع تناقص مستويات PTH، في حين يبقى مستوى التشكيل

المرض وراثي، غالباً ما تكون هنالك قصة عائلية واضحة لهذا النمط الشكلي، وكذلك قصة عائلية لنقص كلس الدم و/أو الاختلاجات.

من الناحية الكيميائية الحيوية، يكون هؤلاء المرضى مشابهين لمرضى قصور جارات الدرق، حيث يتظاهرون بنقص كلس الدم وفرط فوسفات الدم. يتم وضع التشخيص بملاحظة وجود ارتفاع في الـ PTH الجائل في الدوران لدى مريض يظهر نقص كلس الدم مع فرط فوسفات الدم، والذين يتم استبعاد الأسباب الأخرى لنقص كلس الدم وقصور جارات الدرق الثانوي لديهم. يمكن تأكيد التشخيص بتسريب PTH وملاحظة عدم حدوث الاستجابة الطبيعية في كلس الدم وفوسفات البول.

تكون المعالجة مشابهة لمعالجة قصور جارات الدرق.

### آفات الفيتامين د

إن الفيتامين د الفعال  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  يعتبر ضرورياً لامتصاص الكالسيوم من الأمعاء. ويحتاج تفعيل الفيتامين د إلى وجود مستويات كافية من الفيتامين د في الطعام أو من التعرض لأشعة الشمس، مع وجود أمعاء سليمة يتم عبرها امتصاص الفيتامين د والكالسيوم، ووجود كبد سليم ليتم تحويل الفيتامين د إلى 25-هيدروكسي فيتامين د، ووجود كلية سليمة لقلب 25-هيدروكسي فيتامين د إلى  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (راجع الفصل 72). لذلك من الشائع حدوث نقص كلس الدم وتلين العظام أو الخرع (راجع الفصل 74) في الحالات التي تترافق باضطراب واحد أو أكثر من هذه الخطوات. وبشكل خاص، تؤدي متلازمات سوء الامتصاص (مثل متلازمة الأمعاء القصيرة والداء الزلاقي sprue) إلى نقص كلس الدم كنتيجة لسوء امتصاص الكالسيوم والفيتامين د. كما أن آفات الكبد المزمنة (خاصة التشمع الكبدي الصفراوي) تؤدي إلى نقص كلس الدم وتلين العظام. كذلك، يؤدي القصور الكلوي المزمن إلى فشل إنتاج  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، مع تناقص في مستويات كلس الدم وامتصاص غير كافٍ للكلس في الأمعاء. تحتوي الحماية الغذائية المعتادة على القليل من جهة الفيتامين د. وبالرغم من أن الحميات الغريبة تزود بالفيتامين د عن طريق الحليب وعديدات الفيتامين، إلا أن الوجبات التي لا تحتوي على الحليب أو تحتوي على الحليب البشري أو حليب الماشية غير المعبض تكون وجبات ناقصة الفيتامين د. إن التعرض العادي لأشعة الشمس يمكن أن يؤمن وفرة من الفيتامين د ويعوض الحاجة إليه غذائياً. لكن، في الحالات التي يكون فيها كلاً من التعرض للشمس والوارد الغذائي من الفيتامين د ضعيفين (المنخات الغائمة، ارتداء الكثير من الثياب أو تغطية الجسم، التمريض طويل الأمد، والحماية المعتادة للشاي والتوست عند المسنين)، يكون عوز الفيتامين د شائعاً جداً.

توجد متلازمات وراثية خاصة تحدث فيها طفرات على أنزيم I-الفا-هيدروكسيلاز الفيتامين د (النمط I من الخرع المعتمد على الفيتامين د) أو طفرات على مستقبل الفيتامين د (النمط II من الخرع المعتمد على الفيتامين د). يظهر المرضى المصابين درجات شديدة من نقص كلس الدم، والبهاق، والخرع الشديد والشذوذات السنية، ويكون من السهل تمييزها إذا تم وضع هذا التشخيص بعين الاعتبار. أخيراً، يمكن للمعالجة طويلة الأمد عالية الجرعة بمضادات الاختلاج مثل الفينيتوين أو الفينوباربیتال أو مشتقاتهما أن تؤدي إلى نقص كلس الدم وتلين العظام.

### نقص ألبومين الدم

يؤدي التناقص في ألبومين المصل (كما يشاهد في مرضى الحروق والمتلازمة النفروزية وسوء التغذية والتشمع) إلى تناقص في مستوى



ويؤدي إلى تحرير الليباز إلى المسافة خلف البريتوان والبريتوان، مما يؤدي إلى هضم ذاتي للشحم خلف البريتوان والشحم الثريبي. يؤدي ذلك إلى تحرير الحموض الدسمة الحرة مثل البالميتات واللينوليت والسترات من مخازن الشحوم الثلاثية، وهذه الشوارد ذات الشحنة السلبية تقوم بالارتباط بشكل وثيق (لقط) مع الكالسيوم في السائل خارج الخلايا. يؤدي ذلك إلى تشكيل أملاح الحموض الدسمة الخالية من الكالسيوم غير المنحلة في المسافة خلف البريتوان، واستنزاف سريع للكالسيوم خارج الخلايا، مما يؤدي إلى نقص كلس الدم. يعتبر هذا التسلسل عكوساً عبر تسريب الكالسيوم، ويزول لوحده عند تحسن التهاب المعثكلة. يعتبر نقص كلس الدم مؤشراً لسوء الإنذار لدى مرضى التهاب المعثكلة. ومن الضروري أن نتذكر وجود أسباب أخرى لنقص كلس الدم لدى مرضى التهاب المعثكلة، وتتضمن نقص ألبومين الدم ونقص مغنيزيوم الدم وعوز الفيتامين د ويجب استبعاد كل حالة منها بشكل منفرد.

## فرط فوسفات الدم

### الأعراض والعلامات

لا توجد علامات نوعية لفرط فوسفات الدم بعد ذاتها. ويتم تمييزها عادة صدفة أثناء إجراء مسح مخبري روتيني، أو نتيجة لحدوث نقص كلس الدم (كما شاهدنا في القسم السابق).

### الفيزيولوجيا المرضية

يتطور فرط فوسفات الدم نتيجة لآليتين عامتين. الأولى هي الحمل الزائد من الفوسفات ضمن السائل خارج الخلايا، والذي يتم تسليمه عبر الأنبوب الهضمي أو بتأثير دوائي أو عبر مصادر داخلية المنشأ مثل العضلات أو الأورام. أما الثانية فهي عدم القدرة على طرح الفوسفات، كما يحدث في القصور الكلوي (الحاد أو المزمن). وكما ذكرنا في الفصل 72، تحتوي جميع الأغذية المعتدلة بشكل أساسي على الفوسفات، لذلك فإن جميع الأنظمة الغذائية تقريباً سوف تكون حاوية على مقادير وافرة من الفوسفات، وفي الحالة العادية يمكن تصفية هذه المقادير بسهولة عبر الكلية السليمة، لكن هذه القدرة تزول مع انخفاض معدل الرشح الكبي إلى أقل من 20-30 ملغ/دل تقريباً.

### التشخيص التفريقي

يظهر التشخيص التفريقي لفرط فوسفات الدم في الجدول 73-3.

### فرط صناعي في فوسفات الدم

قد يحدث فرط فوسفات الدم بشكل صناعي نتيجة للانحلال الدموي في الأنابيب الجامعة للبول. تعتبر الكريات الحمراء (مثل بقية الخلايا) غنية بالفوسفات، وإذا سمح لها بالبقاء لفترات طويلة ضمن حرارة الغرفة، أو إذا تم الحصول على الدم بشكل سريع أو عبر إبرة في نقي العظم، سوف تتحلل وتحرر مكوناتها إلى داخل المصل الطبيعي، والذي يظهر بشكل فرط فوسفات الدم. إن إحدى الميزات هنا أن نفس الظاهرة تحدث مع البوتاسيوم، لذلك إن حدوث زيادة غير مفسرة في فوسفات الدم وبوتاسيوم الدم يجب أن تسترعي الانتباه وتدفع إلى الحصول على عينة طازجة من أجل القياس الفوري والمكرر لفوسفات المصل.

العظمي والتمعدن على حاله كما هو قبيل الجراحة وذلك لفترة أيام أو أسبوع أو حتى أكثر (راجع الفصل 72 لمعرفة الآليات). وبسبب عدم التوازن الحاد الحادث بعد الجراحة، يصبح الهيكل العظمي حوضاً للكالسيوم ويتعرض نقص كلس الدم. يحدث مثال آخر على هذه الظاهرة عند مرضى عوز الفيتامين د الذين يتظاهرون بدرجة شديدة من تلين العظام أو الخرع ومقادير كبيرة من القسم العظماني غير المتمعدن عندما يتم علاج هؤلاء المرضى بالفيتامين د. يؤدي ذلك إلى حدوث تمعدن سريع للقسم العظماني غير المتمعدن، ويصبح الهيكل العظمي مرة أخرى حوضاً للكالسيوم ويتعرض نقص كلس الدم. وآخر مثال على التشكل العظمي السريع الذي يؤدي إلى نقص كلس الدم يلاحظ في سياق الانتقالات العظمية البانية للعظم الشديدة، كما يحدث في سرطان الموثة أو سرطان الثدي، وأحياناً أنماط أخرى من الخباثة.

### فرط فوسفات الدم

إن الاضطرابات التي تؤدي إلى فرط فوسفات الدم (راجع قسم فرط فوسفات الدم لاحقاً) يمكن أن تؤدي إلى حدوث نقص كلس الدم نتيجة لتجاوز نتاج الانحلال الكلسي-الفوسفاتي في المصل. وتتضمن الأمثلة على آفات يمكن أن تسبب نوعاً من فرط فوسفات الدم الشديد المكتسب كلاً من أذيات الهرس (الانحلال العضلي المخطط) والقصور الكلوي ومتلازمة الانحلال الورمي tumor lysis sy. وقد يشاهد نقص فوسفات الدم الشديد أيضاً بعد تناول مقادير كبيرة من المسهلات الحاوية على الفوسفات أثناء التحضير لتنظير الكولون. وبعد التمزق غير المتعمد للمستقيم أثناء إعطاء الحقن الشرجية الفوسفاتية، وبعد الإعطاء الحماسي الزائد للفوسفات عبر الوريد. وفي جميع هذه الأمثلة، يكون بدء فرط فوسفات الدم مختلاً نسبياً. ويكون نقص كلس الدم فورياً وشديداً. وغالباً ما تكون الاختلاجات هي أول ملاحظة ضمن هذا التسلسل. يتم العلاج عبر خفض فوسفات المصل بأية طريقة ضرورية. ويجب تجنب إعطاء الكالسيوم وريدياً لأنه قد يتوضع بسهولة ضمن الأنسجة الرخوة.

### الأدوية

هنالك أدوية معينة قد تسبب نقص كلس الدم. وتتضمن الأدوية التي تستخدم في معالجة فرط كلس الدم (مثل الميترامايسين = البليكامايسين) والبيسفوسفونات (مثل الباميدرونات والزوليدرونات) والكالسيتونين. لا يعتبر نقص كلس الدم المحدث بهذه الأدوية شائعاً لكنه قد يحدث. إن الانسمام بالفلورايد بسبب تناول فلورايد الصوديوم أو استنشاق غازات التخدير الحاوية على الفلورايد أو شرب الماء الملوئ بالفلورايد يمكن أن يحدث نقص في كلس الدم. يعتبر حمض الإيتيلين دي أمينو تتراسيكلات لاقطاً للكالسيوم ويسبب نقص كلس الدم إذا تم تسريبه وريدياً. كذلك يعتبر السترات (كما يستخدم في حفظ الدم مع السترات في وحدات الدم المعدة للنقل) لاقطاً للكالسيوم وقد يسبب نقصاً في كلس الدم في سياق نقل الدم بحجم كبير. كذلك تؤدي المواد الظليلة الشعاعية الوريدية إلى حدوث نقص كلس الدم، وأيضاً الدواء المقاوم للفطور المسمى فوسكارنت Foscarnet.

### التهاب المعثكلة

يؤدي التهاب المعثكلة بشكل شائع إلى حدوث نقص كلس الدم. والآلية الكلاسيكية هنا هي تشكل صوابين الحموض الدسمة الخالية من الكالسيوم، وذلك حسب السيناريو التالي. يحدث التهاب المعثكلة،

## الجدول 73-3 أسباب فرط فوسفات الدم

|                                     |
|-------------------------------------|
| منسجمة                              |
| انحلال الدم                         |
| زيادة الوارد الهضمي                 |
| الحقن الشرجية المستقيمة             |
| المسيلات القموية الصودية المنسجمة   |
| التروغ الهضمي                       |
| تحميل الفوسفات بالتسريب الوريدي     |
| K-Phos                              |
| نقل الدم                            |
| تحميل الفوسفات داخلي المنشأ         |
| متلازمة الانحلال الورمي             |
| أذية السحق / انحلال العضلات المخططه |
| الانحلال الدموي                     |
| تناقص التصفية الكلوية               |
| القصور الكلوي الحاد أو المزمن       |
| قصور جارات الدرق                    |
| صحة التهابات                        |
| التكلس الورمية                      |

داخل الخلايا العضلية الهيكلية. ويتجلى المثال الثالث بالانحلال الدموي الشديد الناجم عن أسباب مناعية ذاتية أو عدم توافق الزمر الدموية. وفي جميع هذه الحالات، يتم تسليم حمل كبير من الفوسفات إلى السائل خارج الخلايا، وكذلك يتم تحرير جزيئات أخرى سامة كإيوا مثل الخضاب الدموي والغلوبين العضلي وحمض البول، والتي تنقص من قدرة الكلية على تصفية الحمل الكبير من الفوسفات. ويعتبر ذلك تشاركاً مميّناً بشكل فعال، حيث يؤدي إلى قصور كلوي مع نقص كلس الدم والاختلاجات وأحياناً، الموت.

## تناقص التصفية الكلوية

كما يلاحظ في الفصل 72، تعتبر التصفية الكلوية للفوسفات هي الآلية الرئيسية في الحفاظ على استقرار حركيات الفوسفات. وبالتالي لا يعتبر من المفاجئ أن آفات الكلية تؤدي إلى فرط فوسفات الدم. ويتضمن ذلك كلاً من الأشكال الحادة والمزمنة للقصور الكلوي. بالإضافة إلى ذلك، تحدث اضطرابات كلوية وظيفية يمكن أن تؤدي إلى فرط فوسفات الدم. أولاً، وبسبب أن الـ PTH يمنع عود امتصاص الفوسفات في النضرون القريب، يترافق قصور جارات الدرق غالباً مع مستويات للفوسفور في الفصل تكون على الحد الأعلى للطبيعي أو مرتفعة في الواقع. ثانياً، تترافق ضخامة النهايات مع فرط في فوسفات الدم. وما تزال آليات ذلك غير مفهومة بشكل كامل، لكن يبدو أنها ذات منشأ كلوي. هنالك حالة تدعى التكلس الورمي (tumoral calcinosis)، تتميز بضعف واضح ونوعي في قدرة الكلية على تصفية الفوسفات، وتؤدي إلى فرط فوسفات الدم المزمن وتراكم أملاح فوسفات الكالسيوم حول المفاصل الكبيرة في الهيكل العظمي. أخيراً، يتميز الأطفال (خاصة المراهقين منهم) بتراكيز أعلى لفوسفات المصل لديهم مقارنة مع البالغين.

## نقص فوسفات الدم

## الأعراض والعلامات

كما ذكرنا في الفصل 72، تساهم الفوسفات في عدد كبير من العمليات الخلوية. بدءاً من تركيب وتضاعف DNA. إلى تكوين الطاقة واستخدامها، إلى قنص وتسليم الأكسجين من قبل الكريات الحمر، إلى الحفاظ على ثباتية الأكسدة والإرجاع واستقرارها في كل خلية في الجسم. لذلك تعتبر علامات استنزاف الفوسفات علامات منتشرة وغير نوعية، وغالباً ما تكون مهددة للحياة. وقد يتضمن ذلك الحاجة إلى جهاز التنفس الاصطناعي، وقصور القلب الاحتقاني، والسبات. وهبوط الضغط، والضعف والدعث المعممين، وحيث أن الأعراض والعلامات تكون غير نوعية، لذلك غالباً ما تلتبس مع أسباب أخرى. وقد تبقى الحالة دون علاج. تحدث هذه الحالة بشكل نموذجي في وحدات العناية المركزة ICU، والتي تكون التغذية القموية فيها غير موجودة وإعاضة الفوسفات الوريدي غير كافية، والتي تؤدي إعطاء المدرات وتسريع تسريب المحلول الملحي فيها إلى تسريع فقدان الفوسفات كلويّاً. يمكن أن تؤدي المعالجة المناسبة إلى إحداث نتائج مروعة، حيث ينقل المرضى فجأة من حالة احتضار إلى القدرة على المشي ونزع التبيب والإدراك.

يؤدي عوز فوسفات الدم المزمن إلى اضطرابات في التمعدين الهيكلية. وهي ظاهرة تسمى الخرع rickets عند الأطفال أو تلين العظام

## زيادة الوارد الهضمي

قد يحدث فرط فوسفات الدم لدى المرضى الذين يتلقون مقادير عالية من الفوسفات فمويّاً. وفي دراسة حديثة تبين أن معظم حالات نقص كلس الدم كانت ناجمة عن فرط فوسفات الدم التالي لإعطاء المسهلات الحاوية على الفوسفات تحضيراً لتظهير الكولون. وهنالك سبب غير متوقع آخر لهذه الظاهرة هو التمزق غير المقصود للمستقيم خلال إعطاء حقنة مستقيمة صودية. فوسفاتية. مع مرور مقادير عالية من الفوسفات مباشرة إلى جوف البريتوان، والتي تمتص منه بسرعة. في النهاية، قد يحدث فرط فوسفات الدم مرافقاً للنزف الهضمي العلوي من قرحات أو التهاب معدة والذي يؤمن حملاً كبيراً من الفوسفات من مصدر هضمي.

## تحميل الفوسفات بالتسريب الوريدي

يمكن أن يتم إعطاء مقادير عالية من الفوسفات كجزء من وسائل للـ، البوتاسيوم، باستخدام مستحضرات فوسفات البوتاسيوم. وما يبدو أنه مقادير عالية تافهة من البوتاسيوم (20-40 ميلي مكافئ) من فوسفات البوتاسيوم) يحتوي في الواقع على مقادير عالية من الفوسفات، وقد يؤدي إلى فرط فوسفات شديد في الدم مع نقص كالسيوم الدم (راجع الفصل 72)، هنالك وسيلة أخرى لإعطاء الفوسفات وريدياً تتم عبر نقل الكريات الدموية الحراء، والتي تحل وتحرر مخازنها الوافرة بالفوسفات.

## تحميل الفوسفات داخلي المنشأ

قد يحدث فرط فوسفات الدم نتيجة لتدمير مقادير كبيرة من النسيج. ويتجلى ذلك في ثلاثة أوضاع. الأول هو متلازمة الانحلال الورمي، والتي يمكن تمثيلها بعالة لمفوما بوركيت كبيرة ذات استجابة فورية للمعالجة الكيميائية والتي تؤدي إلى موت خلوي كثيف. أما الظاهرة الثانية فهي انحلال العضلات المخططة الحاد الناجم عن أذية الهرس أو الإدمان على المخدرات، والذي يؤدي إلى تحرر كتلي للفوسفات من

### زيادة فقدان PO4 كلويًا

تترافق هذه الآفات مع Tmp منخفض. يؤدي ال PTH إلى بيلة فوسفاتية. وبالتالي تترافق جميع أنماط HPT مع نقص فوسفات الدم، طالما كانت الوظيفة الكلوية طبيعية. ويطبق ذلك بشكل خاص على HPT البدئي، لكنه يكون أقل تطبيقاً على ال HPT الثانوي، خاصة الحادث في سياق سوء امتصاص الكالسيوم والفيتامين د. وفي الواقع، قد يكون انخفاض مستوى الفوسفات في الدم العلامة الأولى والوحيدة الظاهرة لعوز الفيتامين د الشديد. وحسب خبرة المؤلف، كان ذلك سبباً في تشخيص داء السبرو الزلاقي لدى حالات غير مشتبهاً في مناسبات عديدة.

إن البروتين المرتبط بال PTH يسبب أيضاً بيلة فوسفاتية. مثل ال PTH، وغالباً ما يؤدي ذلك إلى حدوث نقص فوسفات الدم بشكل شائع لدى مرضى فرط كلس الدم الخلطي التالي للخبثاء. ما دامت الوظيفة الكلوية سليمة لديهم. وغالباً ما يصبح هؤلاء المرضى أكثر نقصاً لفوسفات الدم عند قبولهم في المشفى، وذلك نتيجة لتسريب المحلول الملحي، وإعطاء المدرات، وعدم كفاية الوارد الغذائي الفموي أو الوريدي من الفوسفات.

تعتبر بعض الأدوية مثل الكالسيوم والمواد التيازيديّة ومدرات العروة عوامل مسببة للبيلة الفوسفاتية بشكل فعال. وسوف يؤدي استخدامها دون تعويض الفوسفات إلى نقص فوسفات الدم. ويدخل الإيتانول أيضاً ضمن هذا التصنيف.

يوجد بعض الآفات الوراثية المعينة التي يمكن أن تؤدي إلى ضباب شديد للفوسفات عبر الكلية (راجع الفصل 74)، وتتضمن نقص فوسفات الدم المرتبط بالجنس XLH (ويسمى أيضاً الخرع المقاوم للفيتامين د)، والخرع ناقص الفوسفات الجسمي القاهر (ADHR). وفي هذا الأخير، تبدو الآفة ناجمة عن فرط إنتاج عامل نمو مصورات الليف 23 (FGF-23)، والذي كان يسمى لفترة طويلة الفوسفاتونين (راجع الفصل 72). أما في النمط الأول (XLH)، فيكون السبب هو طفرة غير مفعلة على مورثة PTHrP، والتي تعطي شفرة لأنزيم البروتيناز خارج الخلوي. وتوجد متلازمة أخرى مضيفة للفوسفات كلويًا هي تليين العظام ذو المنشأ الورمي، والذي يسمى أيضاً تليين العظام المحدث ورمياً. ويعتقد حالياً بأن هذه الآفة (مثل ADHR) تكون ناجمة عن فرط إنتاج FGF-23، والذي ينجم في هذه الحالة عن أورام ميزانشيمية خفية مثل الهيمانجيوبيريسايتوما.

إن الآفات الكلوية الأنبوبية القريبة الوراثية أو المكتسبة (مثل متلازمة فانكوني) يمكن أن تؤدي إلى نقص فوسفات الدم كنتيجة لضباب الفوسفات كلويًا.

### زيادة التمعدن الهيكلية

في الحالات الاستقلابية التي يكون فيها معدل التشكل العظمي (أو بالأخص التمعدن العظمي) مرتفعاً بالنسبة إلى معدل الارتشاف العظمي من قبل كاسرات العظم، تدخل مقادير عالية من الفوسفات إلى الهيكل العظمي، مما يؤدي إلى نقص فوسفات الدم. وأحد الأمثلة على ذلك هي متلازمة العظم الجائع التي تحدث بعد استئصال جارات الدرق، كما وصف في قسم نقص كلس الدم سابقاً. وتشمل الأمثلة الأخرى كلاً من الانتقالات البانية للعظم ومعالجة الخرع بعوز الفيتامين د (أو تليين العظام) بالفيتامين د (راجع نقص كلس الدم سابقاً للمزيد من التفاصيل). وفي أي من هذه الحالات، تدخل الفوسفات إلى طور تمعدن القسم العظماني بشكل فوسفات الكالسيوم (هيدروكسي أباتيت)، وتقل ذلك بمعدلات تعزز نقص فوسفات الدم.

osteomalacia عند البالغين. تتظاهر هذه المتلازمات بالضعف والألم العظمي وتقوس العظام الطويلة وكسور أو كسور كاذبة (راجع الفصل 74).

### التشخيص التفريقي

يمكن تقسيم هذه الآفات إلى نقص فوسفات الدم الناجم عن عدم كفاية الوارد، أو عن فرط الضياع الكلوي، أو فرط القنص العظمي، أو تسريب الفوسفات من السائل خارج الخلوي إلى داخل الخلايا (الجدول 4-73). وقد تم مناقشة ذلك بشكل فردي لاحقاً. من وجهة نظر تشخيصية، يعتبر من المهم جداً قياس Tmp. كما وصف في الفصل 72، لأن ذلك يسمح بالتحديد السريع لصنف نقص فوسفات الدم الذي نواجهه.

### عدم كفاية الوارد من PO4

تترافق هذه الاضطرابات مع ارتفاع Tmp. وحيث أن جميع الأطعمة تكون غنية بالفوسفات، من الصعب جداً حدوث نقص الفوسفات بسبب عدم كفاية الوارد الغذائي. لكن، يمكن أن يحدث ذلك في سياق الحرمان الشديد من الحريات. وتتضمن الأمثلة على ذلك كلاً من القمه العصبي anorexia nervosa، وممسكات أسرى الحرب ومتلازمات سوء الامتصاص malabsorption والكحولية المزمنة. في الاضطرابات الثلاثة الأولى، يكون هنالك نقص في الوارد من الحريات. وبالتالي يكون هنالك القليل من الفوسفات. أما في الكحولية فقد يكون الوارد من الحريات مرتفعاً. لكن الكحول يكون خالياً من الفوسفات. في النهاية، قد يؤدي استخدام مضادات الحموضة الرابطة للفوسفات (مثل هلامات هيدروكسيد الألمنيوم) إلى حدوث عوز شديد في الفوسفات، وبالتالي نقص فوسفات الدم وتلين العظام.

الجدول 4-73، أسباب نقص فوسفات الدم

عدم كفاية الوارد من PO4

الصيام

سوء الامتصاص

استخدام مضادات الحموضة الرابطة للفوسفات

الكحولية

زيادة فقدان PO4 كلويًا

فرط نشاط جارات الدرق الأولي والثانوي والثالثي

فرط كلس الدم الخلطي بسبب الخثاء (البروتين المرتبط بهرمون جارات الدرق)

الدرق

المدرات - الكالسيوم

الخرع ناقص الفوسفات المرتبط بالجنس

الخرع ناقص الفوسفات الوراثي الجسمي القاهر

تليين العظام من منشأ ورمي

متلازمة فانكوني

الكحولية

زيادة التمعدن الهيكلية

متلازمة العظم الجائع بعد استئصال جارات الدرق

الانتقالات البانية للعظم

الخرع / تليين العظام آتشاف

تسريب ال PO4 إلى السائل خارج الخلايا

التسمم من الحماض الاستقلابي

القلاء التنفسي

إنقلاء التغذية بعد انصياد الفلوكوز الوريدي

## تسرب الـ PO4 إلى السائل خارج الخلايا

قد تسرب الفوسفات من المصل إلى القسم داخل الخلوي عند ارتفاع درجة pH السائل خارج الخلوي من قيمة منخفضة إلى المستوى الطبيعي، أو من المستوى الطبيعي إلى قيمة مرتفعة. وبالتالي يؤدي الشفاء من الحمض الاستقلابي (مثل الحمض الكيتوني السكري) أو تطور قلاء تنفسي إلى حدوث نقص في فوسفات الدم. إن أحد أكثر الأمثلة المذهلة على هذه الظاهرة هو تسرب الفوسفات إلى داخل الخلايا بعد إعطاء السكر فموياً أو تسرب المحلول السكري حقناً إلى ضحايا المجاعات أو مرضى القمه. يؤدي الأنسولين إلى زيادة معدل نقص الفلوكوز إلى الخلايا وفسفرته التالية إلى الفلوكوز-6-فوسفات. وبالتالي فإن الشخص الذي تكون مخازن الفوسفات لديه فارغة ويعالج بهذه الطريقة سوف يتطور لديه وبشكل مفاجئ حالة عوز فوسفات شديدة في الدم وقد يموت فجأة بسبب قصور تنفسي أو دوران. وبالتالي، يجب أن يتم إعادة إتمام ضحايا المجاعات ببطء ومع الانتباه إلى كفاية الفوسفات.

## المعالجة

يتم تعويض الفسفور بأفضل وسيلة عبر الطريق الفموي. ويتم إعطاؤه عادة بجرعات مقسمة 2-4 مرات يومياً بمعدل 2000-4000 ملغوم. إن الجرعة التي تتجاوز 1000-2000 ملغ /يوم سوف تؤدي إلى حدوث الإسهال في البدء (تستخدم الفوسفات كمسهل)، لكن مع الزيادة التدريجية، يمكن تحمل جرعات أعلى بشكل جيد. ويجب إعطاء الفوسفات الوريدي فقط مع فهم واضح للكميات المعطاة (راجع الفصل 72)، وعند المرضى الذي لا يعتبر الطريق الفموي خياراً موجوداً لديهم، وتكون هنالك ضرورة لإجراء مراقبات لمستوى الفسفور والكالسيوم والكرياتينين في المصل. وقد نحتاج وريدياً إلى جرعات تصل حتى 500-800 ملغ/يوم.

## فرط مغنيزيوم الدم

## الأعراض والعلامات

يعتبر فرط مغنيزيوم الدم الهام سريرياً أمراً نادراً. وتتجلى الأعراض بالنعاس وعلامات نقص المنعكسات وأحياناً الوهط العصبي العضلي والتفسي والقلبي الوعائي. كما تؤدي أيضاً إلى نقص كلس الدم (راجع نقص كلس الدم سابقاً). وتشاهد هذه الحالة بشكل أساسي في مناسبتين، القصور الكلوي الشديد المترافق مع إعطاء مضادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم، وبعد الإعطاء الوريدي لجرعات عالية من سلفات المغنيزيوم لمعالجة الإرجاج eclampsia أو ما قبل الإرجاج preeclampsia.

## التشخيص التفريقي

يعتبر التشخيص التفريقي لفرط مغنيزيوم الدم مختصراً ويتحدد بآفتين فقط ذكرتا سابقاً (الجدول 73-5). يكثر حدوث فرط مغنيزيوم الدم الخفيف لدى مرضى التحال. في حين أن فرط مغنيزيوم الدم الشديد يكون أقل شيوعاً في القصور الكلوي ويحدث في سياق القصور الكلوي المترافق مع إعطاء أملاح المغنيزيوم فموياً أو وريدياً (كما هو الحال عند استخدام مضادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم أو رابطات الفوسفات). لكنه يستمر بالحدوث بشكل شائع (لكن قابل للسيطرة) في معالجة الإرجاج حيث يقوم أطباء التوليد بإعطاء جرعات

الجدول 73-5. أسباب فرط ونقص مغنيزيوم الدم

|   |
|---|
| فرط مغنيزيوم الدم   |
| التصور الكلوي المترافق مع إعطاء مسادات الحموضة الحاوية على المغنيزيوم |
| إعطاء سلفات المغنيزيوم حقناً في مريضات الإرجاج.                       |
| نقص مغنيزيوم الدم   |
| نقص الوارد  |
| النسيان   |
| سوء التغذية   |
| الكحولية  |
| الإقياء، الشفط عبر الأنبوب الأنفي المعدي                              |
| زيادة الضياع الكلوي   |
| المدرات   |
| تسرب المحلول المحر للكلية   |
| الأنسولين الزائدة   |
| التشمع  |
| قصور القلب الاحتقاني  |
| الأدوية الحلوى، فرط سكر الدم  |
| السيلباتر، مسادات الأميوليد، "لامبوريسين"                             |
| نقص بروتين الدم   |
| فرط كالسيوم الدم، فرط كالسيوم لوز                                     |
| الآفات الأيضية القشرية  |

عالية من سلفات المغنيزيوم، وريدياً، للمريضة الحامل المصابة بالإرجاج. مع مراقبة ضغط الدم والمنعكسات، وفي الواقع، تكون نقطة الانتباه العلاجي هي عندما تتناقص المنعكسات أو تزول.

## نقص مغنيزيوم الدم

## الأعراض والعلامات

يعتبر نقص مغنيزيوم الدم حالة شائعة جداً، لكن غالباً ما يتم تجاهلها أو نسيانها. كما في نقص فوسفات الدم، يعتبر المغنيزيوم شارد أساسية في مجال واسع من العمليات الحيوية، وبالتالي يمكن لنقص مغنيزيوم الدم أن يؤدي إلى طيف واسع من الاضطرابات الجهازية (راجع الفصل 72 لمزيد من التفاصيل). قد يؤدي إلى حدوث نقص كلس الدم، وقد يسبب مجموعة واسعة من الأعراض العصبية العضلية أو القلبية الوعائية أو التنفسية. وغالباً ما تحدث هذه الحالات في أجنحة العناية المشددة ICU التي يكون إعطاء المغنيزيوم أو الوارد منه فيها غير كافٍ، كما يتم فيها إعطاء المحلول الملحي (الذي يعتبر سبباً لبيلة المغنيزيوم) بشكل وريدي مع المدرات. بالإضافة إلى عدم قياس المغنيزيوم المصلي فيها أبداً. وتستجيب هذه الحالة بشكل سريع ودراماتيكي إلى تعويض المغنيزيوم حقناً.

## التشخيص التفريقي

يظهر التشخيص التفريقي في الجدول 73-5. وقد تمت مناقشته الآن.

## عدم كفاية الوارد:

يكثر حدوث عدم كفاية الوارد من المغنيزيوم لدى المرضى الكحوليين وسيئي التغذية بشكل عام. وقد يحدث كجزء من متلازمة سوء امتصاص معوي. كما قد ينجم عن الإقياءات المستمرة أو الشفط

أيضاً، رغم أن الأسس الخلوية لذلك ما تزال غير مفهومة بشكل كامل. أخيراً، هنالك العديد من الآفات التي تؤدي إلى أذية أنبوبية قريبة، مثل متلازمة فانكوني والتهاب الكلية الخلالي قد تؤدي إلى ضياع المغنيزيوم.

### المعالجة

يمكن تعويض المغنيزيوم بالحقن العضلي أو الوريدي. وبشكل عام، يحاول تأمين 24-48 ميلي مكافئ / 24 ساعة من سلفات المغنيزيوم (راجع الفصل 72 لمناقشة الوحدات). كذلك تعتبر أملاح المغنيزيوم الفموية (مثل أوكسيد المغنيزيوم) متوافرة، لكن من الصعب جداً إعطاء جرعات عالية من المغنيزيوم فموياً بسبب التأثيرات المسهلة للمغنيزيوم.

المستمر عبر الأنبوب الأنفي المعدي. وثانية، يعتبر جميع ذلك شائعاً في أجنحة العناية المشددة، وغالباً ما يتم تجاهلها.

### زيادة الإطراح الكلوي

تعتبر زيادة الإطراح الكلوي للمغنيزيوم شائعة أيضاً في الممارسة السريرية. حيث تؤدي كلاً من المدرات التيازيديّة ومدرات المروة إلى فقدان كلوي للمغنيزيوم، كما يملك تسريب المحلول الملحي تأثيراً مماثلاً. وقد يضيع المغنيزيوم عبر الكلية أيضاً استجابة للألدوستيرون في فرط الألدوستيرونية البدئية، لكنه يحدث بشكل أكثر شيوعاً في فرط الألدوستيرونية الثانوية المترافقة مع التشمع والاستنزاف الحجمي وقصور القلب الاحتقاني وآفات شائعة أخرى. إن الإدرار الحلولي، الذي يحدث مثلاً في سياق الداء السكري غير المسيطر عليه بشكل جيد، يؤدي إلى فقدان المغنيزيوم كلويّاً. هنالك بعض الأدوية المعينة السامة كلويّاً مثل السييسبلاتين وصادات الأمينوغليكوزايد والأمفوتريسين تؤدي إلى حدوث أذية أنبوبية قريبة وتسبب شكلاً شديداً من ضياع المغنيزيوم كلويّاً. قد يؤدي نقص بوتاسيوم الدم إلى زيادة ضياع المغنيزيوم عبر الكلية، ويعتبر العكس صحيحاً أيضاً. كذلك يؤدي فرط كلس الدم وفرط كلس البول إلى إطراح المغنيزيوم كلويّاً

## آفات العظام الاستقلابية

يتميز الداء الهيكلي بعمليات تحول سريع مع زيادة مزدوجة في كل من ارتشاف العظم وكاسرات العظم وتركيب بانيات العظم للقسم العظماني مع تسارع معدلات تمعدن العظم (الشكل 74-1). تزداد معدلات مشعرات التشكل العظمي مثل الفوسفاتاز القلوية والأوستيوكالسين، وكذلك تزداد مشعرات الارتشاف العظمي مثل التيلوببتيد N والهيدروكسي بروتين والدي أوكسي بيريدينولينات. تنعكس هذه التبدلات على خزعة من عظم غير متكلس، والتي تظهر زيادة في عدد وفعالية كاسرات العظم وبانيات العظم، مع ازدياد مقادير القسم العظماني غير المتمعدن، وتسارع معدلات تمعدن القسم العظماني (تحدد بالتعليم بالتراسيكلين)، مع كيسات مجهرية Mmicrocysts في القشر والحوبيجزات (القسم الكيسي من لفظة OFC) وازدياد أعداد مصورات الليف واللحمة النخوية (القسم الليفي من لفظة OFC).

قد تكون الكثافة العظمية طبيعية عند تقييمها باستخدام DXA. أو قد تكون منخفضة. تشمل العلامات الشعاعية الواسمة للآفة العظمية الشديدة بفرط نشاط جارات الدرق ظهور مظهر الملح والفلل على القحف، وغوؤز القنزعات tufts في السلاميات الانتهاية والقسم القاصي من الترقوة، والارتشاف تحت السمحاقى للوجه الوحشي للقشر في السلاميات الثانية، وآورام براون (تجمعات حقيقية من كاسرات العظم التي تنتج آفات انحلالية واضحة) في الحوض والعظام الطويلة (الشكل 74-2)، تختفي كل هذه العلامات الشعاعية مع استئصال جارات الدرق، وتزداد الكتلة العظمية بسرعة وبشكل واضح بعد الاستئصال.

تتألف معالجة الداء العظمي بفرط نشاط جارات الدرق من علاج الارتفاع المزمن لتركيز PTH، إما عبر استئصال جارات الدرق في فرط النشاط البدئي أو الثالثي، أو عبر تصحيح السبب المستبطن في فرط النشاط الثانوي. وإذا كان الارتفاع خفيفاً مع كون الكتلة العظمية طبيعية، لا توجد حاجة للعلاج.

قد يترافق استئصال جارات الدرق بعد الجراحة مع نقص معتدل أو شديد في كلس الدم. ويشار إلى ذلك بمتلازمة العظم الجائع hungry bone، وتجمع عن الإزالة المفاجئة لمخزى فعالية كاسرات العظم بعد إزالة فرط هرمون PTH في سياق مقادير كبيرة من الفعالية البانية للعظم والقسم العظماني غير المتمعدن (والذي يتمعدن بشكل مستمر). تخمد هذه المتلازمة مع تمعدن القسم العظماني. كذلك، قد يكون نقص كلس الدم بعد العملية ناجماً أيضاً عن استئصال جارات درق جراحي مقصود أو عن غير قصد.

في النهاية، قد تكون الآفة العظمية بفرط نشاط جارات الدرق نفية. كما لدى مريض مصاب بفرط نشاط جارات درق بدئي شديد ناجم عن ورم غدي في جارات الدرق، أو قد تكون هذه الآفة مختلطة تحدث كجزء من الداء العظمي في سياق تليين العظام المعتمد على الفيتامين د، أو في تخلخل العظام المحدث بالستيروئيدات القشرية، أو في آفة الطعم العظمي المحدث بنقص المناعة، أو في انحلال العظمي الكلوي (انظر لاحقاً).

يستخدم التعبير الآفة الاستقلابية العظمية metabolic bone disease في وصف حشد من الآفات الهيكلية (الجدول 74-1). ومعظم هذه الآفات تتوافق مع تناقص الكتلة العظمية، إلا أن البقية لا تتوافق مع ذلك. إلى حد ما يعتبر هذا التعبير غير دقيق. حيث أن العديد من هذه الآفات استقلابية على الإطلاق. بل تملك أسباباً وراثية أو حموية أو سبب أخرى. لكن يبقى تعبير آفات العظام الاستقلابية مفيداً بشكل شامل في وصف جميع الآفات العظمية المنتشرة. يتضمن هذا التعبير في أوسع معانيه كلاً من داء تخلخل (ترقق) العظام osteoporosis وداء باجت paget، والذين تمت مناقشتهم بشكل مفصل في الفصل 75 و76 بالترتيب. وقمنا في هذا الفصل بالتركيز على أعضاء أخرى شائعة ضمن هذه العائلة. كما يظهر في الجدول 74-1. وربما أن أهم رسالة يجب تلقيها من هذا الفصل (خلال هذا العصر من النجاح الواسع في قياسات الكثافة العظمية باستخدام قياس الارتشاف بالأشعة السينية ثنائي الطاقة DXA dual-energy x-ray absorptiometry) هي مفهوم أن انخفاض الكتلة العظمية المقاسة بال DXA لا تعتبر مساوية لتشخيص تخلخل العظام (راجع الفصل 75). ولا يعتبر هذا المفهوم مقبولاً بين أطباء الداخلية أو حتى أطباء التشخيص الشعاعي الذين يجرون هذه القياسات DXA. على سبيل المثال، لا يستطيع ال DXA تحديد فيما إذا كان مريض ما يتظاهر بتناقص الكتلة العظمية نتيجة لتخلخل عظام مقابل تليين العظام أو الورم النقوي العديدي. رغم ذلك، ما تزال التقارير الشعاعية لل DXA تشير بشكل شائع إلى تخلخل العظام. إن أي مريض اكتسب تشخيص تخلخل العظام بواسطة DXA يجب أن يأخذ بعين الاعتبار بشكل تام أحد التشخيص الأخرى في الجدول 72-1. لذلك، يكون من واجب الطبيب الأولي تحديد فيما إذا كان المريض المصاب بنقص الكتلة العظمية على DXA هو مريض تخلخل عظام أكيد أو فيما إذا كان هنالك في الواقع آفة عظمية استقلابية مميزة.

## التشخيص التفريقي

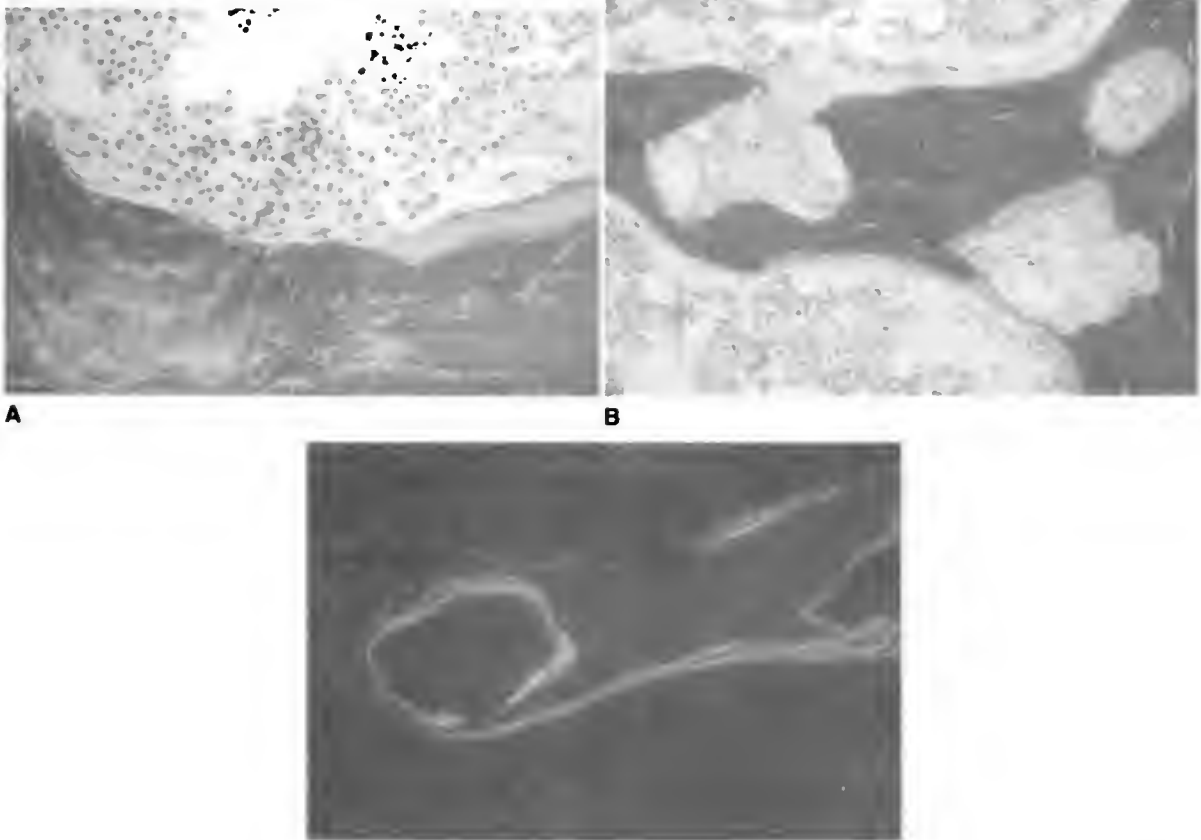
## الآفة العظمية بفرط نشاط جارات الدرق

## (التهاب العظم الكيسي الليفي)

ينجم الداء العظمي بفرط نشاط جارات الدرق hyperparathyroid bone disease، أو التهاب العظم الكيسي الليفي osteitis fibrosa cystica (OFC)، عن الارتفاع المزمن في مستويات هرمون جارات الدرق. وقد ينجم هذا بدوره عن فرط نشاط جارات الدرق البدئي الذي قد يكون بسبب ورم غدي أو سرطانة أو فرط تصنع في جارات الدرق، أو عن فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الناجم عن سوء الامتصاص أو عوز الفيتامين د أو القصور الكلوي المزمن، أو عن فرط نشاط جارات الدرق الثالثي في سياق القصور الكلوي. يتميز مرضى فرط نشاط جارات الدرق البدئي والثالثي بحدوث فرط كلس الدم. في حين أن مرضى فرط نشاط جارات الدرق الثانوي هم بالتعريف مرضى أسوأ الكالسيوم أو ناقصي الكالسيوم في الدم. ويكون ارتفاع مستويات PTH شديداً بشكل شائع. قد يشكو المرضى من ألم عظمي أو آلام منتشرة ومتواصلة.

الجدول 74-1. الداء العظمي الاستقلابي

|  |  |
|--|--|
| أفات موريتية                                     | تخلخل العظام (الفصل 75)  |
| عدم التصنع العظمي                                | داء باجيت في العظام (الفصل 76)                                   |
| نقص الفوسفاتية                                   | الداء العظمي بفقرط نشاط جارات الدرق (التهاب العظم الكيسي الليفي) |
| متلازمة الورم الدموي الكاذب التخلخل العظمي       | تلين العظام والخرع:  |
| متعددة   | متلازمات نقص فوسفات الدم   |
| أفات ارتشاحية                                    | متلازمات الفيتامين د   |
| الورم النقوي العديد                              | مضادات الاختلاج  |
| اللففوما/الايصاص                                 | الألمنيوم  |
| السااركوتيد                                      | الحماض الاستقلابي  |
| داء النوسجات الخبيثة                             | الحثل العظمي الكلوي  |
| داء غوشير  |  |
| الآفات الحالة لدم (التالاسيميا، الخلية المنجلية) |  |
| الحثل العظمي بعمليات الزرع                       |  |



C

**الشكل 74-1. 8=** وحدة إعادة تشكيل عظمي طبيعية (راجع الفصل 72) تعطي مثلاً للنمط النسيجي العظمي الطبيعي. يظهر في النصف السفلي من الشكل سطح عظمي حويجزوي متمعدن طبيعي (الأزرق الداكن). وفي النصف العلوي من المحضر يظهر النقي العظمي الطبيعي. وبينهما يظهر السطح العظمي الحويجزوي. وتظهر على السطح العظمي لأقصى اليسار كاسرة عظم ثنائية النواة والتي تحركت عبر السطح العظمي خلال 1-2 أسبوعاً قبلاً. والتي تقوم حالياً بارتشاف (إزالة) العظم القديم. وعلى السطح في أقصى اليمين. يتغطى السطح العظمي بالقسم العظماني (الأزرق الفاتح) الذي يتم إفرازه من قبل بانثات العظم المغطية. وتوجد بين السطوح المغطاة بكاسرات العظم والمغطاة ببانثات العظم للعظم الحويجزوي عدد من خلايا مصورات الليف المنبسطة التي تدعى باسم الخلايا المبطنة أو خلايا اللحمية النخوية. وتشكل هذه طلائع غير فعالة لبانثات العظم. B= النمط النسيجي لخزعة عظمية عند مريض مصاب بفقرط نشاط جارات درق بدني. وتظهر المظاهر المميزة لالتهاب العظم الليفي الكيسي. لاحظ وجود المزيد من القسم العظماني والمزيد من بانثات وكاسرات العظم مما يبدو في الشكل A الطبيعي. لاحظ أيضاً أنه يوجد ثلاث كيسات مجهرية نشأت من الارتشاف العظمي الزائد بكاسرات العظم. هذه الكيسات هي المسؤولة عن القسم الكيسي من لفظة التهاب العظم الليفي الكيسي. أخيراً. لاحظ أن المسافة النخوية (خاصة ضمن الكيسات المجهرية) تكون مملوءة بمصورات الليف. هذا الأمر هو المسؤول عن القسم الليفي من لفظة التهاب العظم الليفي الكيسي. C= التعليم بالترايسكيلين لخزعة عظمية مأخوذة من مريض مصاب بأفة عظمية بفقرط نشاط جارات الدرق. لاحظ الخطوط المتوازية الصفراء اللامعة على سطح العظم الحويجزوي. وهي تعكس مجموعتين من التلوين بالترايسكيلين، والتي تكون حدثت بفارق 14 يوم. من ذلك، يمكن الوصف بدقة لمعدل التمعدن بالميكرون يومياً (أو ما يسمى بمعدل التوضع المعدني). ويزداد هذا المعدل بشكل دراماتيكي في هذا المثال. حيث يكون نموذجياً لداء العظمي بفقرط نشاط جارات الدرق. قارن مع الشكل (74-3-B) حيث لا يوجد تلوين بالترايسكيلين.



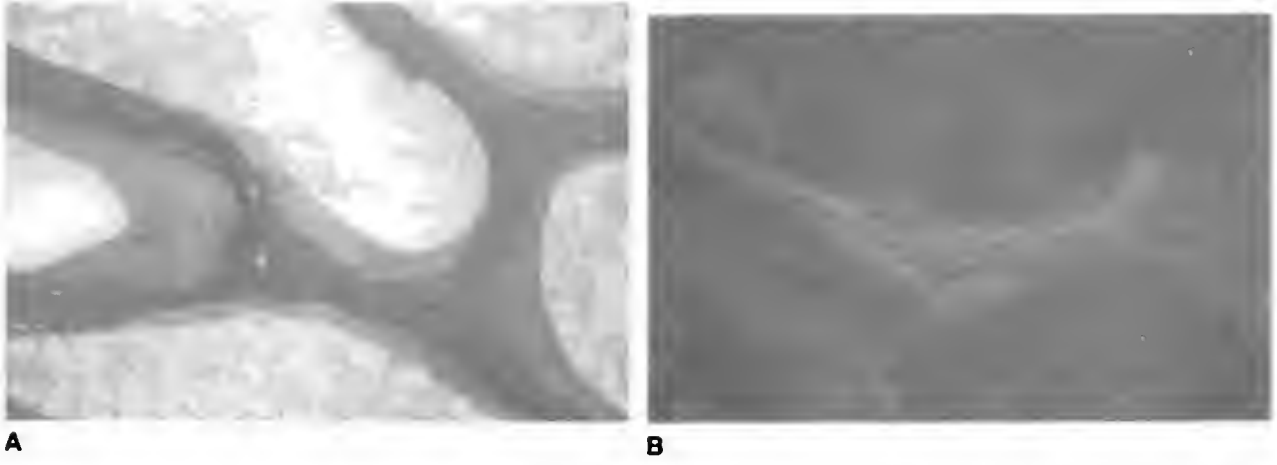
**الشكل 74-2.** التبدلات الشعاعية الهيكلية لفرط نشاط جارات الدرق. A= صورة يد لدى مريض مصاب بفرط نشاط جارات الدرق البدني. تشير الأسهم إلى ورم براون نموذجي. أو ورم الخلية الفخمة. وهو تجمع لكاسرات العظم يؤدي إلى تبدلات كيسية مجهرية في العظم. تشير رؤوس الأسهم إلى سطح وحشي غير منتظم للسلامية ينجم عن الارتشاف العظمي تحت السمحاق. وهو أيضاً نموذجياً لفرط نشاط جارات الدرق. إن كلا من ورم براون والارتشاف تحت السمحاق سوف يزولان بسرعة وبخفتين عندما يتم استئصال فرط التصنع أو الورم في جارات الدرق. B= صورة يد طبيعية للمقارنة. لا توجد أورام براون. وتكون السطوح السمحاقية للسلاميات طبيعية وملساء. C= منظر الملح والفلفل النموذجي للجمجمة الملاحظ في فرط نشاط جارات الدرق. تكون السطوح السمحاقية للصفيحة أو القشر الداخلي والخارجي للتحف مميزة كنتيجة للارتشاف العظمي تحت السمحاق. بالإضافة إلى ذلك، تكون الصورة الجانبية للجمجمة ضبابية وغير مميزة، مع تنقطات مجهرية. D و E= منظر مكبر لـ A و C للمزيد من التفاصيل.

## تلين العظام والخرع

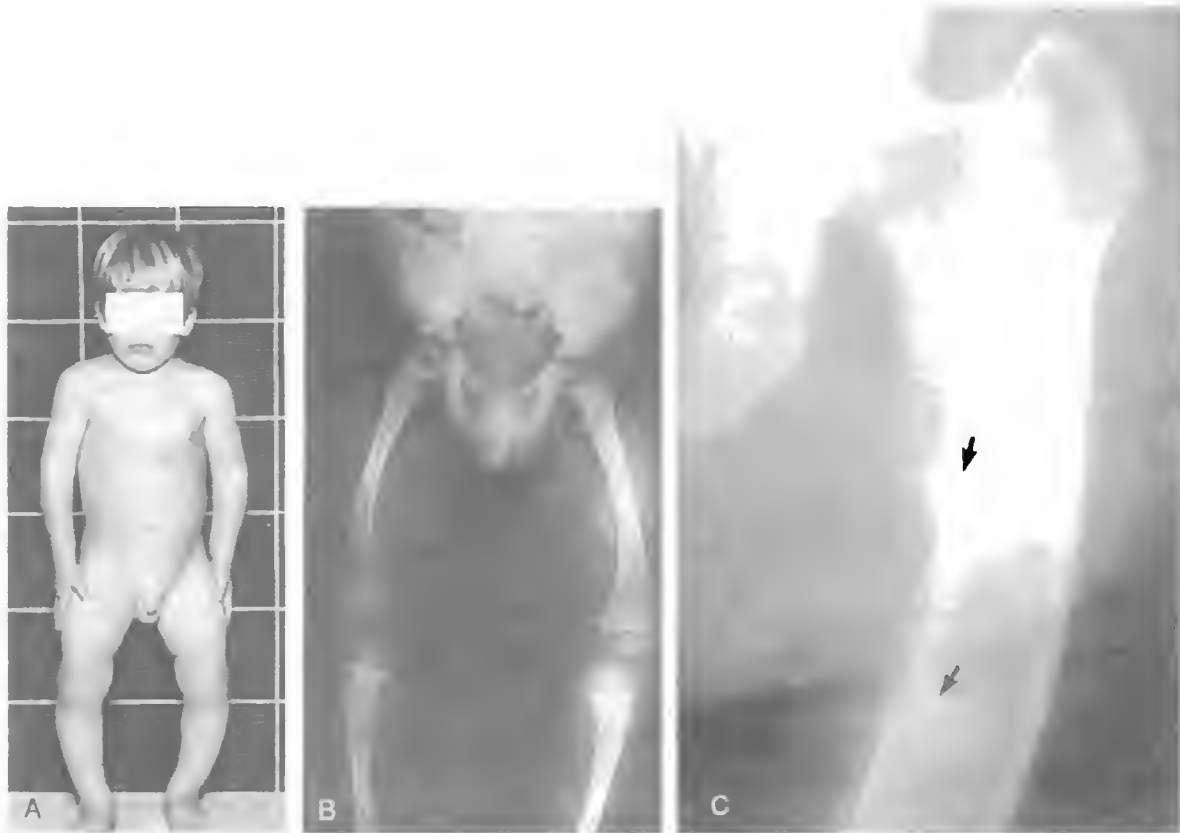
أن يقوموا بتركيب القسم العظماني. لكنهم يقومون بتعمدنه بشكل غير كافٍ أو لا يقومون بذلك على الإطلاق. وتؤدي هذه الحالة من عدم القدرة على التعمد بشكل أساسي إلى تراكم العروق العظمانية السمكية المميزة المشاهدة على خزعة العظم (الشكل 74-3)، مع تناقص في المكون العظمي للعظم بحيث يصبح ضعيفاً من الناحية الميكانيكية، الأمر الذي يؤدي إلى الألم العظمي والكسور الكاذبة والكسور وتقوس العظام الطويلة. وتشوهات هيكلية أخرى (الشكل 74-4). عند الأطفال (أي في الخرع)، تؤدي حالة عدم القدرة على التعمد في صفيحة النمو أيضاً إلى تشوه العقدة البصلية bulbous knobby في الركبتين والكاحلين والمفاصل الضلعية الغضروفية (‘المسبحة الخرجية’ rachitic rosary) وشذوذات سنّية. تشمل العلامات الشعاعية المميزة

تعتبر هاتان المتلازمتان شائعتان في الولايات المتحدة وبقية أنحاء العالم، وكثيراً ما يتم تجاهلها. ومن المهم تمييز أمرين. الأول هو أن الخرع rickets وتلين العظام osteomalacia هما في الأساس نفس الآفة، مع كون الاختلاف دلاليّاً. حيث أن الخرع بالتعريف يحدث عند الأطفال مع مشاشات epiphyses (صفائح نمو) مفتوحة. في حين أن تلين العظام يصيب البالغين مع انغلاق المشاشات. الأمر الثاني هو أن الاضطراب الأساسي في هاتين الآفتين هو عدم القدرة على التعمد (تشكيل بلورات هيدروكسي أباتيت ضمنها) في عروق القسم العظماني (راجع الفصل 72)، حيث يمتلك هؤلاء المرضى بانيات للعظم، ويمكن





الشكل 3-74. A = مظهر نسيجي للعظم في تليين العظام أو الخرع. لاحظ الكميات الوفيرة من التمعدين الجزئي والمشوش في القسم العظماني (البرتقالي). وهذه هي المروق العظمانية السمكة. وهي تعكس القسم العظماني الناتج عن بانيات العظم. لكن غير القادر على التمعدين (الضعف الأساسي في الخرع وتلين العظام). B = لتأكيد أن الزيادة في القسم العظماني المشاهدة في A تكون ناجمة عن ضعف في التمعدين. يمكن استخدام التعليل بالتتراسيكلين. وفي هذا المثال، لا يوجد رسم بالتتراسيكلين على الإطلاق. ويؤكد ذلك دون مجال للشك وجود ضعف في التمعدين.



الشكل 4-74. A = مثال نموذجي على الخرع. لاحظ تقوس الفخذ والظنوب. قد ينجم ذلك عن عوز الفيتامين د أو عوز الفوسفات أو أسباب أخرى. B = صورة شعاعية هيكلية لطفل مصاب بالخرع. لاحظ أن العظام الحاملة لثقل الجسم في الطرفين السفليين مقوسة. وأن المشاشات مفتوحة ومرفقة وزائدة النمو. C = مناطق لوزر أو الكسور الكاذبة المميزة لتلين العظام أو الخرع. وحيث أن المشاشات مغلقة، إذا المريض بالغ. تعتبر هذه الصورة مشخصة لتلين العظام.

يؤدي إلى نقص كلس الدم كنتيجة لتناقص امتصاص الكالسيوم معوياً وترسب فوسفات الكالسيوم ضمن الأنسجة الرخوة، بالترتيب (راجع الفصل 72). ويؤدي ذلك بدوره إلى زيادة شديدة في إفراز PTH الذي يؤدي إلى زيادة دراماتيكية في التحول العظمي وعدم التمعدين والكسور. قد يستجيب هؤلاء المرضى بشكل درامي إلى التمييز الفموي أو بالحقن لـ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . تتميز زمرة أخرى من مرضى الحثل العظمي الكلوي بمستويات خاضعة للسيطرة بشكل كافي لكل من الكالسيوم والفوسفات في المصل. بالتالي PTH، كنتيجة للتمييز الفموي الكافي للكالسيوم وروابط الفوسفات، لكنهم يظهرون حالة تلين عظمي شديد (ألم عظمي). تناقص كثافة المعدن العظمي على DXA و/أو خزعة العظم. عروق عظمية متمسكة على خزعة العظم مع ضعف تمعدن واضح باستخدام الـ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  بالتراسيكلين (الشكل 74-3) وذلك نتيجة لضعف الإنتاج الكلوي لـ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . وأيضاً يستجيب هؤلاء المرضى بشكل درامي إلى إعاضة الفيتامين د. هنالك زمرة ثالثة من مرضى الحثل العظمي الكلوي يتميزون باشتراك فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وتلين العظام (الشكل 74-5). وتنتج زمرة أخرى بوجود نقص التحول أو الداء العظمي الغير مصنع. وتستخدم هذه التعابير لوصف مرضى خاضعين للتحال والذي يظهرون عكس فرط نشاط جارات الدرق الثانوي وتلين العظام، حيث يكون هنالك فعالية منخفضة جداً أو معدومة لبانيات العظم أو القسم العظماني أو كاسرات العظم. قد تتجم الحالة عن مثبطات التحول العظمي (مثل الانسمام الداخلي بالألومنيوم في الماضي). أو عن المعالجة المفرطة بالـ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . مع كبح الـ PTH مما يؤدي إلى نقص التحول العظمي، أو قد تتجم عن أسباب غير واضحة حتى الآن. وكما هو الحال مع الآفات العظمية الأخرى، يعتبر فهم السبب أمراً جوهرياً في المعالجة الفعالة. ويكون من الأفضل الانتباه إلى المتلازمة بحيث يمكن تمييزها باكراً وعلاجها قبل حدوث الألم والكسور.



الشكل 74-5. الحثل العظمي الكلوي. تظهر هذه الصورة المجهرية لخزعة مأخوذة من مريض يخضع للتحال العديد من المظاهر المميزة للحثل العظمي الكلوي. وتتضمن دلائل على الارتشاف العظمي الشديد بكاسرات العظم (لاحظ الفجوات العديدة لكاسرات العظم على السطح العظمي. مقارنة مع السطح الأملس في الشكل 74-1 A) والكثير من مناطق التمعدين الجزئي المشوش في القسم العظماني (البرتقالي).

تتلين العظام وجود مناطق لوزر looser أو الكسور الكاذبة J Milkman. كذلك يظهر الخرع شذوذات عيانية في تمعدن المشاش وزيادة معاوضة في حجم المفاصل والعظم حول المفاصل.

عند فهم أن هذه الآفة ناجمة عن فشل في التمعدين، يمكن رؤية الفيزيولوجية الإراضية بشكل واضح. تتجم هذه الآفات عن عدم القدرة على تشكيل بلورات هيدروكسي أباتيت (فوسفات الكالسيوم) على القسم العظماني (الطور غير التمعدين من العظم، راجع الفصل 72). وقد تتجم حالة عدم القدرة هذه عن نقص فوسفات الدم (سبب شائع) أو عوز الكالسيوم (سبب نادر الحدوث)، أو عوز الفيتامين د (سبب شائع)، أو وجود سموم تتدخل في التمعدين (مثل الألومنيوم ومثبطات التمعدين قليلة التمييز في بلاسما تبولن الدم واستخدام مضادات الاختلاج عالية الجرعة طويل الأمد). أخيراً، وحيث أن أملاح الكالسيوم تكون منحلة بالحمض، لذلك، تؤدي حالات الحمض الاستقلابي المزمنة (كما يحدث في ضياع البيكربونات المزمّن المشاهد لدى مرضى ازدياد الحالبين على وصلة دقاقية) إلى حدوث تلين عظام أو خرع. وبالتالي فإن أسباب اضطرابات التمعدين هذه هي في الواقع اضطرابات الفيتامين د (سوء الامتصاص، آفة كبدية، آفات وراثية، راجع الفصل 73) وآفات نقص فوسفات الدم (الخرع ناقص الفوسفات المرتبط بالجنس، نقص الفوسفات الجسمي القاهر، تلين العظام من منشأ ورمي، راجع الفصل 73)، وحالات الحمض الاستقلابي، والحالات المرتبطة بالأدوية أو الوراثة (الخرع المعتمد على الفيتامين د من النمط 1A، ونقص الفوسفاتية، راجع الفصل 73).

يتم الشك بالتشخيص في سياق تناقص الكتلة العظمية و/أو العلامات الشعاعية المميزة المذكورة سابقاً و/أو الضعف والألم غير المفسر. بالطبع، تكون جميع هذه العلامات علامات متأخرة جداً، ويفضل عادة كشف المرض مبكراً خلال سير الآفات الموصوفة سابقاً. يتم دعم التشخيص بإظهار الانخفاض في 25-هيدروكسي فيتامين د في البلاسما، أو شكله الفعال  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ، و/أو نقص فوسفات الدم، و/أو زيادة الفوسفاتاز القلوية، والتي تحدث في سياق سريري مناسب. غالباً ما يكون بالإمكان وضع التشخيص سريرياً، لكنه يتأكد أيضاً بإجراء خزعة من عظم غير متكلس بعد استخدام تقنيات الوسم المضاعف بالتراسيكلين، والتي تستخدم لتحديد درجة قصور التمعدين. تعتمد المعالجة على السبب المستبطن. وتتضمن مركب الفيتامين د المناسب، وإعطاء الكالسيوم و/أو الفوسفات بالشكل المناسب، وإزالة تثبيط التمعدين عندما يكون مناسباً وممكناً. وتعتبر معالجة هذه الآفات أمراً ساراً ومرضياً، لأن الاستجابة غالباً ما تكون دراماتيكية، ويتحول لمرضى من حالة المرض المزمن إلى الشعور بالصحة والنشاط.

### الحثل العظمي الكلوي

يشكل الحثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy مجموعة من الآفات التي تؤدي بأشكالها المعتدلة أو الشديدة إلى ألم عظمي وكسور مرضية وعدم تمعدن، ويحدث كل ذلك في سياق الداء الكلوي النهائي المرحلة أو التحال. ويعتبر الحثل العظمي الكلوي تحت السريري حالة شائعة. وتشمل هذه المتلازمة مرضى فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الصريف (الشكل 74-1 B). وتحدث كنتيجة لضعف الإنتاج الكلوي لـ  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ . بالاشتراك مع زيادة في فوسفات الدم، الذي

## الآفات الوراثية

السيكلوسبورين) والتي تعتبر جميعها مثبطات فعالة للتشكيل العظمي وتؤدي إلى تناقص في الكتلة العظمية. وفي مرضى آخرين (مثلاً مرضى التشمع الصفراوي البدئي) قد يكون هنالك جزءاً من عوز الكالسيوم أو عوز الفيتامين د. وفي زمرة ثالثة من المرضى (مثل مرضى الداء القلبي أو الرئوي نهائي المرحلة) قد يساهم في ذلك عدم الفعالية الفيزيائية وسوء التغذية العام أيضاً. قد تجتمع في زمرة أخرى من المرضى ذوي الداء الكلوي نهائي المرحلة جميع مكونات الحثل العظمي الكلوي (المذكورة سابقاً) في إحداث الآفة. وتعتبر هذه زمرة مربكة من المرضى بشكل خاص لأنهم غالباً ما يكونون مصابين بآفة متقدمة (لكن كان بالإمكان أصلاً منع حدوثها) في المرحلة الذين يراجعون فيها خبير بآفة عظمية استقلابية، وحيث تكون المعالجة في المراحل المتأخرة غير فعالة بشكل كامل. بالإضافة إلى ذلك، قد يكونون ضمن وضعية يرفض فيها إجراء الزرع بسبب التخلخل العظمي الشديد الذي كان بالإمكان تجنبه قبلاً. ويعتقد أن هذه الآفة سوف تزداد حدوثاً مع زيادة إجراء عمليات زرع الأعضاء.

## المعالجة

يعتمد علاج جميع هذه الحالات على المرض المستبطن. يمكن علاج عوز الفيتامين د بالشكل الفعال من الفيتامين د  $1,25(\text{OH})_2\text{D}$  (الكالسيترول). أو بإعطاء الشكل الأقل كلفة من الفيتامين د فمويًا أو بالحقن العضلي. إن أفضل طريقة لتعويض الفوسفات هي عبر استخدام أملاح الفوسفات الفموية مثل Neutro-Phos (راجع الفصل 72). وتحتاج الحالات الأخرى في الجدول 1-74 إلى الانتباه للآفة المسببة.

إن النقطة العلاجية الأكثر أهمية هي أن هذه الآفات غالباً ما تنعكس بشكل جيد للمعالجة، وقد تظهر استجابات درامية ومرضية للعلاج، لكل من الطبيب والمريض. إلا أن حجر العثرة الأساسي هنا هو أن هذه التشخيص غالباً ما لا يتم أخذها بعين الاعتبار، ويتم قبول تقرير DXA بكونه إيجابياً لحالة تخلخل العظام فقط ولا يتم استقصاء بقية الحالات. وبالتالي، تهدف الرسالة السريرية الأساسية هنا إلى أنه كلما تم وضع تشخيص تخلخل عظمي لدى مريض ما، يجب إجراء مراجعة عقلية لقائمة الأسباب في الجدول 1-74 واستبعاد أو استقصاء هذه الأسباب بالشكل المناسب.

لا تعتبر الآفات الوراثية التي تسبب تناقص الكتلة العظمية شائعة. لكنها تشاهد بشكل متكرر نوعاً ما في الممارسات المختصة بالآفة الهيكلية. وربما أن عدم التصنع العظمي *ostogenesis imperfecta* هو أكثر الآفات شيوعاً ضمن هذه الزمرة غير الشائعة من الأمراض. وقد يكون خفيفاً أو شديداً، كما قد يتظاهر لدى حديثي الولادة أو لدى كبار السن وذلك حسب شدة الإصابة ونمط الطفرة الحادثة. غالباً ما تكون هذه الآفات ناجمة عن طفرات في مورثة الكولاجين I. ويكون نقص الفوسفاتية ناجماً عن طفرة في مورثة الفوسفاتاز القلوية غير النوعية للنسج. يتظاهر هؤلاء المرضى أيضاً بعدم التمدد والكسور والألم العظمي. وتكون مستويات الفوسفاتاز القلوية لديهم منخفضة جداً أو معدومة. وفي السنوات العديدة الأخيرة، تم تمييز آفة مورثية جديدة، وسميت متلازمة الورم الدبقي الكاذب بالتخلخل العظمي *osteoporosis-pseudoglioma* sy. (عمى مع تخلخل عظام شديد جسيمي قاهر). ينجم هذا المرض عن طفرات غير مفعلة في مورثة *LRP5* (البروتين 5 منخفض الكثافة المتعلق بالليوبروتين). ورغم كونه نادراً، إلا أنه يكتسب اهتماماً خاصاً لأن الطفرات المفعلة في نفس المورثة تؤدي (كما ظهر في السنة الماضية) إلى شكل جسيمي قاهر من الارتفاع الشديد في الكتلة العظمية. هنالك العديد من الآفات الوراثية الأخرى التي تؤدي إلى تناقص الكتلة العظمية، يعتبر بعضها قابلاً للعلاج وبعضها الآخر أقل استجابة.

## الآفات الارتشاحية

يتطور لدى مرضى الورم النقوي العديد أو اعتلال الغلوبولينات الدموية الكبرى *Waldenstrom* بشكل نموذجي حالة نقص تمعدن هيكلية، ويعتبر ذلك صحيحاً أيضاً بالنسبة للابيضاض واللمفومات النقوية. كما أن الآفات الأخرى التي ترافق مع ارتشاحات نقوية منتشرة بسبب آفات سليمة (أو على الأقل قليلة الخباثة) يمكن أن تؤدي إلى نقص عظمي منتشر والم عظمي وكسور. وندرج كل ذلك ضمن سياق تخلخل العظام غير المفسر. وتتضمن الأمثلة كلاً من حالات فقر الدم الانحلالي مثل التالاسيميا وداء الخلية المنجلية، والساركوما مع إصابة نقوية منتشرة، داء غوشر مع خلايا عرطلة نقوية محملة بالشحوم، وداء الكريات البدنية الخبيث *malignant mastocytosis*، والهستوساييتوز المتشتر.

## الحثل العظمي بعمليات الزرع

في كثير من الأحيان يصاب المرضى الخاضعين لعمليات زرع أعضاء بتخلخل عظمي شديد. وينجم ذلك في بعض الحالات. عن المعالجة بمثبطات المناعة (مثل الستيرويدات القشرية السكرية أو التاكروليموس أو

# تخلخل العظام

دراسة كسور تخلخل العظام، وهي دراسة وبائية تابعت 9704 من النساء بعد سن اليأس بشكل جيد حتى عمر الـ 65 سنة. وتتضمن عوامل الخطورة لكسور الورك هذه كلاً من العمر والصحة وفرط نشاط الدرق السابق والاستعمال الحديث للبنزوديازيبينات طويلة الأمد. وتناقص عمق البصيرة وتسرع القلب وكسر سابق وتناقص الكثافة المعدنية العظمية. وقد أشارت التحريات إلى أنه كلما ازدادت عوامل الخطورة لدى امرأة، كلما زاد احتمال حدوث الكسر.

## ذروة الكتلة العظمية والخسارة العظمية

يتم تحديد ذروة الكتلة العظمية peak bone mass بشكل أساسي بعوامل وراثية. ويمتلك الرجال كتلة عظمية أكبر من النساء، كما أن الأمريكيين الأفارقة والأسبان يمتلكون كتلة عظمية أكبر من البيض (الشكل 75-2). وهناك العديد من المورثات التي يعتقد أنها تتعلق بالكتلة العظمية، مثل نظائر مستقبل الفيتامين د ومورثات مستقبل الأستروجين ومورثة 'الكتلة العظمية العالية'، لكن الدراسات عليها ما تزال مستمرة. وتوجد عوامل أخرى تساهم في تطوير ذروة الكتلة العظمية مثل استخدام الستيروئيدات المنسلية ووقت حدوث البلوغ والوارد من الكالسيوم والرياضة وهرمون النمو.

تعتبر أسباب الخسارة العظمية عند البالغين متعددة العوامل. ويساهم عوز الأستروجين خلال سن اليأس بشكل كبير في الخسارة العظمية عند النساء، حيث يمكن أن تفقد حوالي 1-5% من كتلة العظم بالسنة خلال السنوات القليلة الأولى التالية لسن اليأس. وتستمر النسبة بفقدان الكتلة العظمية خلال بقية حياتهم، مع حدوث تسارع آخر للخسارة العظمية بعد عمر الـ 75 سنة. وما تزال آلية حدوث هذا التسارع في العمر المتقدم غير واضحة. يؤثر عوز الأستروجين على مجموعة من السيوكينات الموضعية، الأمر الذي يؤثر في الفعالية الكاسرة للعظم والبانية للعظم بالإضافة إلى التحول العظمي. وعند البالغ، يتأثر التكامل الهيكلي أيضاً بالوارد من الكالسيوم والفيتامين د والفعالية الفيزيائية ووزن الجسم. أخيراً، هنالك العديد من الأسباب المؤدية للخسارة العظمية الثانوية. فالأدوية التي تسبب خسارة عظمية شائعة هي زيادة الهرمون الدرقي والستيروئيدات القشرية السكرية ومضادات الاختلاج والهيبارين ومشابهات الهرمون المحرر لموجهات القند. كما أن الآفات الغدية الصماوية المؤدية إلى القصور المنسلي الأنثوي أو الذكري تؤدي أيضاً إلى خسارة عظمية. كذلك يؤدي فرط نشاط جارات الدرق وفرط نشاط الدرق وفرط كورتيزول الدم إلى إحداث خسارة عظمية بشكل شائع. بالإضافة إلى عوز الفيتامين د. ويمكن أن تساهم المشاكل الهضمية في إنقاص امتصاص الكالسيوم والفيتامين د (الجدول 75-1).

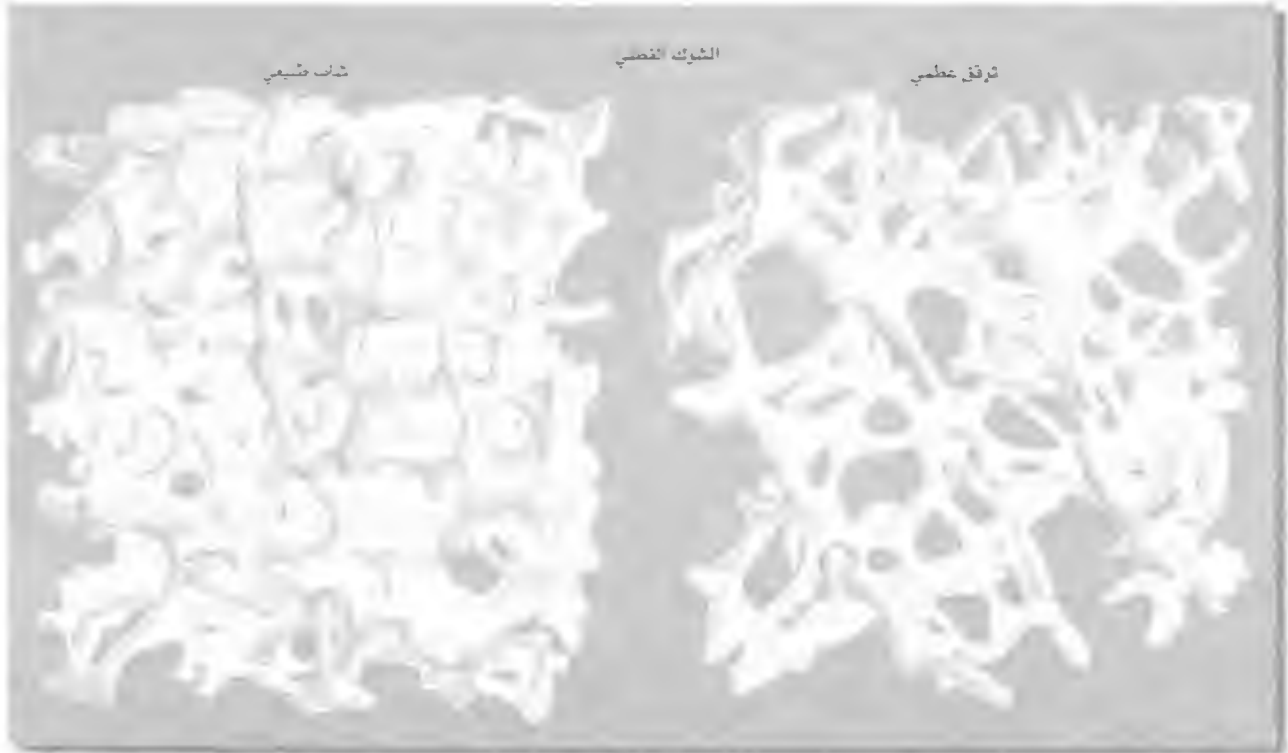
يعتبر تخلخل العظام osteoporosis المرض الأكثر شيوعاً في العظام واستقلاب المعادن. ويصيب حوالي 40% من النساء بعد عمر الخمسين. ويقام المراكز القومية لهيئة تخلخل العظام بتعريف هذا المرض بأنه آفة عكاسة تتميز بضعف القوة العظمية وتؤهب المريض لزيادة خطورة حدوث الكسور. إن القوة العظمية تمكس التناغم بين مكونين اثنين هما كثافة العظم ونوعية العظم. وتكمس كثافة العظم الكتلة العظمية العظمى لدى بالغ ومقدار الضياع العظمي في الطفولة. أما نوعية العظم فتتحدد أسلوب بناء العظم وهندسته وتحوله وتمعدنه وتراكم الأذية (كسور مجهرية) (الشكل 75-1).

## الوبائيات

تحدث في الولايات المتحدة حوالي 1.5 مليون حالة كسر تالي لتخلخل العظام سنوياً، وتتضمن 700000 كسر فقرات، و250000 كسر كبيرة، و250000 كسر ورك، و300000 كسر أخرى. وتمتلك كسور الفخذ أكثر النتائج أهمية وخطورة، مع معدل وفيات يصل إلى أكثر من 20% ضمن السنة الأولى. وأكثر من 50% من مرضى كسور الورك لن يستطيعوا العودة إلى حالتهم السابقة في التنقل والمشي. كما أن أكثر من 10% منهم سوف يتم وضعهم في مراكز العناية طويلة الأمد. تحدث ثلاث أرباع كسور الفخذ لدى النساء. وبعد عمر الخمسين. يكون احتمال حدوث كسر ورك خلال الحياة حوالي 17% لدى النساء البيض مقارنة مع 6% لدى الرجال البيض. وعند تمييزها بمقياس الكثافة المعدنية للعظم، يصاب حوالي 13-17 مليون من النساء بانخفاض الكتلة العظمية في الورك، كما يصاب 4-6 ملايين من النساء بعد سن اليأس بآفة تخلخل العظام. ورغم أن الإراضية تكون أقل مع كسور الفقرات، إلا أن نسبة الوفيات تزداد بسبب خطورة حدوث آفة قلبية وعائية وتنفسية مرافقة للعدد المتزايد من كسور الفقرات. إن ثلث الكسور الفقرية المشخصة شعاعياً فقط يتلقى الاهتمام الطبي.

## عوامل الخطورة

لقد تم تحديد عوامل الخطورة لتخلخل العظام سابقاً من قبل جمعية تخلخل العظام الوطنية NOF، وتتضمن عوامل غير قابلة للتعديل مثل قصة سابقة لكسر أثناء المراهقة، قصة كسر عند قريب من الدرجة الأولى، عرق مسيب، العمر المتقدم، الجنس الأنثوي، العته، سوء الصحة أو الهشاشة. أما العوامل القابلة للتعديل بشكل فعال فتشمل التدخين ونقص وزن الجسم وعوز الأستروجين ونقص الوارد الكلسي والكحولية ونقص البصر والسقوطات المتكررة وضعف الفعالية الفيزيائية، وسوء الصحة. كما قد تم تمييز عوامل خطورة نوعية لكسور الورك من قبل



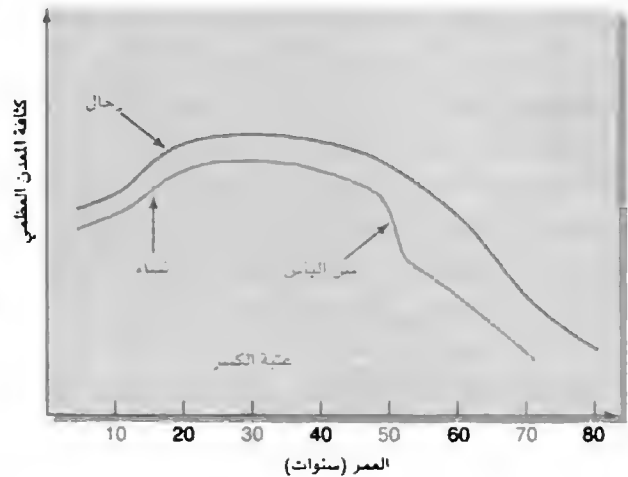
الشكل 75-1. مجسم ثلاثي الأبعاد بالتصوير الطبقي المحوسب المجعري لعينة من فقرة قطنية لدى أنثى بالغة شابة طبيعية ولدى أنثى مصابة بتخلخل العظام بعد سن اليأس. لدى الأنثى المصابة بتخلخل العظام، لا تنخفض الكتلة العظمية فقط، بل أيضاً يكون هنالك تراجعاً بنائياً مجعرياً للبنية العظمية. وحيث أن البنية الشبيهة بالمصيات في الحالة الطبيعية تكون متساوية الانكسار، تظهر البنية في حالة تخلخل العظام فقداناً مميزاً للدعامات الأفقية مع فقدان متزامن لاتصال الحويجزات. تؤدي هذه التبدلات إلى تناقص في القوة العظمية أكثر مما يتوقع بتناقص الكثافة المعدنية العظمية.

### التظاهرات السريرية

بعكس العديد من الآفات المزمنة الأخرى التي تتميز بتعدد الأعراض والعلامات، يعتبر تخلخل العظام آفة تكون صامتة حتى يبدأ حدوث الكسور. وحيث أن 90% من كسور الورك تحدث بعد سقوط، يكون حوالي ثلثي كسور الفقرات صامتاً ويحدث مع حد أدنى من الشدة مثل الرفق أو العتاس أو الانشاء. وقد يؤدي كسر فقري حاد إلى حدوث ألم ظهري مميز، والذي يتناقص تدريجياً خلال عدة أسابيع مع مسكنات الألم والمعالجة الفيزيائية. وقد يتظاهر مرضى تخلخل العظام الفقري الشديد بتناقص الطول، أو الحذب kyphosis أو قسط lordosis رقبتي شديد (تعرف باسم حدبة الأرملة dowager hump).

### التشخيص

يتم تشخيص تخلخل العظام بعد حالة كسر سريري حاد، أو أثناء تقييم الكثافة المعدنية العظمية. وقد لا تكون الدلائل الشعاعية على تناقص الكتلة العظمية واضحة قبل فقدان ما يقارب 30% من الكتلة العظمية. بالإضافة إلى ذلك، كثيراً ما يحدث خطأ في قراءة الصور الشعاعية بشكل غير مناسب كنتيجة لزيادة أو تناقص اختراقية الفيلم. لذلك، تعتبر الصور الشعاعية مشعراً سيئاً لتخلخل العظام، وغالباً ما يتم



الشكل 75-2. منحنى الكثافة المعدنية العظمية القشرية مع العمر عند الرجال والنساء. تملك النساء ذروة أخفض للكثافة العظمية القشرية مقارنة مع الرجال. كما تمر النساء بفترة من الخسارة العظمية السريعة خلال سن اليأس. وبالتالي تصل إلى عتبة حدوث الكسور (مستوى الكثافة العظمية تبدأ عنده خطورة حدوث كسور لتخلخل العظام بالازدياد) بعمر أبكر من الرجال.



الشكل 75-3. صورة جانبية للشوك يظهر كسراً انضغاطياً اسفنياً أمامياً في فتحة صدرية.

| الجدول 75-2. تصنيف منظمة الصحة العالمية لتخلص العظام |  |
|--|--|
| التصنيف  | معايير الكثافة المعدنية العظمية  |
| طبيعي  | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب أعلى من 1.0SD                                     |
| قلة العظم (تناقص الكتلة العظمية)                     | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب بين 1.0SD و 2.5SD                                 |
| تخلص العظام  | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب أقل من 2.5SD                                      |
| تخلص العظام الشديد                                   | القيمة الوسطية القمية لدى بالغ شاب أقل من 2.5SD مع وجود واحد أو أكثر من الكسور الهشة |

SD = الانحراف القياسي

وقلة العظم (ostopenia) (تناقص الكتلة العظمية) يعتمد على معلومات مستخلصة من إناث بيض بسن اليأس (الجدول 75-2). وقد تم تعريف تخلص العظام بأنه كثافة معدنية عظمية أقل أو تساوي 2.5 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية لدى بالغ شاب. في حين تم تعريف قلة العظم بأنه قياس للكثافة العظمية بين 1-2.5 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية لدى بالغ. كما تم تعريف الكثافة المعدنية العظمية الطبيعية بأنها قياسات أعلى من 1 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية لدى بالغ. يعتبر مقياس الامتصاص بالأشعة السينية ثنائي الطاقة DXA المرحلة الذهبية في تقييم الكثافة المعدنية العظمية. والذي يقدم الحد الأفضل من الدقة والصحة. يتم إجراء القياسات للورك والشوك، وفي حوالي 30% من

#### الجدول 75-1. الأسباب الثانوية لنقص الكتلة العظمية

|  |
|--|
| أفات شديدة صماوية  |
| القصور المنسلي الأنثوي   |
| فرط برولاكتين الدم   |
| سن اليأس تحت المهادي (الوطائي)   |
| القمة العصبي   |
| القصور المبيض البدني وقبيل النصح   |
| القصور المنسلي الذكري  |
| القصور المنسلي البدني (مثلاً متلازمة كلاينفلتر)  |
| القصور المنسلي الثانوي (مثلاً القصور المنسلي منخفض موجهات القند المجهول السبب، المعالجة الكابحة للأندروجين في سرطان المثة) |
| فرط نشاط الدرق   |
| فرط نشاط جارات الدرق   |
| فرط كورتيزول الدم  |
| عوز الفيتامين د  |
| أفات معدنية معوية  |
| قطع المعدة تحت التام   |
| متلازمات سوء الامتصاص  |
| انبرقان الانسدادي المزمن   |
| التشمع الصفراوي البدني وحالات التشمع الأخرى.   |
| أفات نقي العظام  |
| الورم النقوي العديد  |
| اللمفوما   |
| الابيضاض   |
| فاقات الدم الانحلالية  |
| داء الخلايا البدينة الجهازية   |
| السرطان المنتشرة   |
| أفات النسيج الضام  |
| عدم التصنع العظمي  |
| متلازمة أهرل - دانلوس  |
| متلازمة مارفان   |
| بيلة الهوموسيستين  |
| الأدوية  |
| الكحول   |
| الهيبارين  |
| الستيرويدات القشرية السكرية  |
| زيادة الهرمون الدريقي  |
| مضادات الاختلاج  |
| مشابها الهرمون المحرر لوجهات القند   |
| السيكلوسبورين  |
| المعالجة الكيماوية   |
| أسباب متفرقة   |
| عدم التحريك  |
| التهاب المفاصل الرثوي.   |

وضع التشخيص بالاعتماد على أساس قياس الكثافة المعدنية العظمية (الشكل 75-3).

#### الكثافة المعدنية العظمية

يمكن تقييم الكثافة المعدنية العظمية عبر العديد من التقنيات. في عام 194، وضعت منظمة الصحة العالمية جهاز تصنيف لتخلص العظام

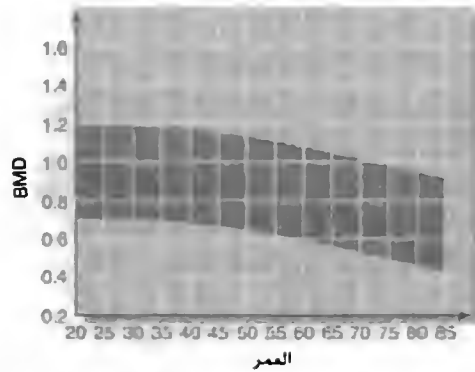
من المعلومات الطبيعية حول الـ QCT للورك، وتكون الدقة بالنسبة للفقرات أقل مما هي عليه مع الـ DXA. وأخيراً، يمكن استخدام قياس الامتصاص أحادي الفوتون لمقدم الساعد والقياسات المحيطية (مثل DXA للإصبع والأمواج فوق الصوتية للعقب) في تقييم الكتلة العظمية.

الحالات يكون هنالك خلاف بين هذه القياسات (الشكل 75-4)، لذلك يتم إجراء التصنيف اعتماداً على القيمة الأخفض. يمكن أيضاً قياس الكثافة المعدنية العظمية عبر التصوير الطبقي المحوسب الكمي quantitative computed tomography (QCT) للورك أو الشوك، إلا أنه يوجد القليل



k = 1.145, d0 = 53.2  
93 x 97

الكلبي



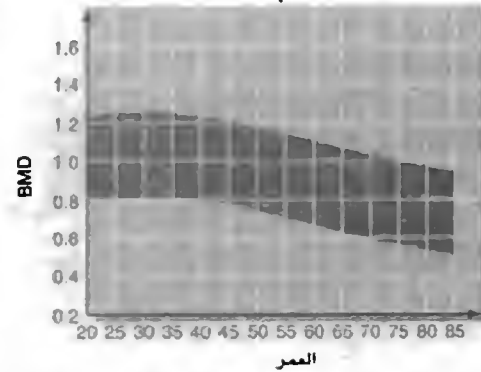
| Region | Area (cm²) | BMC (g) | BMD (g/cm³) | T-Score (%) | PR (%) | Z-Score (%) | AM (%) |
|--------|------------|---------|-------------|-------------|--------|-------------|--------|
| Neck   | 4.68       | 1.89    | 0.404       | -4.0        | 48     | -1.6        | 69     |
| Troch  | 10.63      | 4.13    | 0.388       | -3.1        | 55     | -1.3        | 75     |
| Inter  | 16.59      | 9.90    | 0.597       | -3.2        | 54     | -1.3        | 74     |
| Total  | 31.89      | 15.91   | 0.499       | -3.6        | 53     | -1.5        | 74     |
| Ward's | 1.19       | 0.32    | 0.268       | -4.0        | 37     | -0.9        | 72     |

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.006, TH = 5.163  
WHO Classification: Osteoporosis  
Fracture Risk: High



k = 1.135, d0 = 48.6  
116 x 137

الكلبي



| Region | Area (cm²) | BMC (g) | BMD (g/cm³) | T-Score (%) | PR (%) | Z-Score (%) | AM (%) |
|--------|------------|---------|-------------|-------------|--------|-------------|--------|
| L1     | 12.52      | 8.04    | 0.642       | -2.6        | 69     | -2.0        | 74     |
| L2     | 13.41      | 8.74    | 0.726       | -2.7        | 71     | -2.1        | 76     |
| L3     | 16.21      | 11.96   | 0.738       | -3.1        | 68     | -2.5        | 73     |
| L4     | 17.42      | 13.94   | 0.800       | -2.9        | 72     | -2.2        | 77     |
| Total  | 59.56      | 43.68   | 0.733       | -2.9        | 70     | -2.2        | 75     |

Total BMD CV 1.0%, ACF = 1.028, BCF = 1.006, TH = 5.648  
WHO Classification: Osteoporosis  
Fracture Risk: High

الشكل 75-4، الأيسر: هذا المريض يملك كثافة معدنية عظمية للشوك القطني (ق1-ق4) (BMD) تساوي 0.733 غ/سم³ (الدائرة البيضاء مع صليب) بقياسها بمقياس الامتصاص ثنائي الطاقة بالأشعة السينية ودرجة t-test تبلغ -2.9. ويظهر مخطط المعلومات الملحق مستويات BMD الوسطية لنفس الجنس والعمر +2 انحراف قياسي (SDs) (منطقة مظلة) مشتقة من معلومات كمية من المصدر. تشير درجة t-test إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. في حين تشير القيمة Z إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس والعمر لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. وتشير النسبة المئوية للوسيط إلى BMD للمريض كنسبة مئوية إلى BMD الوسطي بالذروة لدى بالغ شاب أو مستوى BMD من نفس العمر. الأيمن: هذا المريض يملك كثافة معدنية عظمية للورك (BMD) تساوي 0.499 غ/سم³ (الدائرة البيضاء مع صليب) بقياسها بمقياس الامتصاص ثنائي الطاقة بالأشعة السينية وكانت درجة t-test لعنق الفخذ تبلغ -4.0، ودرجة t-test لكامل الورك تبلغ -3.6. ويظهر مخطط المعلومات الملحق مستويات BMD الوسطية لنفس الجنس والعمر +2 انحراف قياسي (SDs) (منطقة مظلة) مشتقة من فحص مسح التغذية والصحة الوطني الثالث. تشير درجة t-test إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. في حين تشير القيمة Z إلى المال في SD بين BMD للمريض والـ BMD المتوقع بنفس الجنس والعمر لدى بالغ بذروة الكتلة العظمية. وتشير النسبة المئوية للوسيط إلى BMD للمريض كنسبة مئوية إلى BMD الوسطي بالذروة لدى بالغ شاب أو مستوى BMD من نفس العمر.

الجدول 75-3. تقنيات قياس الكتلة العظمية

| مواضع القياس  | الإحكام (%) | الدقة (%) | وقت الفحص | جرعة الإشعاع في مدخل التعرض (mrem) |
|---|-------------|-----------|-----------|------------------------------------|
| التصوير الطيفي المحوسب الكمي<br>الشوك القطني<br>كامل الورك<br>كامل الكعبرة  | 10-2        | 20-5      | 15-10 د   | 2000-100                           |
| قياس الامتصاص أحادي الفوتون<br>القسم الداني من الكعبرة<br>القسم القاصي من الكعبرة<br>عظم العقب  | 3-1         | 6-4       | 5-3 د     | 20-10                              |
| قياس الامتصاص ثنائي الفوتون<br>الشوك القطني الأمامي الخلفي<br>الشوك القطني الجانبي<br>القسم الداني من الفخذ<br>كامل الجسم                 | 6-2         | 10-4      | 40-20 د   | 15-10                              |
| قياس الامتصاص ثنائي الفوتون بالأشعة السينية<br>الشوك القطني الأمامي الخلفي<br>الشوك القطني الجانبي<br>القسم الداني من الفخذ<br>كامل الجسم | 3-1         | 15-3      | 5-2 د     | 35-1                               |
| الأمواج فوق الصوتية للعقب   | 1.4         | 3         | 10 ثا     | لا يوجد                            |

الجدول 75-4. توصيات جمعية تخلص العظام الوطنية NOF في اختبار

#### الكثافة المعدنية العظمية

1. كل النسوة بعد سن اليأس اللواتي هن تحت عمر الـ 65 سنة ويملكون واحد أو أكثر من عوامل الخطورة الإضافية لتخلص العظام (إضافة لسن اليأس).
2. كل النسوة بعمر 65 سنة أو أكبر بغض النظر عن عوامل خطورة إضافية.
3. النسوة بسن اليأس اللواتي يراجعن بقصة كسور (لتأكيد التشخيص وتقييم شدة المرض).
4. النسوة اللواتي سوف يتلقين معالجة لتخلص العظام، إذا كان اختبار الكثافة العظمية المعدنية سوف يسهل اتخاذ القرار.
5. النسوة اللواتي يتلقون معالجة معينة للهرمون لفترة طويلة.

العظم وتخلص العظام عند النسوة والرجال من أعراق أخرى. إلا أن هذه المعلومات تقتصر إلى دعم اختصارات درجة t-test التي تكون مشابهة لتلك الموجودة لدى النسوة البيض بعد سن اليأس. توصي الـ NOE بمعالجة المرضى الذين يملكون كثافة معدنية عظمية تبلغ على الأقل 1.5 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية مع عامل خطورة لحدوث الكسر. كما تصح أيضاً بمعالجة جميع المرضى الذين يملكون قياسات للكثافة المعدنية العظمية تبلغ على الأقل 2 من الانحراف القياسي تحت ذروة الكتلة العظمية.

بشكل عام، تقوم قياسات الكتلة العظمية بواسطة DXA بفحص الشوك والورك. لكن، عند مرضى فرط نشاط جارات الدرق، والذين يشاهد لديهم بشكل شائع فقدان للعظم القشري، يجب أيضاً تقييم الـ

يمكن أن يتغير التصنيف بشكل مميز حسب الموضع الهيكلي والجهاز المستخدم للتقييم. على سبيل المثال، يمكن تشخيص تخلص العظام عند امرأة بعمر الستين عند تقييم الشوك الجانبي، لكن ليس قبل عمر الـ 100 سنة عند استخدام الأمواج فوق الصوتية للعقب. وحيث أن جميع هذه القياسات تملك دقة تبلغ 1-3٪، إلا أن الإحكام يكون أفضل بالـ DXA لمقدم الساعد أو الشوك (حوالي 1٪).

ينصح عادة بإجراء مراقبة للكثافة المعدنية العظمية كل سنتين تقريباً، وذلك حسب الموضع الذي يتم تقييمه ونمط المعالجة الموصوفة. على سبيل المثال، يعتبر العظم الحويجزي أكثر فعالية استقلابية، وبالتالي يعتبر أكثر قدرة على إظهار التحسن عند استخدام العوامل ذات التأثير المضاد للارتشاف الأقوى. وتكون التبدلات في الكتلة العظمية نتيجة للمعالجة المضادة للارتشاف الفعالة أكثر سيطرة في الشوك. ومن الشائع جداً عدم مشاهدة أي تبدلات في الكثافة المعدنية العظمية لمقدم الساعد مع الوقت، رغم المعالجة المحكمة. وحيث أن العقب يتمتع بنسبة أعلى من العظم الحويجزي، لذلك يكون الإحكام ضعيفاً ويجب عدم إجراء المراقبة في هذا الموضع.

تصح NOF بالحصول على الكثافة المعدنية العظمية لدى جميع النسوة فوق عمر الـ 65 سنة، وكذلك النسوة بعد سن اليأس الأصغر من عمر 65 سنة والذين يملكون أحد عوامل الخطورة، وكذلك النسوة اللواتي سوف يتلقين المعالجة الهرمونية المعبضة (HRT)، وأيضاً النسوة الذين تلقوا هذه المعالجة لفترة طويلة، والنسوة المصابات بكسر سابق (الجدول 75-4). وما تزال التوصيات حول قياس الكتلة العظمية عند الرجال غير متوافرة حديثاً، لكن يمكن للدراسات الحديثة التي تفحص عوامل الخطورة أن تساهم في التوصيات المستقبلية. وحديثاً، تتوافر قاعدة معلومات للنساء والرجال الأمريكيين البيض والأفارقة والأسبان. وتستخدم تقييمات مشابهة لدرجة t-test في حالات قلة



وتحافظ على الاستقامة الهيكلية. وعند مرضى الكسور الفقرية الحديثة، تكون المعالجة الفيزيائية هامة في تحسين الوضعية وزيادة القوة في عضلات الظهر.

وحيث أن 90٪ من كسور الورك مع عدد مهم من كسور الفقرات تحدث خلال السقوط، لذلك يجب اتباع وسائل الوقاية من السقوط لدى المرض المسنين ذو البنية الهشة. وتتضمن وسائل الحماية من السقوط في البيت كلاً من وضع قضبان الاستناد في الحمام وحواجز الأيدي على السلالم، وتجنب الحبال والسجاد المتدلية، وتأمين الإضاءة الجيدة بجانب السرير، ووضع المواد في المطبخ بشكل يسهل الوصول إليه. هنالك وسائل أخرى للوقاية من السقوط تشمل الإقلال من الأدوية التي تسبب الدوخة أو هبوط التوتر الانتصابي (إن أمكن) وتقييم الحاجة إلى الأجهزة المساعدة (العصا، الأداة المساعدة على المشي walker)، مع التأكيد على ارتداء لباس القدم المناسب وتأمين الرؤية الجيدة. بالإضافة إلى ذلك، تظهر العديد من الدراسات الحديثة أن حاميات الورك تنقص بشكل واضح من كسور الورك لدى المرضى الخاضعين للتمريض في المنزل. لكن ما يزال هنالك مطاوعة قليلة لهذه المنتجات.

## المعالجة

### المعالجة المعبضة للهرمون

إن آلية عمل المعالجة المعبضة هرمونياً أو الأستروجين هي آلية متعددة العوامل: حيث يتداخل الأستروجين مع العديد من السيوتوكينات المؤسمة، والتي تؤثر بدورها على فعالية بانيات الليف وكاسرات الليف. كما يؤدي الأستروجين إلى زيادة امتصاص الكالسيوم ويبطئ تأثير هرمون جارات الدرق المؤدي إلى فرط كلس الدم. وتشير الدراسات إلى أن الأستروجين يؤدي، لوحده أو مع البروجسترون (ميدروكسي بروجسترون أو بروجسترون مؤين مجهري) بشكل مستمر أو متقطع، إلى تحسين الكتلة العظمية عند النسوة بعد سن اليأس. وحديثاً، هنالك عدة دراسات تظهر أن إعطاء 0.625 ملغ من البروجسترون المقترن (أو ما يعادله) يؤمن الحد الأعظمي من الزيادة في الكثافة العظمية، كما أن الجرعات الأقل مثل 0.45-0.3 ملغ يومياً تؤمن أيضاً بعض التحسن في الكتلة العظمية. وقد أشارت استقصاءات مبادرة مركز صحة النساء (دراسة متعددة المراكز عشوائية كبيرة جيدة التحكم حول HRT) إلى تناقص 36٪ في نسبة حدوث كسور الورك والفقرات بعد 5.2 سنة. وبالإضافة إلى التحسين في الكتلة العظمية، تتضمن الفوائد الأخرى كلاً من تحسين النمط الشحمي، وإنقاص نسبة سرطان الكولون وأعراض سن اليأس. لكن هنالك أيضاً عوامل خطورة فعالة يجب أخذها بعين الاعتبار عند اعتماد المعالجة HRT. وتشمل زيادة خطورة حدوث الحوادث القلبية الوعائية. وسرطان الثدي والخثار الوريدي العميق والصمة الرئوية ومشاكل المראה.

### الأدوية المعدلة انتقائياً لمستقبل الأستروجين

تظهر هذه الأدوية المعدلة انتقائياً لمستقبل الأستروجين (SERMs) بعض التأثيرات المشابهة للأستروجين والمعاكسة للأستروجين أيضاً. وقد تم قبول Raloxifene (وهو SERM) حديثاً في الوقاية من تداخل العظام ومعالجته. وقد أظهرت دراسة النتائج المتعددة لتقييم الراكسيفين (MORE) أن الكتلة العظمية تزداد بنسبة 4٪ في الشوك و2.5٪ في عنق الفخذ خلال 3 سنوات. ويتوافق ذلك مع تناقص حوالي 50٪ في كسور الفقرات. لا توجد تبدلات في كسور الورك وغير كسور الفقرات (الجدول 5-75). وتترافق المعالجة أيضاً مع تحسن حالة

DXA لمقدم المساعد. ومن الشائع أن نجد لدى المرضى المسنين المصابين بتخلخل العظام قياسات للكثافة المعدنية العظمية مرتفعة بشكل كاذب في الشوك كنتيجة للتكلسات غير النموذجية الناجمة عن داء التكلس المفصلي أو التصلب أو التكلسات الأبهرية. ورغم أن قياسات الكثافة المعدنية العظمية الجانبية تقل من هذا التشويش، لكنها تعتبر صعبة الإجراء بسبب تراكم الأضلاع على الفقرة القطنية الثانية وتراكم الحوض على الفقرة القطنية الرابعة. ويمكن أن تحدث التكلسات فقط إذا كان هنالك فقرتين أو أكثر يمكن تحليلهما بسبب وجود معدل أعلى للخطأ عند تقييم فقرة واحدة. وينصح بالـ QCT بشكل أقل غالباً بسبب زيادة تعريضه للإشعاع وكلفته المرتفعة.

## الوقاية

هنالك إجراءات وقائية عامة تطبق لدى جميع المرضى وتتضمن تعويض الكالسيوم والفيتامين د، والرياضة وتقنيات الحماية من السقوط. وقد تمت مراجعة المقدار المنصوح به من الكالسيوم يومياً من قبل الأكاديمية الوطنية للعلوم وتم رفعه إلى 1200 ملغ بالنسبة للنسوة بعد سن اليأس. ويمكن تحقيق هذه الزيادة من الكالسيوم عبر الوارد الطعمي أو المعبضات. ويجب أن تكون المعبضات بشكل عام مؤلفة من كربونات الكالسيوم الصرفة أو سترات الكالسيوم الصرفة، وتؤخذ على جرعات مقسمة تبلغ حوالي 500-600 ملغ مرتين يومياً. ويجب أن يتم أخذ كربونات الكالسيوم مع الوجبات لتحقيق الامتصاص الأفضل، في حين أن سترات الكالسيوم يمكن أن تؤخذ مع أو بدون الطعام. وتتوافر معبضات الكالسيوم حالياً بشكل أقراص وبشكل سائل أو حبوب قابلة للمضغ. ويتم حالياً دعم العديد من الأطعمة بالكالسيوم مثل عصير الفواكه.

يعتبر الفيتامين د هاماً جداً في امتصاص الكالسيوم والتمعدن العظمي. ويأتي الفيتامين د من أحد مصدرين: الغذاء والتركيب الضوئي photosynthesis. وحيث أن المصادر الغذائية للفيتامين د تعتبر محدودة (الحليب المدعوم) وغالباً ما يتم نصح المرضى بتجنب التعرض لأشعة الشمس خوفاً من حدوث سرطان الجلد والتجعدات، لذلك تظهر العديد من الدراسات حالياً وجود عوز وعدم كفاية الفيتامين د عند المسنين. بالإضافة إلى ذلك، تتخفف لدى المرضى المسنين القدرة على تركيب الفيتامين د في الجلد. ويمكن أن تؤدي المستويات المنخفضة للفيتامين د إلى حدوث فرط نشاط جارات درق ثانوي.

لقد أظهرت الدراسات أن إعطاء الفيتامين د بجرعات 400-800 وحدة دولية /يوم يمكن أن يؤدي إلى إعادة مستويات الفيتامين د في المصل إلى الحالة الطبيعية. ويمكن أخذ الفيتامين د ضمن مستحضرات متعددة الفيتامين، أو ضمن معبضات الكالسيوم، أو بشكله الصرف النقي. تحتوي معظم المستحضرات متعددة الفيتامين على 400 وحدة دولية من الفيتامين د. وتبلغ الجرعة المنصوح بها حديثاً من الفيتامين د مقدار 400 وحدة دولية /يوم لدى معظم البالغين و600-800 وحدة دولية /يوم لدى البالغين المسنين. يمكن أن يتم إعطاء المرضى المسنين المصابين بحالة عوز شديد للفيتامين د جرعة تبلغ 50000 وحدة دولية مرة أسبوعياً لفترة 3 شهور من أجل إعادة مستويات الفيتامين د إلى الحد الطبيعي. ونادراً ما يكون هنالك حاجة لإعطاء الشكل المفل من الفيتامين د ويجب عدم إعطائه بشكل منتظم في حالات تخلخل العظام بعد سن اليأس.

تعتبر رياضة رفع الأثقال هامة في الحفاظ على الاستقامة الهيكلية. وما تزال النتائج مثيرة للجدل حول الدراسات المجراة على أنماط مختلفة من الرياضة وأمد هذه الأنماط لدى الرجال والنسوة بعد سن اليأس. وبشكل عام، تقترح أنماط رياضة رفع الأثقال أو رياضة التدريب على المقاومة وقد تبين أنها تحسن الكتلة العظمية

الجدول 75-5: العلاجات المقبولة من قبل FDA في الوقاية من تخلص العظام ومعالجتها

| التهاميل                   | الوقاية | المعالجة | الجرعة  | إنقاص كسور الفقرات | إنقاص كسور الورك |
|----------------------------|---------|----------|---|--------------------|------------------|
| HRT                        | نعم     | التدبير  | 0.625 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً من الأستروجين المقترن أو ما يعادله (0.45-0.3 ملغ متوفر أيضاً) | لا                 | نعم              |
| الرالوكسيفين               | نعم     | نعم      | 60 ملغ فموياً ثلاث مرات يومياً  | نعم                | لا               |
| الأنديرونات                | نعم     | نعم      | الوقاية: 5 ملغ يومياً، 35 ملغ أسبوعياً<br>العلاج: 10 ملغ يومياً، 70 ملغ أسبوعياً                | نعم                | نعم              |
| الريسندرونات               | نعم     | نعم      | الوقاية والعلاج: 5 ملغ يومياً، 35 ملغ أسبوعياً  | نعم                | نعم              |
| الترتي باراتيد [PTI(1-34)] | لا      | نعم      | 20 ملغ تحت الجلد يومياً   | نعم                | لا               |
| الكالسييتونين              | لا      | نعم      | 200 وحدة دولية يومياً عبر الفم  | نعم                | لا               |

FDA = منظمة الغذاء والدواء، HRT = معالجة اميغضة هرمونياً

الساعد (لاحظ الجدول 75-5). يتم وصف الأنديرونات بجرعة 5 ملغ مرة يومياً أو 35 ملغ مرة أسبوعياً في الوقاية من تخلص العظام وبجرعة 10 ملغ مرة يومياً أو 70 ملغ مرة أسبوعياً في معالجة تخلص العظام. ويمكن استخدام الأنديرونات لدى الرجال ولدى مرضى تخلص العظام المحدث بالستيروئيدات القشرية السكرية. لقد أثبت الريسندرونات أيضاً فعالية في الوقاية من تخلص العظام ومعالجتها بجرعة تبلغ 5 ملغ/يوم أو 35 ملغ/أسبوع. وقد أظهرت الدراسات عالية الوحدة متعددة المراكز تحسناً في الكتلة العظمية يقارب 6-7% في الشوك و3% في الورك خلال 3 سنوات. بالإضافة إلى ذلك، هنالك تناقص حوالي 50% في نسبة حدوث كسور الفقرات و40% في نسبة حدوث كسور الفخذ (الجدول 75-5). كما تم قبول الريسندرونات لدى مرضى تخلص العظام المحدث بالستيروئيدات القشرية السكرية.

### الكالسييتونين

يتألف الكالسييتونين من ببتيد ذو 32 حمض أميني، ويتم إنتاجه من قبل الخلايا جانب الجريبة في الغدة الدرقية. وقد تم قبوله حديثاً بجرعة تحت الجلد، لكنه نادراً ما يستخدم بسبب تأثيراته الجانبية الفعالة وغلاته. لقد تم قبوله أيضاً من قبل منظمة الغذاء والدواء (FDA) في معالجة تخلص العظام بعد سن اليأس عبر الطريق الأنفي بجرعة تبلغ 200 وحدة دولية /يوم، بحيث تعطي بالمنخرين بشكل متتابع. ولم تظهر دراسة PROOF (وهي دراسة كبيرة متعددة المراكز) أية تبدلات مميزة في الكثافة المعدنية العظمية خلال 3 سنوات من المعالجة، لكن هذه الجرعة (200 وحدة دولية / يوم) توافقت مع تناقص 50% في نسب حدوث كسور الفقرات (الجدول 75-5). ولم تكن هنالك أية تأثيرات على كسور الورك وغير كسور الفقرات.

الشحوم (كما يبدو في إنقاص مستوى الكوليسترول الكلي والكوليسترول ذو الليبو بروتين منخفض الكثافة). ولا تحدث تغييرات في الشحوم الثلاثية، بالإضافة إلى ذلك، تشير التقارير الباكرة إلى تناقص 30% في نسبة حدوث سرطان الثدي. لا يترافق الرالوكسيفين مع فرط تسج بطانة الرحم، لذلك لا يحدث لدى المريضات نزف أو ضائعات. وكذلك، لا يحدث لديهن تورم أو مضض في الثدي. وتمتلك المريضات نفس المقدار الصغير من خطورة حدوث الخثار الوريدي العميق أو الصمة الرئوية الملاحظ لدى المعالجة الميغضة هرمونياً، لا يؤدي الرالوكسيفين إلى غياب أعراض سن اليأس، مثل التوهجات الحارة. ويمكن إعطاء الرالوكسيفين مع أو بدون الطعام بشكل فموي بجرعة 60 ملغ يومياً. وتقوم الدراسات الحالية باختبار الرالوكسيفين من ناحية نتائجه القلبية الوعائية ومنع سرطان الثدي لدى المريضات عالية الخطورة.

يعتبر التاموكسيفين من SERM ويستخدم في معالجة سرطان الثدي. وهنالك بعض الدراسات الوبائية تشير إلى تناقص نسبة حدوث الكسور لدى هؤلاء المريضات، لكن لم تثبت حتى الآن فعالية التاموكسيفين في الوقاية من تخلص العظام أو علاجه.

### البيسفوسفونات

تقوم البيسفوسفونات بتثبيط سبل تركيب الكوليسترول في كاسرات العظم، وبالتالي تؤدي إلى موت خلوي باكر وتثبيط هجرة كاسرات العظم والتصاقها. وفي الولايات المتحدة، تم قبول أدوية الأنديرونات والريسندرونات (من هذه الزمرة) لاستخدامها في الوقاية من تخلص العظام ومعالجتها. وقد أظهر الأنديرونات فعالية في زيادة الكتلة العظمية بحوالي 8% في الشوك و4% في الورك خلال 3 سنوات. وقد توافقت ذلك مع تناقص حوالي 50% في كسور الشوك والورك ومقدم

## هرمون جارات الدرق

للارتشاف تبدو آمنة وجيدة التحمل، إلا أن الدراسات لم تظهر تناقصاً أكبر في نسب حدوث الكسور. لذلك، لا يبدو واضحاً فيما إذا كانت المعالجة المشتركة سوف تكون مفيدة من ناحية نتائج الكسور. لقد أظهرت الدراسات تحسناً أفضل في الكثافة المعدنية العظمية عند استخدام PTH مع HRT مقارنة مع استخدام HRT لوحدها. وتقوم الدراسات الجارية حالياً باختبار فعالية تشارك الـ PTH مع البيسفوسفونات، وبشكل خاص فيما إذا كانت هذه الأدوية يجب أن تعطى بشكل متعاقب أو معاً، أو أن تعطى معاً ويتلوها استخدام معالجة بعنصر مضاد للارتشاف فقط.

## تصنيع الفقرات أو Kyphoplasty

تشمل عملية تصنيع الفقرات vertebroplasty حقن اسمنت (بولي ميثيل ميتا كريات) ضمن فقرة منضغطة بغية حماية جسم الفقرة من حدوث انهيار إضافي. وبشكل بديل، في عملية kyphoplasty يتم إدخال بالون إلى داخل جسم الفقرة بغية تمديده. ومن ثم يتم وضع اسمنت داخل البالون. ولا يؤدي ذلك إلى تمدد جسم الفقرة فقط، بل أيضاً يزيد قليلاً من ارتفاعها. ورغم عدم وجود دراسات كافية حول هذه العمليات، إلا أن الدراسات تظهر تناقصاً واضحاً في الألم. وهناك حاجة إلى إجراء المزيد من الدراسات لتحديد فيما إذا كان هناك اختلاف في النتائج بين تصنيع الفقرات أو kyphoplasty أو فيما إذا كان هناك مخاطر هامة للفقرة المجاورة بعد هذه التداخلات. وحديثاً، ينصح بهذه العمليات فقط لدى مرضى الألم الشديد التالي لكسور الفقرات، ولا تجرى بشكل روتيني في المرضى غير العرضيين المصابين بتخلخل عظام الفقرات.

يعتبر هرمون جارات الدرق PTH عاملاً استقلابياً بناءً، ويؤدي إلى زيادة واضحة في الكثافة المعدنية العظمية كما ينقص نسب حدوث كسور الفقرات وغير الفقرات لأكثر من 18 شهر. وفي دراسة كبيرة للنسوة بعد سن اليأس، تبين أن التريبارتيد [PTH(1-34)] بجرعة 20 مكغ يؤدي إلى زيادة الكثافة المعدنية العظمية في الشوك بمعدل 9.7%، وفي الورك بمعدل 2.6%، ويتوافق مع تناقص بنسب 65% في معدل حدوث كسور الفقرات وبنسبة 53% في معدل حدوث كسور غير الفقرات. يتم إعطاء هذا الدواء تحت الجلد بجرعة يومية وقد تمت الموافقة عليه من قبل FDA. وهناك أشكال أخرى للـ PTH (مثل (1-84) PTH) وعوامل بناء أخرى (مثل PTHrP) ما تزال خاضعة للدراسة.

## معالجات مستقبلية

هنالك دراسات تجري حالياً حول عوامل معاكسة للارتشاف جديدة مثل البيسفوسفونات طويلة أمد التأثير وعناصر جديدة من SERMs. وقد تبين أن السترونتيوم حالياً هو عامل فعال في معالجة تخلخل العظام. وما تزال الآلية الدقيقة لهذا الدواء غير مفهومة بشكل كامل، لكن يعتقد أنه يحرض تكاثر بانيات العظم ويثبط تشكيل كاسرات العظم. وتشير الدراسات المبكرة على النسوة بعد سن اليأس زيادة في الكتلة العظمية وتناقص في نسبة حدوث كسور فقرات جديدة. لقد تم اختبار المعالجة المشتركة بين عنصرين من العناصر المضادة للارتشاف أو بين عنصر مضاد للارتشاف وعنصر ذو استقلاب باني. وتتضمن الدراسات التي تستقصي اشتراك عنصرين مضادين للارتشاف استخدام HRT مع الألدرونات، أو HRT مع الريسديرونات، أو الألدرونات مع التاموكسيفين. وبشكل عام، أظهرت دراسات المعالجات المشتركة حدوث تحسن أكبر في الكتلة العظمية مقارنة مع المعالجة أحادية العنصر. ورغم أن المعالجة المضاعفة بالأدوية المضادة

## داء باجيت في العظام

## السببية

ما تزال سببية داء باجيت غير معروفة. وقد أشارت الدراسات المجراة خلال الثلاثين سنة الماضية (بما فيها دراسات الكيمياء النسيجية المناعية ودراسات البنية الفائقة ودراسات التهجين في الموضع *in situ* hybridization) إلى احتمال وجود سبب حموي لداء باجيت. إن كاسرات العظم في آفات باجيت تزداد بشكل واضح في الحجم والعدد. وهناك مظهر ملفت للنظر في كاسرات العظم من آفة باجيت وهو الاشتعالات النووية المميزة التي تكون مشابهة للمحافظ النووية للحمات شبيهة المخاطية paramyxoviruses. وقد أظهرت عدة مجموعات أن هذه الاشتعالات النووية تتصالب مع الأضداد الموجهة ضد الحمات الراشعة التنفسية المخلاة respiratory syncytial virus وحمات الحصبة measles وحمات canin distemper. بالإضافة إلى ذلك، تبين في دراسات التهجين في الموضع وجود ترجمات لمحافظ حمات الحصبة في كاسرات العظم المصابة بداء باجيت. وحديثاً، أظهر فريدريك وزملاؤه وجود تسلسل كامل لبروتين محافظ حمات الحصبة لدى مريض مصاب بداء باجيت. وكدعم إضافي للدور الفعال الذي تلعبه الحمات شبيهة المخاطية في داء باجيت، قام كوري هارا وزملاؤه بإحداث إصابة حموية بمورثة محفظة حمات الحصبة لدى طلائع كاسرات عظم طبيعية وأظهروا أن الكاسرات الناتجة أصبحت مشابهة لكاسرات العظم في داء باجيت. وأظهرت مجموعات أخرى في بريطانيا العظمى أن حمة canin distemper تكون موجودة في كاسرات العظم في داء باجيت. لكن الاستقصاءات الأخرى فشلت في كشف ترجمات للحمات شبيهة المخاطية في كاسرات العظم المصابة بداء باجيت أو طلائعها. وبالتالي بقي دور الحمات شبيهة المخاطية في سببية داء باجيت مثاراً للجدل.

بالإضافة إلى السببية الحموية لداء باجيت، يوجد تأثير وراثي فعال. وقد أظهرت العديد من العائلات وجود انتقال أفقي لداء باجيت بشكل جسدي قاهر. وقد أدت الأسر الكبيرة إلى تمييز عدة مواقع صبغية لداء باجيت، منها الصبغيات 18 و5 و6 و2. وقد تم حالياً تمييز طفرة على الصبغي 5 ارتبطت مع داء باجيت في عائلة كبيرة من كويبك Quebec، تعطي هذه المورثة شفرة لا sequestosome 1، وهو بروتين قد يتدخل في سبيل الإشارة المرتبطة بال RANK. كما تم تحديد طفرة على هذه المورثة أيضاً لدى قسم صغير من مرضى داء باجيت متفرقين من نفس المنطقة (بدلاً من مرضى من نفس العائلة). بالإضافة إلى ذلك تم تحديد طفرة على مورثة RANK على الصبغي 18 لدى عائلة يابانية ذات بدء باكراً جداً لداء باجيت. تعتبر رابطة RANK ومستقبلها (RANK) عوامل أساسية تتدخل في تشكيل كاسرات العظم وبقاياها.

يعتبر داء باجيت Paget السبب الثاني الأكثر شيوعاً للآفة العظمية بعد تحلل العظام. وبالمقارنة مع الآفات العظمية الاستقلابية الأخرى (الشكورة في فصل سابق) التي تكون منتشرة وتصيب كامل الهيكل العظمي، يمتد داء باجيت آفة عظمية بؤرية. وقد يكون أحادي الموضع (يصيب عظم واحد) أو عديد الموضع (يصيب عظام متعددة). كما أنه مرض مزمن، لكن، خلال السير الطويل للمرض، نادراً ما تتطور آفات أخرى. وما يزال الوصف السريري لداء باجيت الذي أورده السير جيمس باجيت منذ حوالي 100 سنة مقبولاً حتى وقتنا الحاضر. ويتجلى الاضطراب الخلوي الرئيسي في داء باجيت بزيادة الارتشاف العظمي بكاسرات العظم. ويتلو هذا الارتشاف العظمي الكثيف تشكل وافر لعظم جديد يكون ذو نوعية سيئة. تكون الغالبية العظمى من مرضى داء باجيت لا عرضيين ويتم كشفهم بزيادة مستويات الفوسفاتاز القلوية في المصل أو بشكل غير متوقع على صورة أشعة بسيطة تجرى روتينياً. لكن هنالك نسبة هامة من المرضى تتظاهر بالم عظمي، أو تشوه هيكلية، أو كسور، أو قصور قلبي عالي النتاج، أو متلازمات انضغاط عصبي. ويعتبر الاختلاط الأكثر رهبة لداء باجيت هو حدوث المرن العظمي osteosarcoma على آفة باجيت. ورغم أن ذلك يعتبر نادراً نسبياً (>1%)، إلا أن نسبة حدوث المرن العظمي لدى مرضى داء باجيت تكون أعلى بـ 1000 ضعف من نسبة حدوثها عند الأشخاص الطبيعيين بنفس الفئة العمرية.

## الحدوث والانتشار

يصيب داء باجيت حوالي 2-3% من التعداد السكاني فوق عمر ال 45 سنة في الولايات المتحدة. ويعتبر شائعاً في بريطانيا العظمى وألمانيا وفرنسا وأستراليا ونيوزيلندا، في حين يكون نادراً في الدول الاسكندنافية وآسيا وأفريقيا والشرق الأوسط العربي. وقد تصل نسبة الحدوث في بعض مناطق بريطانيا العظمى إلى حوالي 5-7%. لكن يبدو أن نسبة حدوث داء باجيت قد تناقصت خلال العشرين سنة الماضية لأسباب غير معروفة. غالباً ما يتم تشخيص داء باجيت لدى مرضى تجاوزوا الخمسين سنة من العمر ونادراً ما يتم تشخيصه لدى أشخاص تحت عمر الأربعين. ويتوقع أن تكون هنالك زيادة بمعدل الضعف في نسبة الحدوث مع مرور كل عقد من العمر بعد سن الخمسين. يصيب داء باجيت النساء والرجال. لكن يبدو أن هنالك سيطرة قليلة لدى الذكور.

**الإمراضية والفيزيولوجية المرضية**

القلوية في المصل (وهي العلامة الكيماوية الحيوية المميزة في داء باجيت). تزداد توعية العظم الشاذ بحيث أن العظم غالباً ما يكون دافئاً باللمس. ولدى المرضى المسنين المصابين بداء باجيت متعدد المواضع. قد يؤدي ازدياد جريان الدم إلى العظم المصاب بداء باجيت إلى قصور قلب عالي النتاج. وفي أغلب الأحيان. تصبح آفات باجيت متصلبة.

غالباً ما تكون زيادة الارتشاف العظمي ناجمة عن زيادة إنتاج السيوكينات التي تعزز تشكل كاسرات العظم. على سبيل المثال. تزداد مستويات الانترلوكين-6 (وهو محرض فعال لتشكيل كاسرات العظم) في آفات باجيت في حين تكون طبيعية في العظم الطبيعي (لدى المريض). كذلك. تزداد أيضاً مستويات رابط RANK في الآفات المصابة بداء باجيت. وليس في العظام غير المصابة لدى نفس المريض. لم يتم حتى الآن تمييز العوامل التي تعزز تشكيل العظم بشكل واضح.

في آفات باجيت. تزداد كاسرات العظم في العدد والحجم كما تتميز بزيادة المتقدرات والشبكة الهيولية الباطنة الخشنة. ويتوافق ذلك عادة مع زيادة الفعالية الاستقلابية. أما بانيات العظم التي تكون طبيعية شكلياً فتزداد أيضاً في هذه الآفات. مع تشكل كميات كبيرة من العظم المنسوج في الآفة. وتكون هذه الزيادة الواضحة في فعالية بانيات العظم هي المسئولة عن الآفات التصليبية المشاهدة بشكل نموذجي على الصورة الشعاعية (الشكل 1-76). وعن زيادة قنص المادة المشعة على ومضان العظم (الشكل 2-76)، وعن الزيادة في مستوى الفوسفاتاز



**الشكل 1-76.** شذوذات شعاعية نموذجية لدى مريض داء باجيت. A= منطقة تخلخل عظام في الجمجمة. B= آفات حالة في الفخذ مع آفة "الجزء العريض من النبات" blade of grass المميزة. C= إصابة مدمرة للفرع الوركي الأيمن لعظم الحوض مع تمسك القشر الأنسي. D= اجتماع المرض الحال والمدمر والذي يصيب كامل الحوض مع الفترة القطنية الرابعة والخامسة ورأس الفخذ بالجهتين.

روتينياً. وضمن أولئك الذين تكون الإصابة عرضية لديهم، يكون الألم العظمي هو الشكوى الأكثر شيوعاً، مع كون الألم في الظهر والركبة والورك هي الأعراض الكلاسيكية (الجدول 76-1). قد يكون الألم في داء باجيت ناجماً عن آفة باجيت نفسها أو (وهو الأغلب) ينجم عن خلع مفصلي وانضغاط عصبي ناجم عن آفة باجيت مجاورة.

غالباً ما يكون التهاب المفاصل موجوداً في المفاصل القريبة من المناطق المصابة بداء باجيت، خاصة عندما يكون العظم جانب الضروفي مصاباً أو عندما تكون استقامة المفصل متأثرة بسبب العظام المتضخمة أو المصابة بالخلع. تحدث التشوهات الهيكلية بشكل أكثر شيوعاً في المناطق المصابة في الجمجمة والعظام الطويلة في الطرفين السفليين. قد تتضخم الجمجمة وقد تؤدي إصابة العظم الصدغي إلى التأثير على السمع، وقد تسبب شلل في أعصاب قحفية أخرى أو الصداع. كما أن طراوة قاعدة الجمجمة يمكن أن يؤدي إلى التسطح (تسطح القاعدة platybasia) مع حدوث الإنغماد invagination القاعدي، وقد تؤدي إلى متلازمات انضغاط الحبل الشوكي والأعصاب القحفية. تنقوس العظام الطويلة المصابة في الطرفين السفليين. كما أن الكسور التصدية على طول السطح المحذب للعظام الطويلة والكسور المرضية في العظام الحاملة لثقل الجسم لا تكون نادرة. قد تتطور حالات انضغاط الحبل الشوكي أو الجذر العصبي مع حدوث الألم والضعف الجذري عند تضخم آفات باجيت في الشوك. وحيث أن آفات باجيت تميل لأن تكون عالية التوعية، لذلك يكون هنالك زيادة في دفء الجلد فوق المناطق المصابة.



الشكل 76-2. ومضان عظمي لكامل الجسم يظهر اضطرابات لدى مريض مصاب بداء باجيت متعدد المواضع. يلاحظ ازدياد الغنص للمادة الشعة في الجمجمة والعضد الأيمن والحوض والفخذ الأيمن والظنوب الأيسر.

لكنها قد تشمل عامل النمو المحول بيتا و/أو عامل النمو الشبيه بالأنسولين و/أو عامل نمو مصورات الليف، التي تكون موجودة بكميات عالية في العظم وقد تتحرر بتأثير الارتشاف العظمي بكاسرات العظم.

### التظاهرات السريرية

إن داء باجيت يمكن أن يصيب أي موضع في الهيكل. وفي أغلب الأحيان تظهر الإصابة في الحوض والفقرات والجمجمة والظنوب والفخذ. قد تكون أحادية الموضع (تصيب عظماً واحداً فقط) أو متعددة المواضع (تصيب عظمين أو أكثر)، وغالباً ما تكون غير متناظرة في توزيعها. ورغم أن تطور الإصابة قد يحدث في موضع ما، إلا أن ظهور آفات جديدة يعتبر نادراً. وكما ذكرنا سابقاً، تكون الفالبية العظمي من مرضى داء باجيت غير عرضية وتكشف بارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية في المصل أو بشكل غير متوقع على صورة أشعة بسيطة تجرى

#### الجدول 76-1. التظاهرات السريرية لداء باجيت

|   |
|---|
| ألم عصلي هيكل   |
| التهاب مفاصل تنكسي في المفاصل القريبة لمنطقة الإصابة      |
| الصداع  |
| تشوه هيكل   |
| كسور مرضية  |
| تضخم الجمجمة  |
| الحمامى والدفء فوق العظام المصابة                         |
| فقدان السمع   |
| تسطح القاعدة مع أو بدون انغماد قاعدي                      |
| متلازمات الانضغاط العصبي                                  |
| هجمات بظيرة وعائية في الشبكية                             |
| زيادة النتاج القلبي، وفي حالات نادرة قصور القلب الاحتقاني |
| اورام عظمية   |
| عرن عظمي المنشأ   |
| عرن ليفي  |
| عرن عسروفي  |
| ورم حبيبي تقويضي  |
| ورم الخلية العملاقة                                       |
| شذوذات مخربية.  |
| زيادة مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل (الجزء العظمي)    |
| زيادة هيموكسي بوليم في البول                              |
| فرط كلس البول وفرط كلس الدم أثناء عدم التحريك             |
| فرط حمض البول في الدم                                     |
| صور شعاعية مميزة  |
| زيادة القنص على الومضان العظمي                            |

## الاختلالات والحالات المرافقة

## المعالجة

يتجلى الهدفان الأساسيان للمعالجة بزوال الأعراض ومنع حدوث الاختلالات تستطب المعالجة في الحالات الأربع التالية:

1. المرضى ذوي الأعراض الناجمة عن داء باجيت الفعال استقلابياً (مثل الألم العظمي والصداع والاختلالات العصبية).
2. المرضى الذين سوف يخضعون لجراحة انتقائية على موضع داء باجيت، وذلك من أجل إنقاص الجريان الدموي وتقليل فقدان الدم أثناء الجراحة إلى الحد الأدنى.
3. في تدبير فرط كلس الدم، والذي هو اختلال نادر عندما يتم عدم تحريك مريض داء باجيت شديد لفترة طويلة من الزمن.
4. لدى مرضى الخطورة العالية لحدوث الاختلالات إذا كان المرض يتطور موضعياً، مثل أولئك ذوي الخطورة لحدوث التقرس في العظام الطويلة، أو لحدوث فقدان السمع نتيجة لتضخم الجمجمة، أو لحدوث الاختلالات العصبية الناجمة عن إصابة الفقرات، أو لحدوث التهاب المفاصل الثانوي عندما تكون هناك آفة باجيت متوضعة جانب مفصل رئيسي.

تتضمن معالجة داء باجيت عادة تشارك المعالجة غير الدوائية (مثل المعالجة الفيزيائية) مع المعالجة الدوائية. وتشمل المعالجة الدوائية كلاً من العوامل المضادة للارتشاف والمسكنات من أجل تدبير الألم. وتشكل البيسفوسفونات حجر الأساس في معالجة داء باجيت. حيث تؤدي هذه العوامل إلى إنقاص الارتشاف العظمي في مواضع الإصابة عبر تثبيط كاسرات العظم بشكل مباشر وغير مباشر. هنالك حديثاً خمس من هذه العوامل حصلت على موافقة منظمة الغذاء والدواء الأمريكية في معالجة داء باجيت، وهي الباميدرونات والوريدي والمستحضرات الفموية الأخرى وهي الإيتيدرونات والتيلودرونات والأندرونات والريسيدرونات. تعتبر الإيتيدرونات والتيلودرونات عوامل ذات فعالية أقل من البقية. سابقاً كان سلفات الإيتيدرونات هو العامل الوحيد المتوافر من هذه المجموعة الدوائية، وكان يتم وصفه بجرعة 400 ملغ/يوم لفترة 6 شهور يتلوها 6 شهور أخرى بدون علاج. ورغم فعاليته، أصبح استخدامه محدوداً بسبب ميله لإحداث آفات تمعدنية عند إعطائه بجرعات أكبر ولفترة زمنية أطول. ونادراً ما يتم استخدامه في الولايات المتحدة حالياً. ينصح بالتيلودرونات بجرعة 400 ملغ/يوم لفترة 3 شهور.

لقد أدى طرح العوامل الأخرى الأكثر فعالية من هذه المجموعة (الباميدرونات والأندرونات والريسيدرونات) إلى حدوث تطور واضح في معالجة داء باجيت وغالباً ما تؤدي هذه العوامل إلى إحداث هجوع كيمائي حيوي لدى مرضى داء باجيت دون إحداث ضعف في التمعدين عند إعطائها بالجرعات المنصوح بها. يمكن أن يتم إعطاء الباميدرونات الوريدي بشكل مرة أو مرتين من التسريب لـ 60 ملغ لدى مرضى الدرجة المتوسطة من الإصابة. أما الدرجة الأكثر شدة فتحتاج إلى إعطاء 60-90 ملغ أسبوعياً أو كل أسبوعين. وقد نحتاج إلى جرعات تراكمية 240-480 ملغ لدى بعض المرضى. يؤدي الأندرونات إلى عودة مشعرات التحول العظمي إلى الطبيعي بجرعة فموية تبلغ 40 ملغ/يوم لفترة 6 شهور. ويصاب أقل من 10% من المرضى بالمعالجين بالأندرونات بنكس كيمائي حيوي خلال 12 شهر. يمتلك الريسيدرونات

يعتبر التهاب المفاصل arthritis الثانوي اختلالاً شائعاً ومقعداً لداء باجيت حول المفاصل. قد يحدث فرط حمض البول في الدم مع داء النقرس بشكل أكثر تكراراً لدى مرضى داء باجيت. كما أن آفات باجيت شديدة التوعية قد تسبب حدوث متلازمة السرقة الوعائية vascular steal. وقد يحدث قصور قلبي عالي النتاج في الحالات الشديدة. إلا أن الاختلال الأكثر جدية لداء باجيت هو التكتس العرني الورمي sarcomatous degeneration. وهو يحدث غالباً في سياق الآفة متعددة المواضع الشديدة. وقد تعلن بزيادة مفاجئة في الألم، أو كتلة نسج رخوة، أو زيادة مفاجئة في مستوى الفوسفاتاز القلوية في المصل، أو بشكل كسر مرضي. ورغم أنها نادرة جداً (>1%)، إلا أن نسبة حدوث العرن العظمي لدى مرضى داء باجيت تكون أعلى بـ 1000 ضعف من نسبة حدوثها عند الأشخاص الطبيعيين بنفس الفئة العمرية. وتعتبر السبب الأساسي للموت بسبب داء باجيت، تكون معظم الأورام من نمط العرن العظمي، لكن قد نشاهد حالات من العرن الليفي fibrosarcoma والعرن الغضروفي chondrosarcoma.

## التقييم التشخيصي

إن أفضل طريقة لتشخيص داء باجيت هي تشارك المؤشرات الكيماوية الحيوية للتحول العظمي مع الشذوذات الشعاعية. حيث أن المؤشرات الكيماوية الحيوية لتشكيل العظم (مثل الفوسفاتاز القلوية في المصل) والارتشاف العظمي (مثل هيدروكسي برولين البول) تزداد عادة لدى مرضى الإصابة الفعالة. وتعتبر مستويات الفوسفاتاز القلوية في المصل وديهيدروكسي برولين في البول والتيلوببتيد N للكولاجين من النمط I المتصالب مشعرات أكثر حساسية لتقييم المرض لدى مرضى مصابين بدرجات منخفضة من الفعالية المرضية للآفة. يكون مستوى الأوستيوكالسين في المصل (وهو مشعر آخر لتشكيل العظم) عادة ضمن المجال الطبيعي ولا يعتبر مشعراً مفيداً سريرياً في تقييم فعالية الإصابة. ولدى معظم مرضى داء باجيت، يشكل الفوسفاتاز القلوية الكلية في المصل مشعراً كافياً على فعالية المرض.

يعتبر الومضان العظمي عند وضع التشخيص الاختبار الأكثر فائدة في تحديد موضع وامتداد الآفات (انظر الشكل 76-2). كما أن الصور الشعاعية للمناطق المصابة تؤكد وجود داء باجيت وتكون مفيدة في تقييم اختلالات المرض وتطوره الموضعي (انظر الشكل 76-1). إن الشذوذات الشعاعية المشاهدة على الصور الشعاعية الكلاسيكية يمكن أن تعكس أحد ثلاث مراحل مميزة لآفات باجيت. تكون الآفات الأبر هي آفات حالة للعظم، والتي تشاهد بشكل منطقة تخلخل عظام في الجمجمة (الشكل 76-1 A) أو تطور آفة الجزء العريض من النابت في العظام الطويلة (الشكل 76-1 B). في حين أن التسمك القشري وخشونة الحواف الحويجزية وكلاً من الآفات الحالة للعظم والتصلبية في نفس العظم (الشكل 76-1 C) تكون مميزة للمرحلة الثانية من المرض. وفي المرحلة الأخيرة، تشاهد الآفات التصلبية بشكل أساسي وغالباً ما تترافق مع زيادة في عرض العظم (الشكل 76-1 D). نادراً ما تكون هنالك حاجة للخزعة العظمية من أجل تشخيص داء باجيت ويجب تجنبها في المناطق الحاملة لثقل الجسم.

مفصل شديد، وفي التبديل الكامل للمفصل في حالات مفصل الركبة أو الورك الشديدة. ويعتبر العلاج قبل الجراحة بالبيسفوسفونات أمراً كثير الأهمية من أجل إنقاص توعية الآفة، والذي يؤدي إلى إنقاص النزف أثناء الجراحة إلى الحد الأدنى. قد تستطب عمليات إزالة الانضغاط في حالات إصابة الأعصاب القحفية أو الشوكية بانضغاط لا يخف على العلاج الدوائي.

تأثيرات مشابهة على المشعرات الكيماوية الحيوية للتحويل العظمي وينصح به بجرعة 30ملغ/يوم لفترة تبلغ شهرين. ينصح بالمعالجة المعبضة للفيتامين د والكالسيوم لدى المرضى المعالجين بالبيسفوسفونات الأكثر فعالية وذلك لمنع حدوث فرط نشاط جارات الدرق الثانوي. يجب قياس مستويات الفوسفاتاز القلوية عند البدء وبعد 2-3 شهور من إتمام المعالجة. قد تحدث حالات من المقاومة لأحد هذه العوامل، لكن غالباً ما يستجيب المرضى لعامل آخر منها. لذلك، قد يكون بعض المرضى بحاجة إلى استخدام أكثر من دواء خلال التدبير طويل الأمد لهذا المرض.

كان كالسيتونين سمك السلمون يعتبر، في وقت ما، العلاج المفضل لمرضى داء باجيت. وكانت الجرعة المعتادة تبلغ 50-100 وحدة دولية/يوم عبر الحقن تحت الجلد، والتي تؤدي إلى تناقص مؤشرات التحول العظمي بحوالي 50% مع تناقص الألم العظمي وتراجع العديد من الاختلالات الوعائية والعصبية المرافقة لهذا المرض. إلا أن المقاومة الثانوية لهذا الدواء لم تكن نادرة. ولا يعتبر فعالاً بقدر البيسفوسفونات. لذلك أصبح استعماله في وقتنا الحاضر محصوراً بشكل رئيسي بالمرضى غير القادرين على استخدام البيسفوسفونات. غالباً ما يزول الألم الناجم عن تشوه العظم أو تبدلات التهاب المفاصل باستخدام الأستامينوفين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو مثبطات السيكلوأوكسجيناز-2 الأحدث. قد تستطب الجراحة العظمية في تدبير آفات داء باجيت عندما يحدث كسر تام عبر إحداها، وفي إعادة رصف الركبة المصابة بالتهاب



# أمراض النسيج الضام الجهاز العظمي الميكاني



- 77 - مقارنة مريض الداء المفصلي
- 78 - التهاب المفاصل الرثياني
- 79 - اعتلالات المفاصل الفقارية.
- 80 - الذئبة الحمامية الجهازية.
- 81 - متلازمة أضداد الفوسفوليبيد.
- 82 - تصلب الجهاز (تصلب الجلد).
- 83 - الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب.
- 84 - متلازمة جوغرن.
- 85 - التهابات الأوعية.
- 86 - اعتلال المفاصل بالبلورات.
- 87 - التهاب العظم والمفصل.
- 88 - اضطراب النسيج الرخوة غير المفصلي.
- 89 - التظاهرات المفصليّة للأمراض الجهازية.

## مقاربة مريض الداء المفصلي

بالفحص الفيزيائي. يجب أن يقيم الطبيب بعناية مدة الحركتين الفاعلة والمنفعلة بجميع المفاصل وأن يقدر وجود المضض، التورم، التشنج وانصبابات المفصل (الشكل 77 1). يكون المرضى عادة غير مدركين لشذوذات المفصل ممكنة الكشف، بما فيها التشوهات والانصباب، ووجود أي منها يعتبر علامة على اعتلال المفصل، إن الألم المذكور قد ينتشر من موضع لآخر، وهذا المظهر قد يتوضع بالفحص. وبالتالي غالباً يكون ألم الركبة علامة لاعتلال الورك وقد تحريض توليد هذا الألم بفحص الورك. إن وجود التهاب غشاء زليل مجسوس. تسلم للفشاء الزليل مساعدة في تشخيص التهاب المفصل الالتهابي مثل التهاب المفصل الرثياني. تتميز الأمراض المختلفة بأنماط من إصابة المفصل وهذا يزودنا بمعلومات أساسية للتشخيص. فالإصابة المسيطرة للمفاصل بين السلاسل البعيدة تشاهد في الصدف والتهاب العظم والمفصل الالتهابي. أما إصابة المعصم وإصابة المفاصل المشطية السلاسل فمعمتان تقريباً في التهاب المفاصل الرثياني لكنهما نادرتان في التهاب العظم والمفصل. قد يكشف فحص المحور الهيكلي تناقصاً بالانطفاف القطني وتناقصاً في الحركة الدائرية للنخاع الشوكي وكذلك تناقصاً في تمدد الصدر وهي مظاهر التهاب الفقر اللاصق والاعتلالات المفصالية الفقارية الأخرى.

وقد تصيب الأمراض المفصالية أي عضو في الجسم، فيجب أن يجري فحص فيزيائي كامل لجميع المرضى. وعلى الطبيب أن ينظر للتغيرات في قعر العين (SLE)، التهاب العنبة (التهاب المفصل الشبائي، اعتلال المفصل الفقري)، التهاب الملتحمة (متلازمة Reiter)، قرحات الفم والأغشية المخاطية الأخرى، (متلازمة Reiter، SLE، متلازمة Sjogern)، (Bechet)، الاعتلال الغدي اللفواوي، (SLE، متلازمة Sjogern)، والأفات الجلدية، (صداف، تصلب الجلد، SLE، التهاب الأوعية). غالباً ما تهمل الصدف بالفروة، السرة وثية الشرج. تسلم جلد الأصابع في تصلب الجلد، وقرحات الفشاء المخاطي. قد يظهر فحص الرئة ما يدل على التليف الخلالي (تصلب الجلد، SLE، التهاب المفاصل الرثياني، التهاب العضلات). وقد يكشف التقييم القلبي قصوراً بالأبهر (SLE، التهاب فقار لاصق) أو ما يدل على اعتلال عضلة القلب (التصلب الجهازى، التهاب العضلات، الداء النشواني) أو فرط توتر بالرئة (التصلب الجهازى). قد تتواجد الاحتكاكات الجنبية والتامورية في SLE، التهاب مفاصل رثياني، وتصلب الجلد. ضخامة الكبد والطحال (SLE، التهاب المفاصل الرثياني) وانفخ البطن (تصلب الجلد) حيث تعتبر أيضاً مفاتيح سريرية قيمة. قد يكشف الفحص العضلي وهناً من التهاب العضلات، اعتلالاً عصبياً (التهاب الأوعية، SLE أو اعتلالاً عضلياً (اعتلال العضل بالسيثرونيدي). ويعتبر الفحص

تشمل الأمراض المفصالية مجالاً من الاضطرابات العضلية الهيكلية والحرارية التي تشترك بإصابتها السريرية للمفاصل والأنسجة حول المفاصل وتتراوح أسباب التهاب المفصل بين رض موضعي إلى خمج، التهاب العظم والمفصل وأمراض النسيج الضام المناعية الذاتية مثل التهاب المفاصل الرثياني والذئبة الحمامية الجهازية (SLE). وتعتمد إمكانية التمييز بين الحداثيات الموضعية والجهازية. على إجراء فحوصات تشخيصية منطقية والبدء بعلاجات مناسبة ومعتمدة على التقييم السريري الدقيق، وكما بمجالات أخرى. فإن القصة والفحص الفيزيائي هما الأهم. أما الفحوص المخبرية فهي مؤكدة للتشخيص وليست مشخصة. إن تقييم النسيج الضام يجري في السرير وليس في المخبر وبالتالي فإن وضع اعتلال النسيج الضام بالحسبان أو إغناءه بالإعتماد على تقارير مخبرية ولذلك فإن عليه وبالتالي فهو إجراء غير حكيم.

### القصة والفحص السريري العضلي الهيكلي

إن مظاهر القصة السريرية التي تقيد في تمييز الأنماط المختلفة لالتهاب المفصل مذكورة بالجدولين 77-1 و 77-2. يزود التقرير بالتوزعات السكانية للأمراض المختلفة بمعلومات مفيدة في التقييم عند التشخيص. تتظاهر اعتلالات المفاصل الفقارية غالباً في الشباب، SLE في الشباب، النقرص في الرجال بمنتصف العمر والنساء بعد الضهي، والتهاب العظم والمفصل في الكهول. وتختلف دلالات الألم غير المتناظر والإنفخ بالركبتين في مريض بعمر 70 سنة عن مريض بعمر 20 سنة. ولهذا فإن القصة الإراضية تعتبر الأساس في تفريق اعتلالات المفصل الالتهابية والالتهابية. فالتهاب المفصل الالتهابي يتصف بألم عند الراحة، بيوسة صباحية، ويتحسن مع الحركة. أما في التهاب العظم والمفصل والإصابات العضلية الهيكلية اللامفصالية لا يتواجد الألم عادة عند الراحة وهو يحرض بالنشاط. أحياناً ورغم ذلك، تكون المفاصل المصابة بالتهاب العظم والمفصل متيبسة وتحسن مبدئياً بالحركة، وبالنسبة للنقرص فهو مفاجئ، بينما التهاب المفصل الانتاني أقل منه بذلك، أما معظم الاضطرابات الأخرى فبطيئة ومخالطة. ومن المواضيع الأساسية في قصة المريض أنماط إصابة المفصل من حيث التناظر، المظاهر المنتقلة، المفاصل الكبيرة بالمقارنة مع المفاصل الصغيرة والمواقع الوصفية لأمراض نوعية خاصة. تشاهد المظاهر الأساسية مثل الوهن، نقص الوزن والحمى في المرض المناعي الذاتي الجهازى والخمج لكن ليس بحالات موضعية أخرى.

مترافق بحمى. حمى وعلامات جهازية مثل العرواءات والتعرق الليلي وكثرة البيض كله بدعم الخمج. وقد يتشارك التهاب المفصل النقرصي مع بعض أو كل هذه المظاهر السريرية لكنه يميل لأن يكون البدء المفاجئ أكثر. إن الالتهاب الممتد خلف حواف المفصل وصفي لالتهاب المفصل الانتاني وهو يشاهد بأمراض أخرى منها فقط الاعتلال بالبلورات والتهاب المفاصل الريثاني. إن الحداثيات خارج المفصل قد تقلد التهاب المفصل الخمجي. التهاب النسيج الخلوي، التهاب الأجرية الانتاني، التهاب غمد الوتر والتهاب الوريد. ويعتبر تحليل السائل الزليل هو مفتاح التشخيص.

وقد يحدث تناذر عصبي حاد أو انضغاط النخاع الشوكي، تمزق وتر وكسور بغياب رض واضح، وقد ينتج انضغاط النخاع الشوكي عن انفتاق قرص أو تحت خلع فقري. ويمكن أن يحدث تمزق لوتر بالتهاب مفصل التهابي، خصوصاً بالمعصم في التهاب المفاصل الريثاني. كسور الحوض وغيرها من كسور قد تشاهد بمرضى ترقق العظام ومرضى تلين العظام. تساعد الفحوص العضلية الهيكلية والعصبية في تحديد هذه الاضطرابات التي كل منها يستلزم معالجة عاجلة.

وفي الأمراض المفصالية الجهازية يكون البدء عادةً أكثر مخالطة والمسار السريري متطاولاً. وتكون المعالجة أيضاً أقل إلحاحاً وقد يكون من الأسلم تأجيلها خصوصاً إذا كان التشخيص غير مؤكد. رغم ذلك فقد تحدث تهديدات خطيرة للحياة أو احتمال حدوث أذية في الأعضاء قد تكون خطيرة أو غير عكوسة في بعض الاضطرابات. قد يحدث لدى مرضى SLE والتهاب الأوعية الجهازية، اعتلال في الجهاز العصبي المركزي أو المحيطي بما فيه احتشاءات بالدماغ أو الأعصاب

العصبي الكامل أمراً حيوياً فقد يكشف متلازمة النفق الرسغي، اعتلالاً عصبياً محيطياً مثل: (اعتلال عصببي غير متناظر حسي و/أو حركي في أسرة وعائية عديدة)، واعتلالاً في الجهاز العصبي المركزي (التهاب الأوعية، SLE).

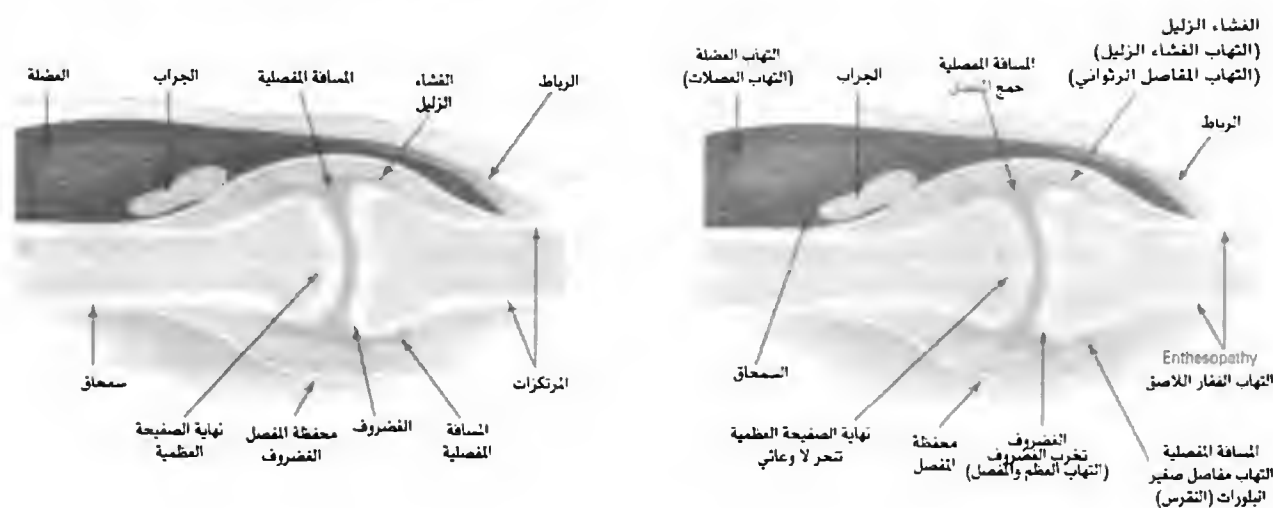
وعند التقييم الأولي، يمكن السؤال الهام حول معرفة ما إذا كان تشخيص المرض وعلاجه يتطلب عناية اسعافية فائقة أم لا. والحداثيات الخمجية تنتمي بوضوح لهذه المجموعة. وإن وجود التهاب مفصل حاد

#### الجدول 77-1. الملامح السريرية المساعدة بتقييم التهاب المفاصل

|  |
|--|
| العمر، الجنس، العرق، القصة انعابية                             |
| نمط إصابة المفصل   |
| أحادي المفصل، قليل المفاصل عند المفاصل                         |
| مفاصل صغيرة أو كبيرة   |
| التناظر  |
| بدء سريع أو محاتل  |
| آلم التهابي أو لا التهابي (بيوسة صباحية، ألم ليلي...)          |
| وجود أعراض وعلامات أساسية (حمى، إسهال، نقص وزن)                |
| وجود التهاب غشاء زليل، التهاب حرايب، التهاب وتر                |
| إصابة أجهزة عضوية أخرى (طفح، آفات بالغشاء المخاطي، آفات الظفر) |
| وجود أمراض مرافقة لالتهاب المفصل (صداف، اعتلال أمعاء التهابي)  |
| فقر الدم، بيلة البروتين، فرط أزوت الدم                         |
| وجود اعتلال مفصل تأكلي   |

#### الجدول 77-2. المظاهر المميزة لالتهاب المفاصل الشائعة

| الداء                    | التوزيع السكاني                | المفاصل المصابة                              | المظاهر الخاصة  | الموجودات المخبرية  |
|--------------------------|--------------------------------|--|---|---|
| النقرص                   | الرجال، نساء ما بعد الضهي      | وحيد المفصل أو قليل المفاصل                  | تقرص إبهام القدم، بدابة سريعة للحممة، نقص عديدة المفاصل   | SF بلورات، WBC عالي، PMN > 80%  |
| التهاب المفصل الانتاني   | أي عمر                         | مفاصل كبيرة عادة                             | حمى، عرواءات  | SF، WBC عالي، PMN > 90%   |
| التهاب العظم والمفصل     | يزداد مع تقدم السن أي عمر.     | المفاصل الحاملة للوزن اليدين                 | -   | SF غير التهابي  |
| التهاب المفاصل الريثاني  | الأغلب النساء بين 20- (الكسنة) | متناظرة، مفاصل صغيرة                         | عقيدات رئوانية، اعتلال خارجي مفصلي                        | SF، WBC عالي، PMN > 70%   |
| متلازمة Reiter           | الذكور الصغار                  | قليل المفاصل، غير متناظرة                    | التهاب الإحليل، المتحممة، الجلد والأغشية المخاطية         | SF، WBC متوسط، BMN > 50%  |
| اعتلال المفصل الفقاري    | الذكور الصغار إلى متوسطي العمر | الهيكل المحور، الحوض (المفصل الحرقشي المعزج) | التهاب العنبة، قصور الأبهر، اعتلال المرتكزات              | SF، WBC قليل إلى متوسط، غالباً وحيدات النوى، 100% تقريباً لديهم أضداد للنوى |
| الذئبة الحمامية الجهازية | الإناث في سن الحمل             | اليدين، الركبتان                             | اعتلال مفصل غير تأكلي، تضداد ذاتية اعتلال الأعضاء العديدة |   |



شكل 77-1 (في اليسار) البنى التشريحية للجهاز العضلي الهيكلي (في اليمين) توضع الأحداث المرضية العضلية الهيكلية (شكل ترسمي)

الأعضاء الكبيرة، فعندما يشك بمرض جهازى يجب تقييم رئة وكليتي المريض بعناية.

### الفحوص المخبرية

كما لوحظ سابقاً، فإن تحليل السائل الزليل جزء هام من تقييم التهاب المفصل (77-3)، فهو يساعد في تمييز التهاب المفصل الالتهابي واللاتلتهابي وقد يكون مشخصاً لالتهاب مفصل التهابي أو اعتلال بالبلورات، وبالتالي فإن رشف السائل وتحليله قبل المعالجة يعتبر أساسياً لصنع قرار ملائم.

ورغم أن الأضداد الذاتية تعتبر غالباً (دائمة) للأمراض الرئوية، فإن فائدتها في التشخيص ببعض المرضى أقل بكثير فعلياً مما هو شائع.

المحيطة، التهاب كبب وكلية، اعتلال رئة نزفي أو التهابي. أصبه بالشريان الكليلي. احتشاءات خلالية واحتشاءات إصبعية. وقد تشاهد خطورة فقد الأصبع أيضاً في تصلب الجلد داء رينو. كما يمكن أن تحدث نوب كلوية بتصلب الجلد، مع اعتلال وعائي يقود لاحتشاءات كلوية. فرط آزوت الدم، اعتلال أوعية دقيقة ارتفاع الضغط الشرياني الشديد وقد تستطع معالجة عاجلة في هذه الاضطرابات لمنع أو تحسين الأضرار الناجمة عن المرض. في التهاب الشريان ذي الخلايا العرطلة، يكون فقد البصر الحاد اختلاطاً ممكناً، والتشخيص يتطلب معالجة عاجلة حتى قبل الخزعة المؤكد. يجب أن يعالج التهاب العضلات الالتهابي الحاد بسرعة لأنه قد يتطور بسرعة ويصيب العضلات المسؤولة عن التنفس. وفي بعض الحالات، قد تحتجب إصابة

الجدول 77-3.

| المجموعة                          | التشخيص (مثال)             | المظهر                 | تعداد البيض بالسائل الزليل/مم <sup>3</sup> | الخلايا عديدة أشكال النزة (%) |
|-----------------------------------|----------------------------|------------------------|--|-------------------------------|
| الطبيعي                           | التهاب العظم والمفصل، الرض | رائق أصفر شاحب         | 0-200                                      | >10                           |
| I - الالتهابي                     | الذئبة الحمامية الجهازية   | رائق حتى عكر بشكل خفيف | 50-2000 (600)                              | >30                           |
| II - التهابي بشكل خفيف            | التهارص                    | عكر                    | 100-9000 (3000)                            | >20                           |
| III - التهابي بشكل شديد (لا خمجي) | التهارص الكاذب             | عكر                    | 2000-160.000 (21.000)                      | =70                           |
|                                   | التهاب المفصل الربيثاني    | عكر                    | 500-75.000 (14.000)                        | =70                           |
|                                   | أخماج جرثومية              | عكر جداً               | 5000-250.000 (20.000)                      | =90                           |
| IV - التهاب بشكل شديد (خمجي)      | التهارص                    | عكر                    | 2500-100.000 (20.000)                      | =60                           |

إن وحدات التصوير مثل التصوير بالرنين المغناطيسي والمسح الشعاعي النووي والأمواج فوق الصوتية والطبقي المحوري هي غالباً مفيدة في تقييم أمراض العظم والأربطة والعضلات والنسج الضامة. وإن الـ MRI هو الإجراء الأنسب للتقييم الباكر للنخر العقيم للعظم وخصوصاً للوركين، كذلك اعتلال الهلالين أو الكفة المدورة. وهو أيضاً الإجراء المفضل في تقييم داء القرص بين الفقرات عند الشك ببدء الاعتلال الجذري وتضييق النخاع. وهو مفيد أيضاً في تقييم الآفات الصلبة للعظم والمفاصل متضمنة الآفات التشوئية. وإن حساسية الـ MRI في كشف الوذمة (الماء) تجعله أساسياً في تقييم الداء العضلي الالتهابي في الآلية الخمجية وغير الخمجية. وإن الـ MRI حساس ولكنه غير نوعي في تقييم التهاب العظم والنقي. خصوصاً عند المشاركة مع المسح الشعاعي النووي، وقد يستخدم التصوير بأمواج فوق الصوت لتحرير كيسات زلية، خصوصاً كيسات Baker في الركبة. وإن الـ CT، عموماً، أقل فائدة من الـ MRI في تقييم الأمراض العضلية الهيكلية وعلى الرغم من وجود تعريف دقيق للتشريح من خلال الـ CT فإن الـ MRI له حسنة التحديد الأفضل للنسيج الرخو والسائل والدم وتحدد الالتهاب المبكر. ويجب ألا يحل الـ MRI محل التقييم السريري أو التخطيط الشعاعي. وإن هنالك التكلفة ومحددات أخرى لاستعماله عند بعض المرضى متضمنة المرضى ذوي الأجهزة المعدنية والمرضى الكبارين جداً على آلة الـ MRI والمرضى الذين لا يستطيعون أن يتحملوا الضجة أو رهاب الانغلاق.

وفي حالات عديدة، يوضع التشخيص مؤكداً بالفحص التشريحي المرضي للنسج فقط. فخرعة العضل قد تكون ضرورية لتأكيد تشخيص اعتلال العضلات الالتهابي، وقد نحتاج لخرعة عضلية لتحرير التهاب الأوعية وخرعة الجلد قد تؤكد تشخيص التهاب الأوعية وهي تفرق بين أنماطه المختلفة. وغالباً ما تدعو الحاجة إلى إجراء خرعة الكلية للتشخيص ولتقدير تقرير المعالجة والإنذار.

### الخلاصة

يبدأ تقييم التهاب المفصل بتقييم دقيق لموقع ونمط إصابة المفصل، وبتمييز السبب الالتهابي عن الميكانيكي أو الأسباب الأخرى، ووضع المظاهر الجهازية غير المفصلية بالحسبان. إن عمر وجنس المريض، القصة العائلية، القصة الدوائية ووجود حالات طبية أخرى تعتبر هامة جداً للتشخيص وغالباً أساسية. كما وتعطي الدراسات المخبرية والشعاعية، خصوصاً تحليل السائل الزليلي، معلومات مؤكدة وأحياناً مشخصة.

وعلى الرغم من أن 100% من مرضى الـ SLE تقريباً يملكون ANA، كما عند مرضى صلابة الجلد والتهاب العضل المناعي الذاتي، فإن نسبة المرضى ذوي الاختبارات الايجابية في الأمراض المفصلية الأخرى أقل بكثير. وخلافاً لذلك، فإن 15-25% من الناس الأصحاء يملكون الـ ANA عند استعمال أدوات الاختبار التجارية، وأحياناً في عيارات عالية مثل 1:320 وإن الأشخاص المسنين والمرضى ذوي الأمراض الجهازية غير المفصلية كالأورام الخبيثة، والأمراض الغير مفصلية المناعية الذاتية مثل التهاب الدرق أو قصورها لديهم تواترات عالية. وإن أضراراً مناعية ذاتية خاصة أخرى يمكن أن تكون أكثر فائدة وهي مناقشة في فصول تالية. ويتواجد العامل الرثواني تقريباً في 80-90% من المرضى ذوي التهاب المفاصل الرثواني كما يتواجد أيضاً في أمراض مفصلية أخرى مختلفة وفي الخمج المزمن وفي التشوآت وتقريراً في كل حالة يمكن أن تسبب فرط غلوبولين الدم المزمن. وسواء الاختبارات الايجابية أو السلبية غير مشخصة ويجب أن تفسر النتائج اعتاداً على الموجودات السريرية فقط.

وإن الاختبارات من أجل بروتينات الطور الحاد والبروتين النشط - C. ومعدل ترسب الكريات الحمر هي غير مميزة، ولكن النتائج الايجابية تقترح وجود حالة التهابية. وفي بعض الحالات كما عند مرضى التهاب الشرايين ذو الخلايا المرطلة وألم العضلات المتعدد الرثوي فتكون هذه الاختبارات مفيدة في التشخيص ومتابعة تطور المرض والعلاج. ويقترح وجود فقر الدم داء مزمن أو فقر دم انحلائي، أما قلة البيض وخصوصاً قلة اللمفاويات فتقترح الـ SLE، فيما تشير كثرة الصفيحات لالتهاب فعال. قد تعكس كثرة البيض أيضاً التهاباً أو خمجاً، فيما ترفع المعالجات بالستيرويدات القشرية أيضاً تعداد خلايا الدم البيضاء وغالباً بشكل مفاجئ. يجب أن يجري تحليل البول دائماً في المرضى المصابين بمرض جهازى، وهنا يجب أن يبحث الطبيب عن بيلة البروتين، خلايا الدم لحمرء والاسطوانيات كدليل على اعتلال خفي بالكلى.

### الدراسات الشعاعية

يظهر التقييم الشعاعي غالباً تغيرات وصفية لأمراض خاصة. في التهاب المفاصل الرثواني، حيث يشاهد لدى المرضى بشكل تقليدي داء تاكلي للمفاصل الصغيرة للمعصم النانثي الزندي، المفاصل السنية السلامية والمفاصل بين السلاميات القريبة، والمفاصل الصغيرة في القدم. وتكون هذه التآكلات غير ارتكاسية خفية وبالمقارنة مع التهاب المفاصل الصدا في التاكلي الذي يشاهد في ارتكاس مصلب حيث يكون المريض منظر مجهري مميز للمفاصل يدعى آفات (Pencil In - Cup). قد تشاهد بالنقرص، تآكلات كبيرة مع حواف متصلبة متدلّية وحتى توهات بجانب المفصل. وفي التهاب الفقار المقسط، يشاهد التهاب المفصل الحرقفي العجزي عند تصوير الحوض وله نوعية تشخيصية كبيرة حيث يشاهد نواتئ رباطية (تكلس الحافة الخارجية للحلقة الليفية)، نواتئ عظمية جسرية، تكلس الأربطة الشوكية وبمراحل متأخرة شوك نموذجي يشاهد بتصوير الصدر والقطن. يشاهد في التهاب العظم والمفصل تضيق للمسافة المفصلية مهاميز عظمية وتصلب. إن الكلاس الغضروفي الموجود بشكل شائع وقد يكون غير عرضي أو قد يقود لالتهاب المفصل بالبلورات. تعتبر الصور الشعاعية أقل فائدة بكثير في التهاب المفصل الحاد لأن التغيرات العظمية تأخذ وقتاً حتى تتطور، وفقط في انتان المفصل يشاهد الطبيب التخرب باكراً.

## التهاب المفاصل الريثاني

### الفيزيولوجيا المرضية

في مفصل مصاب بالتهاب المفاصل الريثاني (RA)، تلاحظ حدثان مرتبطتان ببعضهما (جدول 78-1) إن الألم المفصلي والانتباخ هما ثانويان للحدثية الالتهابية في المنطقة الزليلة والسائل المفصلي وهذه الحدثية الالتهابية هي نتيجة الجذب الكيميائي لعديدات النوى وتفعيلها، ونتيجة لتحرير البروستانويدات (البروستاغلاندين اللوكوترين)، نتيجة لتوليد جزيئات الأوكسجين الارتكاسي والتي تتضمن الجذور الحرة وشوارد فوق الأكسيد وكل من بيروكسي النترات والحموض البيروكسية، إن أنظيمات الكريات عديدة النوى (المضمنة للأنزيمات الحالة لبروتينات المطرق المعدني Matrix Metalloproteinases مثل الكولاجيناز (stromelysin) والكاتيبسين تسبب الإنتكال الغضروفي السطحي. والأكثر أهمية من التخرب الغضروفي والعظمي هو الحدثية الجارية في النسيج الزليل حيث أن تكاثر الخلايا الزليلة يحرض من قبل اللعفاويات والوحدات لتقوم هذه الخلايا الزليلة بتصنيع Metalloproteinases الذي يخرب المطرق الغضروفي والعظمي مباشرة وتقوم هذه الخلايا أيضاً بتحرير طليعة البروستانويدات الالتهابية (صورة 78-1) وتنتج وحدات الأنترلوكين 1 (IL1) والعامل المنخر للورم TNFα وهما أساسيان في هذه العملية. إن TNFα مفتاح أساسي في تفعيل Matrix Metalloproteinases، أما الإنترلوكين 1 (IL1) فهو أساس في حث البروستاغلاندين (PGE2)E2 وأيضاً فإن TNFα و IL1 واللفوتوكسين هي عوامل مفعلة للخلايا (الهادمة) للعظم وهي الخلية الأساسية في ارتشاف المطرق المتكلس. إن السبل المنشط والناتج عن تكاثر النسيج الزليل يغزو الغضروف والعظم ويسلك سلوكاً مشابهاً للغزو الورمي. أما السيتوكينات الأخرى مثل IL-6 والمحرض ب: IL-1 و TNFα وأيضاً بالأنترلوكين 1 نفسه فإن هذا الأنترلوكين يلعب دوراً في التظاهرات الجهازية للمرض مثل ارتفاع درجة الحرارة والألم العضلي، ونقص الوزن، وتحريض إفراز بروتينات الطور الحاد. وتصنع الباثيات والخلايا المصورة الكائنة في النسيج الزليل العامل الريثاني والضد IgM الذي يصبح فيما بعد IgG وكذلك باقي الأجسام الضدية، شاملة الأضداد المصنعة ضد نواتج تحطم المطرق. (اللحمة). هذه الأضداد تصل إلى السائل الزليل (وكما المعقدات المنعية) تلعب دوراً في تفعيل المنعمة وكذلك في الجذب الكيميائي لعديدات النوى وتفعيلها.

### التظاهرات السريرية

التهاب المفاصل الريثاني RA هو التهاب - مفاصل متناظر، يصيب في الحالة النموذجية المفاصل الصغيرة لليدين والقدمين والمعصمين

التهاب المفاصل الريثاني (RA) هو مرض جهازى يتضمن التهاب مفاصل متعددة، ويصيب المفاصل الصغيرة والكبيرة وينتضمن أيضاً مظاهر يسيية أخرى. إن النموذج الالتهابي البدئي لالتهاب المفاصل يحصر مظاهر سريرية مميزة مثل اليبوسة الصباحية، تحسن الأعراض عند إجراء التمارين الرياضية. وتتطور لدى أغلب المرضى نتيجة ما من التخرب العظمي والغضروفي، كذلك الأمر بالنسبة لأغمد الأوتار. كما تتطور الحالة لدى العديد من المرضى نحو التشوه وفقدان هام لوظيفة المفصل. أما التظاهرات خارج المفصلي، والتي تتضمن التهاب الأوعية أيضاً. فهي شائعة، ومن الممكن أن تصيب قريباً أي عضو في الجسم، وقد تكون هذه الإصابة خطيرة وجدية.

### الدراسات الوبائية والمورثية

إن التهاب المفاصل الريثاني RA هو من بين أشيع الأمراض المناعية الذاتية، وهو ينتشر بنسبة 1٪ تقريباً بين أفراد المجتمع ونسبة انتشاره هي نفسها في الولايات المتحدة الأمريكية - أوروبية - أفريقية. ولكن ولسبب ما هي منخفضة عند الآسيويين. ومعدل إصابة الإناث إلى الذكور هو 3 إلى 1. وأشيع الأعمار لهجمة RA هي في العقود من الثالث إلى الخامس من العمر. وإن مستند الكريات البيض البشرية DR4 (HLA-DR4) يشكل عامل خطورة مورثي والأشخاص الذين لديهم هذا المستند يميلون لأن تكون أصابتهم أكثر جدية وخطورة والإيجابية المصلية أكثر (أي إيجابية العامل الريثاني في المصل). وإن متالية الحموض الأمينية DR4 النوعية في موقع الارتباط على الجزيء المستضدي. DRB-B توهب لحدوث المرض. وإن السبب الأساسي للمرض (والذي هو المحرض المطلق للمرض في السوي المستند) ما زال مجهولاً.

### الأمراضية

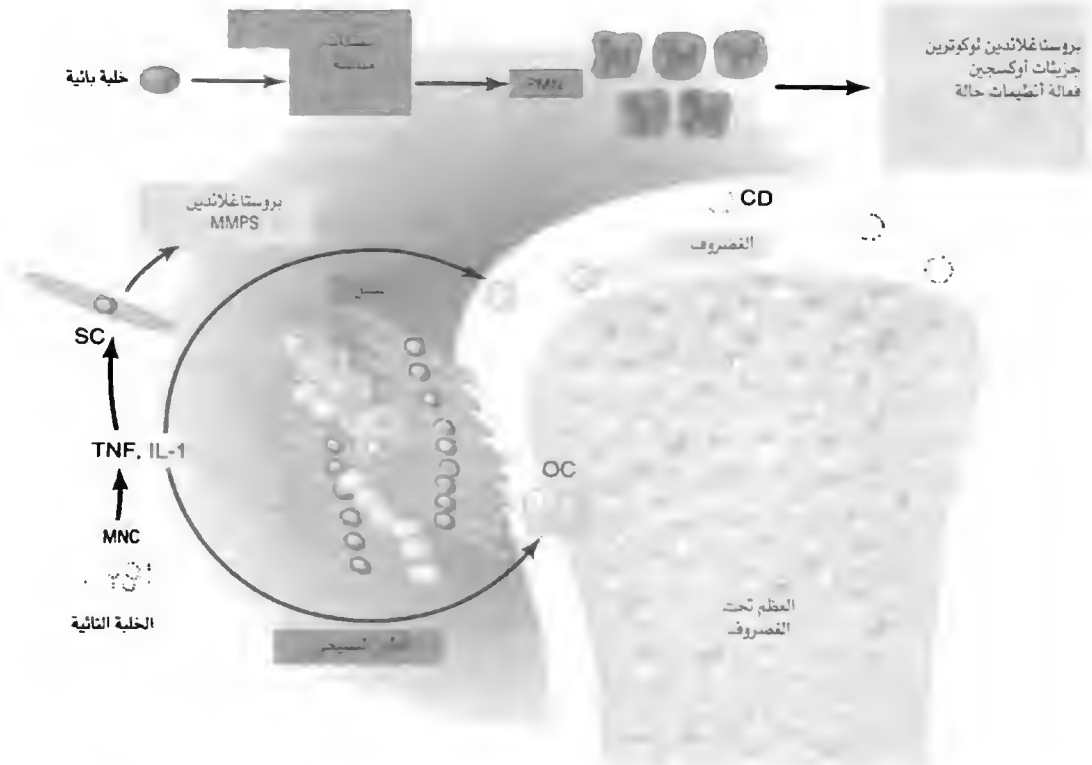
إن السمة المميزة للأذية المفصلي هي السبل الزليلي Synovial Pannus، وهو تكاثر في النسيج الزليل مع ارتشاح بوحدات النوى وبشكل أساسي الوحدات، والتأثيرات. هذا السبل يغزو السطح العظمي الغضروفي الزليل محدثاً تخرباً مترياً للعظم والغضروف وهذه الحادثة تظهر بالتصوير الشعاعي بشكل واضح على شكل إنتكال عظمي هامشي، أما في النسيج الأخرى مثل النسيج الزليلي فمن الممكن رؤية العقيدات الرئوية، حبيبومات كبيرة مع نخر في مركزها، محاطة بوحدات النوى، والطبقة الخارجية مؤلفة من الخلايا الناسجة تحيط بها كالسليج. التكدر الشبيه باللعفاوي قد يكون غزيراً حتى أنه يبدو مشابهاً للجريبات شبيهة اللعفاوية.

## الجدول 78-1. أمراض التهاب المفاصل الريفاني

|  |
|--|
| الطور النسيجي  |
| الخلايا المناعية تتوضع في النسيج الزليل                  |
| حشد وتعبئة الخلايا والبلازما والوحيدات                   |
| تفعل وتكاثر الخلايا وتحريرها لسيوتوكيناتها               |
| البلازما تصنع العامل الريفاني وغيره من الأجسام الضدية    |
| الوحيدات تصنع السيوتوكينات الالتهابية IL4, IL6, TNFα     |
| الخلايا الزليلة تتكاثر وتتفعل بال IL4, TNFα              |
| إطلاق الإيكوزانويدات الالتهابية PGE2                     |
| تركيب الكولاجيناز وغيره من الأنزيمات الحالة              |
| (بروتيناز المطرق المعدني)                                |
| إنتكال العظم والغضروف                                    |
| تفعيل كاسرات العظم والخلايا الغضروفية                    |
| إطلاق البروتيناز   |
| ارتشاف العظم والغضروف                                    |
| الطور السائل   |
| توضع المعقدات المناعية في السائل الزليل                  |
| تفعيل المتممة وإطلاق C3a, C5a                            |
| حشد وتعبئة العدلات وتفعيلها                              |
| إطلاق البروستاغلاندين والوكو وجزئيات الأوكسجين الارتكاسي |
| إطلاق أنزيمات الليبوزومات (الحسيمات الحالة)              |
| توسع الأوعية وتطور ازدياد الانصباب المصلي والألم والتورم |
| إنتكال غضروف في سطحي                                     |

والكاحلين. ومن المفاصل الأخرى التي تصاب بكثرة العمود الرقبى. الكتفين، الوركين والركبتين ويمكن لأي مفصل من المفاصل الزليلة أن تصاب بالمرض مثل المفصل بين الفهقة والفائق (رقبية أولى وثانية). والمفصل الصدغي الفكي السفلي. والمفصل الحلقى الطرجهاري. وتكون المفاصل المصابة متورمة، ساخنة، ممضعة وقد يحدث فيها انصباب. ويصح الغشاء الزليل (الذي يكون عادةً بثخانة عدة طبقات خلوية) مجسوساً بالفحص السريري وهذا ما يدعى التهاب الغشاء الزليل Synovitis. وتستمر اليبوسة الصباحية عادةً أكثر من ساعة وغالباً عدة ساعات وهي تشكل مظهراً كلاسيكياً في التهاب المفاصل الريفاني (RA) وكذلك في غيره من أمراض المفاصل الالتهابية. وتكون فترة الصباح أسوأ فترات النهار بالنسبة للمرضى. وبشكل عام تخف الأعراض لديهم على التمارين المعتدلة (الجدول 78-2).

وبمرور الوقت، يتطور ال RA لينتهي بتخرب وتشوه المفصل، وتظهر الأذيات الانتكالية للعظم والغضروف على التصوير الشعاعي وبالتشريح المرضي في المنطقة الهامشية للعظم والغضروف في مكان اتصاله بالغشاء الزليل. ويؤدي التهاب أغمد الأوتار العضلية إلى تبدل موقعه وتمططه و/أو تقاصره. ومن بين أشيع التشوهات الحادثة الانحراف الرندي في مستوى المفاصل السنية السلامية MCP وكذلك تحت خلع راحي في مستوى هذه المفاصل وتحت خلع راحي في مستوى المعصم وتقفعات عاطفة وباسطة في مستوى المفاصل بين السلاميات القريبة PIP والبعيدة DIP. وينتج عن هذه التشوهات تشوه عنق الوزة Swan Neck (تقفع انعطاف في DIP وفراط بسيط في PIP). أو تشوه الزر Boutonniere



الشكل 78-1: الحدوثات المرضية في التهاب المفاصل الريفاني: يغزو السبل الزليلي المتكاثر السطح العظمي الغضروفي ثم يفعل الانتروكين أو العامل النخر للورم ألفا (TNFα) الخلايا الزليلة SC فتنتج البروستاغلاندين وال MMPs في السائل الزليل وإن عديدات النوى FMN الخلايا الغضروفية MNC وحيدات النوى DC = نافضات العظم.



الخلايا الحاد مع نزف رئوي. وإن التهاب الأوعية المترافق بوجودات معقدات مناعية دورانية من ال IgG والعامل الريثاني يؤدي إلى التهاب أذيات جلدية مثل التقرجات والتخثرات الجلدية والتهاب عصب وحيد متعدد كما يؤدي إلى حدوث احتشاء أمعاء. وغالبا ما تتواجد متلازمة جوغرن لدى هؤلاء المرضى. وإن متلازمة Felty (تضم ضخامة الطحال - قلة الكريات البيض وانتانات رئوية ناكسة) هي اختلاط نادر للمريض فإذا حدثت فإنها تتوافق غالبا مع تقرجات بالساقين والتهاب أوعية. وحتى لدى المرضى غير المصابين بالتهاب الأوعية أو الإصابة الرئوية أو الجنبية التأمورية نجد أن معدل الوفيات لديهم يزداد بالعديد من العوامل والأسباب ومنها التأثيرات الجانبية للعلاج، والاختلاج.

## التشخيص

يشخص التهاب المفاصل الرثواني سريريا. ويعد التهاب الغشاء الزليل المتناظر للمفاصل الصغيرة (الذي يتميز بكون هذه المفاصل الملتهبة ساخنة متورمة مع ضخامة بالغشاء الزليل وبيوسة صباحة وتعيب....) العرض البدئي الكلاسيكي لهذا المرض. ويحدث لدى حوالي 20-30% من المرضى إصابة مفصليّة وحيدة عادة في الركبة، ولدى هؤلاء المرضى لا يمكن وضع تشخيص المرض إلى بعد تفاقمه. ومن الممكن للذئبة الحمامية الجهازية SLE أن تبدي نفس الأعراض السريرية لـ RA بحيث يصعب التشخيص إلى حين ظهور باقي أعراض المرض. ومن الممكن لداء (Lyme) في حالات نادرة أن يصيب عدة مفاصل وبصورة متناظرة خلال فترة الهجمة. وأما التهاب المفاصل الفيروسي فأفضل ما يميزه عن ال RA هو سيره المحدد لذاته. وعند المرضى كبار السن يجب أن نضع في اعتبارنا الألم العضلي الروماتيزمي المتعدد وقصور الدرق والمتلازمات نظيرة الورمية.

أكثر الفحوص المخبرية فائدة في هذا المرض هو فحص السائل المفصلي، إذ يكون السائل المفصلي التهابيا وفيه أكثر من 10000 كرية بيضاء مع سيطرة لعديدات النوى حيث تشكل 80% منها أو أكثر. ونستطيع أن نجد العامل الريثاني (وهو ضد Igm الذي يصبح IgG بعد فترة) لدى حوالي 80-90% من المرضى المصابين بال RA. وإن وجود العامل الريثاني غير ضروري وغير كافٍ للتشخيص إذ أن هناك أمراضا أخرى مثل الذئبة الحمامية الجهازية قد يكون العامل الريثاني سلبيا لديهم وإن المرضى إيجابيين العامل الريثاني أكثر استعدادا لأن يكون سير المرض لديهم أشد ولأن يصابوا بالعقيدات الرثوانية ولأن يصابوا بمظاهر المرض خارج المفصليّة من المرضى سلبيين العامل الريثاني. ومن الشائع وجود الأضداد المضادة للنوى لدى مرضى ال RA ولكنها غير مساعدة في التشخيص.

## العلاج

إن الهدف الأساسي من العلاج هو تخفيف وكبح الألم، وإن تحافظ ما أمكن على وظيفة المفصل وأن نتجنب ونقي المفصل من التشوه والتخرب. وتقيد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) في السيطرة على الألم والالتهاب وبالتالي تزيد وتحسن من القدرة الوظيفية اليومية للمريض، ومن ناحية ثانية فهي لا تؤثر في الحدوث الإلزامية الأساسية وبخاصة ائتكال وتخرب المفصل، وإن عمل هذه الأدوية يكون بتثبيط تركيب البروستاغلاندين وذلك من خلال تثبيط أنزيم Cyclooxygenase (COX). وإن ال Aspirin وغيره من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقالية مثل Ibuprofen يثبط كلا من

الجدول 78-2. الميزات السريرية لالتهاب المفاصل الريثاني المفصليّة

|   |
|---|
| البيوسة الصباحية  |
| لحوم متصلية متناظر  |
| ميل لإصابة المفصل التالية: المعصم مابين المفاصل القريب السلية |
| الصلابة، الخبطة السليمة                                       |
| إنتقال العظم والعقود  |
| تحت خلع مفصلي، الحركات الردي                                  |
| سائل مفصلي التهابي  |
| متلازمة النفق الرسغي  |
| قياسات HsCRP  |
| غير مفصليّة   |
| العقيدات الرثوانية، تحت الجلد، في الرئة وفي الصلبة            |
| التهاب الأوعية وخاصة في الجند والأعضاء المحيطة والأمعاء       |
| التهاب الحبل والتأور  |
| تقرجات في الساقين   |
| متلازمة Felty   |

(وهو تقع انعطاف في PIP وفترط بسط في DIP). ويؤدي تآكل الناتئ الأبري للزند إلى تشكل بوارز عظمية حادة قاطعة وتمزق في أوتار الباسطات أما التهاب الغشاء الزليل في مستوى المعصم فيؤدي إلى انضغاط العصب المتوسط وإلى متلازمة النفق الرسغي. وقد تؤدي إصابة العمود الرقبي إلى تحت خلع بين الرقبة الأولى والثانية (C2-C1) وبالتالي انضغاط في النخاع الشوكي مما يتطلب أخذ الحذر والانتباه عند تحريك عنق المريض عندما يكون تحت تأثير التخدير استعدادا لإجراء عمل جراحي ما. ومن الممكن مراقبة وتقييم درجة تحت الخلع هذا بالانتباه إلى مسافة بين C1 والناتئ السني لـ C2 على الصور الشعاعية بعائتي العطف والبسط. وفي حال انضغاط النخاع الشوكي فيجب إجراء تدخل جراحي إسماعلي لإزالة هذا الانضغاط. وإن اثبات السائل الزليل من الركبة نحو البيلة قد يقلد التهاب الوريد الخثري وأحيانا قد يقلد التهاب النسيج الخلوي Cellulitis.

وتختلف شدة المرض وسيره السريري بين مريض وآخر. فيكون تطور المرض لدى بعض المرضى بطيئا متوسط الشدة مع تشوهات قليلة وبعض التغيرات العظمية المخربة. وبالمقابل نجد لدى غيرهم تطور سريع للمرض مما يؤدي في حال عدم العلاج إلى العجز والتشوه في المفاصل المصابة. ويقع معظم المرضى بين هذين الوضعين مع درجات مختلفة من اضطراب الوظيفة، ويكون لدى البعض تغيرات شمعية أو شاحبة على مدار سنوات مع هجمات حادة لأربطة وحيدة أو متعددة.

وإن التهاب المفاصل الريثاني (RA) هو مرض جهازى له مظاهر رئيسية مثل البيوسة الصباحية - التعب - ارتفاع حرارة بسيط - نقص وزن - ألم عضلي - وفقر دم. وكما يمكن أن تصاب أعضاء أخرى بالمرض غير الجهاز العصبي الهيكلي (جدول 78-2)، وإن العقيدات الرئوية المجسوسة بوضوح تحت الجلد تتواجد غالبا عند المرفق، كما تتواجد على طول أوتار الباسطات وأيضا وبشكل أقل شيوعا في الرئة الجنب - التأمور - الصلبة - وأماكن أخرى مثل القلب في بعض الحالات النادرة. وإن ظهور عقيدات رثوانية رئوية متعددة لدى مريض مصاب بال RA وتغير الرئة يعرف باسم متلازمة Caplan. وقد يحدث التهاب جنبي - التهاب تآموري وتليف رئة خلالي لدى قلة من المرضى. وقد يكون التهاب التأمور شديدا ومهددا للحياة. وقد يتشارك التهاب الرئة



إلا أنه بعد التعرف على مدى العجز الناجم عن ال RA، وبعد أن تبين أن الكثير من هذه الأدوية تمنع تقدم الحديثة الانتكالية أصبح استخدام هذه الأدوية يتم بشكل أبكر وعلى نطاق أوسع.

إن ال Hydroxychloroquine Methotrexate (Chloroquine)، Gold، D-Penicillamine، Azathioprine، sulfasalazine، Oral Gold، Salts، Cyclosporine، و Cyclophosphamide كلها من ال SAARDs. ومن المرجح أن يكون ال Methotrexate أكثر الأدوية استعمالاً بسبب فعاليته الكبيرة وسميته المنخفضة نسبياً وسهولة امتصاصه، ويبدأ تأثيره وعمله بشكل أسرع من باقي الأدوية في مجموعته (قبل مرور 4 أسابيع على البدء به). ولهذا الدواء تأثيرات جانبية دموية وورثوية وكبدية، وهذه الأخيرة تتمثل في خطورة منخفضة لحدوث التشمع، وهناك إمكانية كبيرة في أن تكون له تأثيرات ماسخة. وإن الليفلونوميث مثبط للتصنيع الحيوي للبريميدين وتظهر سيمائه السمية وفعاليتها مشابهة للميتوتركسات. وإن الهيدروكسي كلوروكين هو أقل سمية ولكن يظهر أيضاً على أنه أقل فعالية للأمراض الشديدة وله بداية بطيئة للفعالية. ويستخدم السلفاسالازين بكثرة في أوربة من الولايات المتحدة. ولأسباب غير واضحة لم تبدي الدراسات في US مستوى الفعالية الملاحظ في أوربة. ولقد كان المينوسكلين متواضعاً في فعاليته في دراسات كبيرة متعددة. ويمكن أن يعمل على تثبيط غشاء الجسم الحال ويثبط تحرير الأنزيم البروتيني و/أو بتحريض السيبتوكين المضاد للالتهاب IL-13 وإن المشاركة بين العوامل يمكن أن تؤثر عند بعض المرضى الذين تفشل معهم العوامل المفردة.

وإن ال Cyclosporine و Azathioprine و Cyclophosphamide هي من مثبطات المناعة وهي فعالة في علاج مرضى ال RA. وبالإضافة إلى خطورة الإصابة بالأخماج الشائعة والنادرة عند استخدام هذه الأدوية فإن استخدام ال Cyclophosphamide يحمل خطورة حدوث سرطان مثانة أو خباثة لمفاوية متأخرة، كما يمكن أن تحدث هذه الأخيرة في سياق استخدام ال Azathioprine. وتعتبر أملاح الذهب من بين الأدوية الأقدم في SAARDs، وتعد تيمولات أو تيولوجوكوز الذهب المعطاة على شكل حقن أسبوعية فعالة في السيطرة على المرض لدى الكثير من المرضى. وتؤدي لدى عدد قليل من المرضى إلى خمود تام للمرض. إلا أن الكثير من المرضى تحدث لديهم تأثيرات جانبية مثل تثبيط نقي العظم والتهاب كبد وكلية والطفح. ولا تبدأ الاستجابة لهذا الدواء بالشكل النموذجي إلا بعد 2-6 أشهر من العلاج. ويبدو أن الذهب المعطى فموياً أقل فعالية ويمكن أن يعمل بطرق مختلفة. وإن تكرار التأثيرات الجانبية وإتاحة عوامل أكثر تأثيراً تقود لاستعمال أقل لأملاح الذهب.

وإن العوامل الحديثة والأكثر فعالية هي المعالجة المباشرة المضادة للسيبتوكين. وإن ال ايتانرسيب هو جزيء يحوي على مستقبل p75-TNF-α القابل للانحلال والمرتبطة مع القطعة Fc البشرية. ويثبط فعل ال TNF-α وبشكل استثنائي يؤثر في السيطرة على تظاهرات المرض. متضمنة المرض الهادم للعظم. ويعطى ال ايتانرسيب بالحقن تحت الجلد مرتان في الأسبوع وإن ال infliximab هو ضد وحيد النسيلة لـ TNF-α والذي أثبت أيضاً أنه فعال جداً. ويعطى بالحقن الدوري داخل الوعائي. وإن سرعة وأهمية الاستجابة السريرية لهذه العوامل قد جاوزت تلك العائدة لأي دواء آخر قد استخدم سابقاً. وهناك عوائق على أية حال. وإن كلا ال infliximab وال ايتانرسيب أكثر غلاءً من المتوتركسات أو ال DMARDs. ويتوافق كلا العاملين مع زيادة خطر الالتهاب، وعملياً تثبيط التدن الرئوي. وإن التقارير أكثر تواتراً مع

ال (COX1) وال (COX2) في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الحديثة الانتقالية ذات ميل واضح لتثبيط ال (COX2) (انظر المناقشة لاحقاً).

وإن مقادير الأدوية المضادة للالتهاب المستعملة في ال RA أعلى بكثير من المقادير المستعملة في تخفيف الألم أو خفض الحرارة. حيث نستخدم 12-16 من ال Aspirine في اليوم أو 2400 - 3200 Mg من ال ايبوبرفين/يومياً. وعلى الرغم من أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية آمنة إلا أنها تحدث لدى بعض المرضى تأثيرات سمية هامة وخطيرة كسميتها المعوية (وخاصة أحداثها للنزف المعوي وانثقاب القرحة) وفعلها المثبط لعمل الصفائح وانقاصها للجريان الدموي الكلوي. وإن إعطاء هذه الأدوية لعدد كبير من المرضى وحدوث الاختلاطات ولو بنسبة صغيرة قد شكل أرقاماً ضخمة من الاختلاطات الخطيرة وحتى القاتلة. وهذه التأثيرات الجانبية التي مر ذكرها هي نتيجة مباشرة لتثبيط اصطناع البروستاغلاندين. وإن إنتاج البروستاغلاندين E2 (PGE2) في المخاطية المعدية وفي الكلية يتم بتوسط أنظم ال COX1 كذلك الأمر بالنسبة لتركيب الترومبوكسان A2 (Thromboxan) في الصفائح. وفي حين أن الإنتاج المحرض بالستيوكينات من ال PGE2 في الخلايا الزليلة وإنتاج ال PGE2 من قبل الكريات البيضاء المفعلة يتم بتوسط أنظم ال COX2. وكما ذكر من قبل فإن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الحديثة لديها انتقائية واضحة لـ COX2. وإن لهذه العوامل سمية معدية معوية أقل لكن لا يتم تجنب السمية الكلوية الكامنة. وإن ال COX2 المختارة ينتج عنها أيضاً تأثيرات أقل على وظيفة الصفائح. ويمكن أن يظهر ذلك كقصص في العوامل الحافظة القلبية مقارنة مع ال Nsaids الكلاسيكية وإن هذه إمكانية لا تزال قيد البحث.

وهناك نوع آخر من الأدوية دعيت: الأدوية المضادة للرثية المخففة للمرض: Disease - Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) أو الأدوية المضادة للرثية بطيئة الفعل Slow Acting Antirheumatic Drugs (Saards). انظر الجدول (78-3). وكما يشير الاسم الأخير فإن تأثيرات هذه الأدوية لا تبدأ بالظهور إلا بعد أسابيع بل وأشهر من البدء بالعلاج. وسابقاً كان الكثير من هذه الأدوية يعطى فقط في مراحل متأخرة من المرض و/أو للمرضى ذوي الحالات الأكثر تقدماً.

#### الجدول 78-2، علاج التهاب المفاصل الرثياني

|   |
|---|
| مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية                    |
| Aspirin   |
| Non-steroidal Salicylates                           |
| Nonsteroidal Non Selective Prostaglandin Inhibitors |
| Inhibitors 2 Selective Cyclooxygenase               |
| الأدوية المضادة للرثية بطيئة العمل                  |
| Azathioprine  |
| Cyclosporine  |
| D-Penicillamine                                     |
| Hydroxychloroquine                                  |
| أملاح الذهب المصفية (Gold Salts)                    |
| Auflumomide   |
| Methotrexate  |
| الذهب جزيء  |
| Minocycline   |
| Sulfasalazine                                       |
| العوامل البيولوجية                                  |
| (مستقبلات ال TNF المفعلة) Etanercept                |
| الأضداد المضادة لـ TNF                              |
| البروتينات المضادة لمستقلبات IL-1 (Interleukin)     |
| الستيوكينات المضادة للالتهاب                        |

\* غير مثبتة لـ RA أو في طور الدراسة TNF-α = العامل التخر للبرد

بينت الدراسات أن الـ Dmards تؤخر تطور الداء المفصلي الإنتكالي وتخفيف من الأعراض وتحسن من القدرة الوظيفية. وبعض الأدوية الجديدة من الـ Dmards أظهرت نتائج مذهلة على الأقل على المدى القريب. وفي حين أن معدل تحسن المرضى على المدى البعيد عند استخدامهم لهذه المركبات سواء بمفردها أو في إطار معالجة مشتركة مع أدوية أخرى مازال غير واضح.

وختاماً، فلقد تم قطع خطوات واسعة في فهم إمراضية الـ RA ونتائج السريرية. وعلى الرغم من أن السبب الأساسي للمرض ما زال مجهولاً إلا أن التقدم في مجالات علم الخلية والمناعة والجزيئات الحيوية قد أدى إلى تبدل مدهل في قابلية هذا المرض. ولقد أدى تقدم العلوم الجزيئية إلى تطوير صنف جديد من مثبطات البروستاغلاندين النوعية للـ COX2. وإن التطور في مجال المركبات البيولوجية الفعالة ومعالجة المرض بشكل باكر وهجومي يجب أن تقى المريض من تشوهات المفاصل وتخريفها كما يجب أن تحسن النتائج قريبة وبعيدة الأمد. وإن تقدير مدى فعالية هذه المركبات عبر الدراسات طويلة الأمد وتقييم أخطار وسمية هذه الأدوية سيحدد ما إذا كانت هذه الأدوية ستصبح النموذج الجديد لمعالجة الـ RA.

**اتفاق مسبقاً**  
لقد جرت المعاهد الأحياء أدوية جديدة والتي تستهدف حزيئات قبيل النهاية والمتوسطة في الآلية الإمراضية لالتهاب المفاصل الريثاني. وستأتي عوامل اصمامية متخصة الحزيئات المضادة للالتهاب طبياً والتي تستهدف النسل الجزيئية داخل وخارج الخلية لتبسيط التهاب والتحكم المفصلي. وإن مشاركة الدوائية، والمتصمة بيولوجية كبد من المحتمل أن تزيد من التأثير، وإن التحدي هو إيجاد عوامل تمنع الآلية الالتهابية دون أن تثبط آليات الحماية المفيدة للمضيف.

الـ infliximab وعلى أية حال فإن الـ infliximab له استعمال واسع في أوربة، حيث يسود التدن الهاجم. وستكون بقية المثبطات البيولوجية للـ TNFα والـ IL2 متوافرة قريباً، وإن مضادات مستقبلات الـ IL1 والـ anakinra قد تم إثباتها في معالجة التهاب المفاصل الريثاني. وهي الشكل المعاد ارتباطه لمثبطات الـ IL-1 الطبيعية. ويبدو أن الـ anakinra أقل فعالية من مثبطات الـ TNF-α في السيطرة على تضخم المفاصل والألم، ومن المحتمل أن تتاح عوامل أخرى. وإن الأشكال المعاد صياغتها من السيبتوكينات المضادة للالتهابات الطبيعية هي تحت التجارب السريرية.

وإن الستيرويديات القشرية يجب أن يكون استخدامها ضئيلاً وبمقادير قليلة ولفترة قصيرة. ومع أنها نافعة ومفيدة في حالات الاشتداد الوجيزة للمرض أو في إعطائها ريثما يبدأ عمل الـ Dmards، وتتطلب بعض الحالات استخداماً أطول للستيرويدات القشرية من أجل السيطرة على فعالية المرض. وإن الـ Prednisone بجرعات قليلة تقارب الـ 5 ملغ/اليوم لها تأثيرات مذهلة عادة خلال يوم أو يومين. وبالنسبة فلقد تبين بالتجربة أن البدء باستخدام الستيرويدات القشرية أسهل بكثير من إيقافها. وإن التأثيرات الجانبية للاستخدام طويل الأمد للستيرويدات (وخاصة في الحالات التي سبب فيها المرض عدم حركية نسبية) قد تكون مدمرة وتضم ترقق العظام والكسور المرضية وكذلك النخر اللاوعائي للظم. ولذلك يجب إعطاء الكالسيوم المكمل، فيتامين D وBisphosphonates للمرضى الذين يخضعون لعلاج طويل الأمد بهذه الأدوية. ويفيد حقن الستيرويدات داخل المفصل فقط في بعض المفاصل عندما تحدث الهجمة وهي الطريق ذات فعالية كبيرة وتقريباً ليس لها أي تأثيرات جانبية.

وتلعب الجراحة المستبدلة للمفصل دوراً هاماً في المرضى الذين تخرب أحد المفاصل لديهم تخرباً شديداً بسبب المرض وخاصة مفصل الركبة أو الورك. وأما تطبيق الجراحة المعيدة للبناء في اليد والقدم بشكل باكر فمن الممكن أن يحسن من وظيفة المفاصل المصابة وأحياناً قد يقي من التشوه والتمزق الوتري.

وتلعب المعالجة الفيزيائية والمعالجة المهنية (Therapy Occupational) دوراً مهماً لدى الكثير من المرضى. وإن المعالجة الفيزيائية تزيد من قوة العضلات وتحافظ وتحسن من حركة المفصل. وإن وضع جبيرة للمعصم تستخدم أثناء الليل قد تساعد في تجنب التشوه. وهناك أشياء متنوعة حالياً تساعد على حماية المفاصل وتلعب دوراً مساعداً في جعل النشاط اليومي للمريض أكثر سهولة. وإن هذا المدى من عروة الزر إلى القبضات الخاصة من أجل المفاتيح وأدوات الكتابة ولرفع الكراسي وكروسي الحمام.

## الإنذار

تبين المعلومات المتوافرة أن 50% من المرضى يصبحون عاجزين بعد مرور سنوات من المرضى لديهم. وكما يزداد معدل الوفيات الكلي، وعلى الأقل لدى المرضى ذوي الحالات الشديدة من المرض. وإن زيادة الوفيات مرتبطة بإصابة المرضى بالأخماج، بالداء الكلوي أو الرئوي، وبالنزف المعدي المعوي الذي تنتج بعض حالاته ودون أي شك عن المعالجة الوريدية. وتبين أن المعالجة الباكرة والهجومية بالـ Dmards مفيدة في علاج الـ RA ويستجيب أغلب المرضى بشكل جيد لها. ولقد

## اعتلالات المفاصل الفقارية

البيض هو نسبة 6% إلى 8%. ومن ناحية ثانية، حوالي 90% من مرضى التهاب الفقار اللاصق البيض و80% من مرضى متلازمة Reiter البيض أو من مرضى اعتلالات المفاصل الفقارية الشباني هم إيجابيو الـ HLA-B27 كما أن هذه النسبة عالية أيضاً بين هؤلاء المرضى المصابين بالتهاب العنبة (Uveitis). وإن معدل إيجابية الـ HLA-B27 لدى المرضى المصابين بالتهاب بأمراض الأمعاء الالتهابية أو بالصداف والتهابات المفاصل المحيطية لا يكون مزداداً حتى ظهور التهاب الفقار لديهم حيث يبلغ حينئذ تواتر وجود الـ HLA-B27 لدى هؤلاء المرضى 50%. وإن تواتر وجود الـ HLA-B27 يختلف بشكل كبير بين المجموعات العرقية ولكنه يتشارك مع اعتلالات المفاصل الفقارية لدى كثير منهم. علاوة على ذلك، تتشارك مستضدات أخرى لمعد التوافق النسيجي الأكبر مع التهاب الفقار بين المرضى سلبياً الـ HLA-B27. ومستضدات النمط الأول هذه تملك تفاعلاً متصلياً مع الـ HLA-B27. وإن القوارض التي نقلت إليها مورثات الـ HLA-B27 تطورت لديها أمراض التهابية مشابهة بشكل مدعش لتلك الأمراض البشرية المشاركة مع B27.

بالإضافة إلى الصلة الوثيقة بين اعتلالات المفاصل الفقارية والعامل الجيني. هنالك ارتباط هام ما بين عوامل جرثومية وما بين إمرضية هذا المرض. فقد يحرض حدوث التهاب المفاصل التفاعلي عند وجود آنتان في الطرق البولية التناسلية بالمتدثرات التراخومية (Chlamydia Trachomatis) أو الإصابة بالإسهال بسبب الـ Shigella, Salmonella, Yersinia, Campylobacter. وهذه الاخماج يبدو أنها بمثابة منبه للبدء بالاستجابة الالتهابية. وقد يكون ذلك نتيجة لاستمرار وجود المستضدات الجرثومية في الدوران. وعلى كل حال، لا توجد نظرية واحدة لإمرضية اعتلال المفاصل الفقارية تفسر كامل طيف سريري هذه الأمراض. ونحن بحاجة للمزيد من الدراسات والأبحاث لنزيد من فهمنا منشأ هذه الأمراض.

و إن القاعدة المعقدة للجملة المناعية في اعتلالات الفقار ترتفع بملاحظة أن المرضى المخموجين بـ HIV يبدون أكثر احتمالية للإصابة بالداء الشديد. وخاصة التهاب المفاصل الصدائي. وباهتمام. عندما يتم علاج الـ HIV بالعوامل المضادة للفيروس ينخفض حدوث التهاب الفقار.

### المظاهر السريرية

#### المظاهر السريرية المشتركة في

#### اعتلالات المفاصل الفقارية.

وكما أشرنا سابقاً، فإن اعتلالات المفاصل الفقارية تبدي تشاركاً كبيراً في المظاهر السريرية فيما بينها ومن الأسهل أن نعتبرها مجموعة من الأمراض المترابطة فيما بينها. ويلخص الجدول 79-1 المظاهر السريرية لهذه الأمراض. وبسبب تأخر ظهور المظاهر السريرية

لتغير علامات المفاصل الفقارية سلبية المصل Spondyloarthropathies من مجموعة مترابطة من الأمراض الالتهابية ذات مظاهر سريرية مميزة عن باقي الأمراض الرثوية. ولاعتلالات المفاصل الفقارية أربعة أنماط لدى البالغين وهي التهاب الفقار اللاصق، التهاب المفاصل التفاعلي (داء Reiter)، التهاب المفاصل المرافق للأفات المعوية (أمراض الأمعاء الالتهابية)، و التهاب المفاصل الصدائي. وإن اعتلالات المفاصل المحيطية المترافقة مع أمراض الأمعاء الالتهابية أو مع الصدف لا تكون دائماً موجودة في التهاب الفقار كما يمكن اعتبارها موجودات مستقلة بذاتها. ونضيف إلى هذه الأنماط النمط الشباني من اعتلالات المفاصل الفقارية المشابه لالتهاب الفقار اللاصق ويستمر عادة حتى سن البلوغ 0 المظاهر الرئيسية لاعتلالات المفاصل الفقارية هي: التهاب المفاصلين المعجزين الحرقفيين (Sacroiliitis)، و التهاب الفقار (Spondylitis) و التهاب المراكز (Enthesitis) و التهاب العنبة (Uveitis). وهناك تظاهرات أخرى لكل نمط من الأنماط السابقة. ونظراً إلى أن هذه الأمراض شديدة التشابه فمن الأفضل أن تدرس بتسليط الضوء على التظاهرات المشتركة بين جميع الأنماط ومن ثم تشير إلى التظاهرات الخاصة بكل نمط منها.

### البوئيات

إن التهاب الفقار اللاصق أكثر شيوعاً لدى المراهقين والشباب الذكور، إلا أن هذا قد يكون نتيجة لقلة الحالات المشخصة لدى النساء إذ أن تظاهرات المرض لديهم تكون معتدلة أكثر منها لدى الرجال. و التهاب المفاصل التفاعلي أكثر شيوعاً لدى الرجال عندما تكون الحالة تالية لالتهاب الطرق البولية التناسلية بالمتدثرات التراخومية Trachomatis, Chlamydia. إلا أن هذا الاختلاف في انتشار هذا المرض ما بين الجنسين موجود حتى في الحالات التالية للإصابة بالزحار. وتصيب التهابات المفاصل التي تضم التهاب الفقار حوالي 5% إلى 8% من مرضى الصدف و10% إلى 25% من مرضى التهاب الكولون القرخي أو داء Crohn. ويظهر الفارق في معدل الإصابة ما بين الجنسين أيضاً في التهاب الفقار المرافق للصداف وأمراض الأمعاء الالتهابية ويكون هؤلاء المرضى عادة من البالغين الشباب أو متوسطي العمر. وإن سيطرة اعتلال الفقار تزداد أيضاً بالمشاركة مع الخمج بالـ HIV في الجمهرة.

### الإمرضية

من بين المظاهر اللافتة في اعتلالات المفاصل الفقارية تشاركها القوي مع الـ HLA B27 وهو أليل نوعي للموقع B في جملة مستضد الكريات البيضاء البشري (HLA) الذي يشفر مورثات النمط الأول من معد التوافق النسيجي الأكبر (MHC). وإن تواتر وجود الـ HLAB27 لدى

الجدول 79-1، مقارنة بين اعتلالات الفاصل النقرية

| التهاب المفصل<br>الأرتكاسي التالي<br>للإصابة الإحليلية | التهاب الفقار اللاصق     | التهاب المفاصل<br>التفاعلي التالي<br>للإصابة بالزحار | التهاب المفاصل<br>المرافق لاعتلالات<br>الصداع | التهاب المفاصل<br>الصداعي |
|--|--------------------------|--|---|---------------------------|
| ---  | ----                     | --   | +   | -                         |
| التهاب المتصل العجزي<br>الحرقفي                        |                          |  |   |                           |
| ++   | +++                      | ++   | +o  | ++                        |
| التهاب الفقار  |                          |  |   |                           |
| -----  | -                        | -----  | -----   | -----                     |
| التهاب المفاصل المحيطية                                |                          |  |   |                           |
| حاد أو مزمن  | مزمن                     | حاد > مزمن   | حاد أو مزمن                                   | مزمن                      |
| HLA-B27  | HLA-B27                  | HLA-B27  | HLA-B27                                       | HLA-B27                   |
| +  | +                        | +  | +   | +                         |
| اعتلال المراكز   |                          |  |   |                           |
| (عين، GU / العم) GU القلب                              | العين، GU الفم، GU       | GU العين   | GU العين                                      | الجلد العين               |
| تشمبات خارج<br>المفصلة العين القلب                     |                          |  |   |                           |
| متلازمة Reiter - SARA                                  | التهاب المفاصل Bekhterev | R متلازمة Renier                                     | داء Crohn التهاب                              |                           |
| NGU التهاب مفاصل                                       | Srumpell Marie داء       |  | الكولون القرحى                                |                           |
| منتشر  |                          |  |   |                           |

NGU = غير المكوّنات البنية - GI = Gastrointestinal التهاب الاحليل - GI = GENITOURINARY = بولي قدامية معدي معوي

مستند التكرير البيضي المشرقي HTA "النتائج الحاصلة" القطاعي المكتبة الحرس = SARA

وقد يحدث التهاب المرنكزات في كثير من المواقع التشريحية، وهذا يضم النواتئ الشوكية، الوصل الضلعي القصبي، الحذبة، الاسكية، الصفاق الاخمصى، ووتر Achilles.

وعندما يحدث التهاب المفاصل المحيطية في مرضى اعتلال  
المفاصل الفقرية فإنه يبدأ على شكل إصابة لعدد قليل من المفاصل  
بشكل أعراضى وغير متناظر تصيب الأطراف السفلية، وقد يتطور  
التهاب المفاصل ليصبح مزمنًا ومعقدًا للمريض. وهناك مظهر  
فريد لاعتلال المفاصل الفقرية وهو تورم لإصبع يد أو قدم كامل  
بشكل مفزلي يتحول إلى التهاب إصبعي أو الإصبع النفاقية Digits  
Sausagece.

ويعد التهاب العنبية (Uveitis) (وهو مرض التهابي في الفرفة الأمامية للعين)، من التظاهرات خارج المفصيلة الشائعة لدى مرضى اعتلالات المفاصل الفقرية وخاصة لدى المرضى إيجابيين الـ HLA-B27. وتحدث هجمة الـ Uveitis عادة في عين واحدة، تكون في بدايتها حادة، مسببة للألم وتترافق مع حدوث العين الحمراء ورؤية ضبابية، كما أن تكرار الهجمة أمر شائع. وقد يكون التهاب العنبية شديداً وقد يؤدي إلى العمى. ويمكن أن يكون التهاب العنبية الأمامي العرض الأول في اعتلالات المفاصل الفقرية ولذلك يجب علينا أن نجري مسحاً شاملاً بحثاً عن أعراض وعلامات هذه الأمراض.

وقد تصيب اعتلالات المفاصل الفقرية أحيانا أعضاء أخرى وقد تسبب زيادة في المراضة والمواتية بشكل ملحوظ ومهم. فالتهاب الأبهري وخاصة الذي يحدث في القسم الصاعد منه، قد يسبب قصور أبهري ناجما عن توسع جذر الأبهري، وتسليخ الأبهري واضطرابات الجملة الناقلة في القلب. ومن الممكن أن يحدث تليف في قمتي الرئتين والذي غالبا ما يكون بشكل مختال. وكما قد يحدث انضغاط للنخاع الشوكي ناجم عن تحت خلع للمفصل الفقري المحوري أو عن متلازمة ذيل الفرس أو عن الكسور الفقرية. وفي حالات نادرة قد ترافق اعتلالات المفاصل الفقرية طويلة الأمد مع داء نشواني ثانوي.

المختلفة لهذه الأمراض المزمنة، تبدو الحالة لدى بعض المرضى أنها تتطور من احد أنماط اعتلالات المفاصل الفقارية إلى نمط آخر، وعلى سبيل المثال مريض شخضت له في البدء الإصابة بالتهاب الفقار اللاصق يمكن أن تتطور لديه فيما بعد أمراض الأمعاء الالتهابية أو الصدف، ولهذا السبب يجب على الأطباء أن يكونوا متوقعين لإمكانية ظهور تظاهرات خارج مفصلية لدى المرضى المصابين باعتلالات المفاصل الفقرية.

لا تتشارك اعتلالات المفاصل الفقرية مع فحوص إيجابية للعامل الريثاني أو أعداد النوى أو أي فحوص مصلية مناعية ذاتية أخرى. وكما يمكن أن تكون هنالك قصة عائلية لالتهاب الفقار.

ويعتبر التهاب المفصل العجزي الحرقفي والتهاب الفقار سميتين مميزتين لاعتلال المفاصل الفقرية ولا نشاهدها في أي من الأمراض الروثية الأخرى. وقد يحدث شكل ملطف من التهاب المفصل العجزي الحرقفي مع ألم خلفي أو اليوي خفيف، لكن قد يسبب الالتهاب أيضا ألما شديدا. وعادة يحدث لدى المرضى يبوسة صباحية واضحة قد تستمر في بعض الأحيان لعدة ساعات كما يحدث لديهم الألم بعد فترة من عدم القيام بأي نشاط. ومن الممكن لالتهاب المفصل العجزي الحرقفي أن يقلد ألم العصب الوركي (عرق النسا) مع انتشار الألم إلى الإلية والتسم الخلفي من الفخذ. ومن الممكن أن يحدث التهاب الفقار في أي مكان من العمود الفقري ولكنه غالبا ما يحدث أولا في العمود القطني ومن ثم في العمود الرقبى والصدرى. وحيث تصبح مفاصل العمود الفقري والمفصلين العجزيين الحرقفيين مؤلمة ومتيبسة مع ازدياد تحدد مجال الحركة باستمرار بسبب حدوث الاندماج العظمي. وإن إصابة مفاصل العمود الفقري والمفاصل الضلمية الفقرية قد سبب تناذر رئوي حاصر. وكذلك فإن التصاق واندماج فقرات العمود الفقري يزيد من خطر كسور الفقرات لدى مرضى اعتلال المفاصل الفقرية، واعتمادا على زاوية الالتصاق قد يحدث حداب ملحوظ وانخفاض خط النظر. وعند اكتمال الالتصاق العظمي يتناقص الألم بشكل ملحوظ.

## المظاهر السريرية الخاصة في اعتلالات المفاصل الفقارية

### التهاب المفاصل التفاعلي (داء Reiter)

المفصل العجزي الحرقفي مع أي من النماذج الأربعة الأخرى. وتزداد نسبة الـ HLA-B27 لدى المرضى المصابين بالتهاب الفقار أو التهاب المفصل العجزي الحرقفي ولكنها لا تزداد ما بين مرضى باقي النماذج. وهناك تزامن خفيف أو ليس هنالك تزامن مطلقاً ما بين الإصابة الجلدية والتهاب المفاصل لدى مرضى الصاف ومن الممكن لكل منهما أن يسبق حدوثه ظهور الآخر بعدة سنوات.

### التهاب المفاصل المرافق لاعتلالات الأمعاء (أمراض الأمعاء الالتهابية)

وتتشارك أمراض الأمعاء الالتهابية، داء Crohn والتهاب الكولون القرحي، (انظر أيضاً الفصل 36) كثيراً مع اعتلالات المفاصل الفقارية والتهاب المفاصل المحيطية سوية. ويكون التهاب المفاصل المحيطية في الحالة النموذجية غير أثكالي وقليل عدد المفاصل.

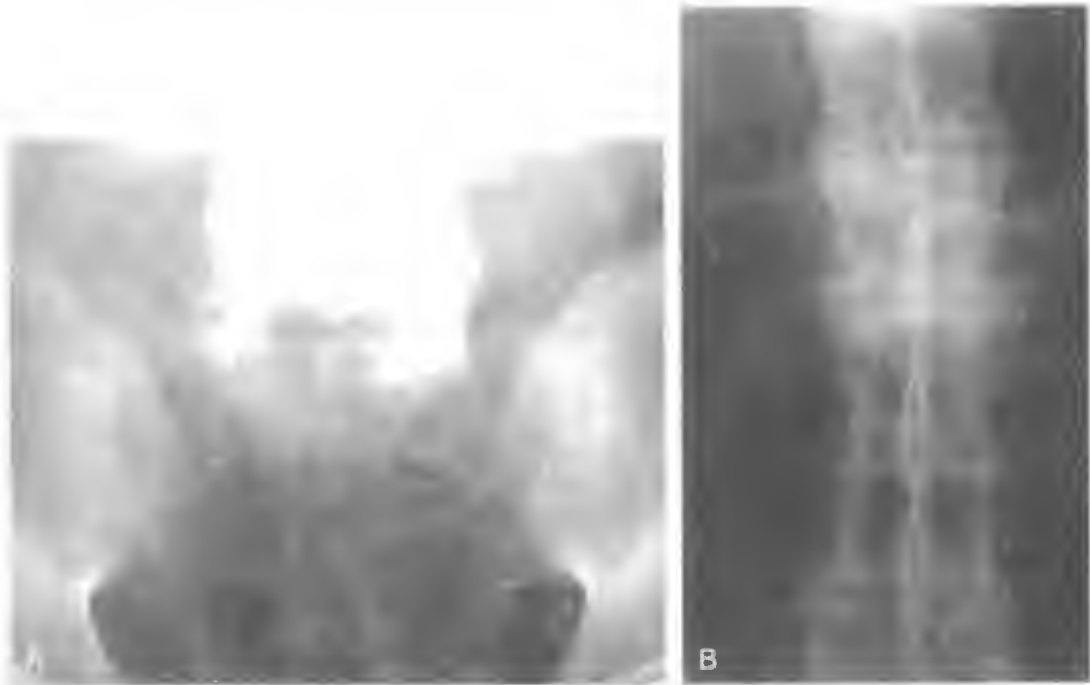
### التظاهرات الشعاعية

تعتبر التظاهرات الشعاعية لاعتلال المفاصل الفقارية تظاهرات نوعية، وفعلية هي مشخصة للمرض على أساس فحص سريري صحيح. وتتطور هذه التبدلات الشعاعية بعد مضي سنوات كثيرة من المرض. وإن أبكر هذه التظاهرات هو التهاب المفصل العجزي الحرقفي ويؤدي إلى حدوث التصلب والانتكال للمفصلين العجزيين الحرقفيين واندماج عظمي نهائي (الصورة 79-1 A). ويمكن أن يحدث الانتكال العظمي والتهاب العظم في نفس المكان الحادث فيه التهاب المراكز. وإن الكثير من التظاهرات الشعاعية المختلفة تحدث بشكل ثانوي لالتهاب العمود الفقري المزمن والذي يضم حدوث تعظم الحلقة الليفية وتكلس أربطة العمود الفقري والتصلب العظمي وتربيع أجسام الفقرات وتقسط المفاصل بين النواتئ. وقد تؤدي هذه التبدلات إلى حدوث الالتحام الفقري ومظهر عمود الخيزران (الصورة 79-1 B).

من بين المظاهر السريرية النوعية لداء Reiter نذكر التهاب الاحليل، والتهاب الملتحمة وبعض المشكلات الجلدية، قد يكون التهاب الاحليل، تالياً للالتان بالمتدثرات الذي كان المطلق للمرض أو أنه قد يكون التهاباً عقيماً يرى أيضاً في المرض المتشارك مع الإسهال. ومن الممكن أن يكون التهاب الملتحمة متوسط الشدة في التهاب المفاصل التفاعلي وهو مستقل عن التهاب العنبة. وإن التهاب الجلد المتقرن السيلاني عبارة عن طفح حطاطي وسفي مميز عادة على الراحتين والأخمصين. وكما قد يحدث لدى المريض التهاب الحشفة الحلقي وهو عبارة عن طفح يظهر على حشفة أو جسم القضيب لدى مريض مصاب بالتهاب المفاصل التفاعلي. ومن الممكن أن يحدث أيضاً تثخن الأظافر غير المنقر، كذلك القرحات الفموية لدى المريض. ويمكن أن نشاهد مثيلات هذه الآفات أيضاً لدى مرضى مصابين بالصداف أو بأمراض الأمعاء الالتهابية على التوالي.

### التهاب المفاصل الصدافي

هنالك خمسة نماذج سريرية معروفة لالتهاب المفاصل الصدافي وهي: (1) إصابة المفاصل ما بين السلااميات البعيدة مع تنقر الأظافر. (2) اعتلال المفاصل غير المتناظر الذي يصيب عدداً قليلاً من المفاصل الصغيرة والكبيرة معاً. (3) التهاب المفاصل المشوه وهو التهاب مفصلي شديد مخرب للمفصل. (4) التهاب مفاصل عديد متناظر: مماثل لالتهاب المفاصل الريحاني. (5) اعتلالاً مفاصل العمود الفقري. وإن هذه النماذج الخمسة ليست النماذج الوحيدة الممكنة الحدوث في هذا المرض فقد تتواجد نماذج أخرى كما أن تراكب أكثر من نموذج ممكن الحدوث وهو هام وخطير. ويمكن أن يحدث التهاب الفقار أو التهاب



الشكل 79-1: A - التهاب مفصل عجزي حرقفي ثنائي الجانب ومتناظر في التهاب الفقار اللاصق. B - التهاب الفقار في منطقة العمود القطني في التهاب الفقار اللاصق مع ظهور نتوءات عظمية جسرية هامشية متناظرة وتكلس أربطة العمود الفقري.

## العلاج

وقد تتطلب الأنماط الخاصة من اعتلالات المفاصل الفقرية معالجات مختلفة. ويشمل ذلك أيضا المرض المشترك للمرض الأساسي فمن الضروري أن تتم معالجة الإصابة بالكلاميديا الحثريّة ومشاركاتها من الأمراض المنتقلة بالجنس لدى المريض المصاب بالتهاب المفاصل الارتكاسي وشريكه الجنسي. وإن المعالجة الطبية الهجومية لأشكال الصداف والمسببة للعجز توصف بطريقة مشابهة للمرضى المصابين بالتهاب المفاصل الريثاني. وإن معالجة المرض الجلدي بمثبطات المناعة لدى مرضى الصداف تقيد أيضا في معالجة التهاب المفاصل لديهم. وكذلك فإن معالجة التظاهرات المعدية الناجمة عن الداء المعوي الالتهابي قد تكون مفيدة أيضا في علاج التظاهرات الرئوية لديهم.

## أفاق مساقية

زيادة التنصير في العوامل المناعية لالتهاب المفاصل الفقرية يعكس أن يقود إلى جمع أفضل للفرق بين الحيا المرضية لهذه الأمراض. وبحث أنساج في استخدام العوامل البيولوجية وخاصة منصات مضادات الـ-TNF، في معالجة لالتهاب المفاصل الفقرية يعكس أن يساعد في التقييم فيما إذا كان الخلل البيئي أو انه ظيغي لهذه الأمراض يمكن منعه.

لم يكتشف علاج شاف لأي من اعتلالات المفاصل الفقرية، ولكن توجد معالجة فعالة لكثير من تظاهرات هذه الأمراض. وإن تثقيف المريض بما يتعلق بمرضه أمر أساسي في العلاج ويسمح بتحديد أفراد العائلة المصابين وأبكر تظاهرات الحالات السريرية الملحة والعاجلة مثل: التهاب العنبة. وإن المعالجة الفيزيائية التي تضم برنامج العلاج بالتمدد. وتعديل الوضعية وتقوية العضلات من الممكن أن تساعد في الحفاظ على استقامة مناسبة للعمود الفقري. وفي إنقاص التشوهات وفي زيادة الحالة الوظيفية إلى أقصى درجة ممكنة. ومن الممكن أن تكون الجراحة العظمية ذات فعالية عالية في تصحيح تشوهات العمود الفقري أو عدم ثباتيته.

وإن أهم المعالجات الطبية للمرضى المصابين بالتهاب الفقار والتهاب المفصلين العجزيين الحرقفيين هي بواسطة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (Nsaids). وبإمكان هذه الأدوية أن تخفف بشكل كبير الألم الفقري والصلابة والعديد من المرضى يستخدمون هذه الأدوية بشكل مستمر لسنوات عديدة. ولا توجد دلائل واضحة حول أن الستيروئيدات القشرية السكرية مفيدة لمرضى اعتلالات المفاصل الفقرية وعادة يتم تجنب هذه المركبات. وقد يكون حقن الستيروئيدات القشرية السكرية ضمن المفصلين العجزيين الحرقفيين أو غيرهما من المفاصل المصابة مفيدا بشكل مؤقت. وكذلك الحالة بالنسبة لمثبطات المناعة. إذ لم يتم إثبات دور فعالية هذه المركبات في معالجة التظاهرات المحورية لاعتلالات المفاصل الفقرية. وبالمقابل أظهرت التجارب السريرية أن التهاب المفاصل المحيطية في سياق اعتلال المفاصل الفقرية يتحسن على المعالجة بـ-Sulfasalazine. ويستخدم الـMethotrexate أيضا في علاج التهاب المفاصل المحيطية ولكن لم تجرى تجارب سريرية واسعة حول فعالية هذا المركب في هذه الأمراض.

وإن فعالية المعالجة بـ-TNF في المرضى المعالجين بنجاح من التهاب المفاصل الفقرية والغير مستجيبين للمعالجة الدوائية السابقة قد سيطرت الآن على العديد من التجارب السريرية على أنها خيار ناشئ سريع، وإن القاعدة الدقيقة لهذه المعالجات في التدبير الحاد وطويل الأمد لا تزال قيد التقرير. ويظهر، على أية حال، أنه يمكن لتلك العوامل أن يعاد صياغتها في معالجة حقيقية.

وإن هجمات التهاب العنبة تتطلب المعالجة من قبل أخصائي في أمراض العين ومدرّب على معالجة أمراض العين الالتهابية. وقد تقيد الستيروئيدات القشرية السكرية بشكل موضعي أو ضمن العين وقد يكون من الضروري العلاج أيضا بالطريق العام بواسطة الستيروئيدات القشرية السكرية أو بواسطة مثبطات المناعة وذلك للسيطرة على الالتهاب والوقاية من فقد الرؤية بشكل دائم.



## الذئبة الحماوية الجهازية

### التظاهرات السريرية

من الممكن فعلياً لأي عضو من أجهزة الجسم المختلفة أن يصاب بال-SLE وغالباً بطرق متعددة. ويلخص الجدول 80-1 الكثير (ولكن ليس كل) التظاهرات السريرية لـ SLE. وإن إنداز هذا المرض يتراوح ما بين مرض مزمن. كامن مع مشكلات صغيرة نسبياً إلى مرض سريع الترقى مهدد للحياة مع مواتية مبكرة. ومن التظاهرات الحادثة في الحالات الخطيرة من المرضة نجد: التهاب الكلية الذئبي، التهاب المخ الذئبي، النزف الرئوي والتهاب الأوعية الصغيرة لأعضاء كبيرة مثل المساريقا أو الدماغ. أما التهاب الكلية الذئبي (NEPHRITIS LUPUS) فهو ينتمي لطيف من اعتلالات الكبد الكلوية يتراوح بين تدببات بؤرية صغيرة إلى تخريب تكاثري واسع للكبد مع حادثة التهابية فعالة وترسب معقدات مناعية. ويصنف الاضطراب الكلوي والمتلازمات السريرية كليهما عادة بما يتلام مع نظام تصنيف منظمة الصحة العالمية W.H.O. لأمراض الكلية في SLE هذا النظام يضم ستة درجات من الاضطرابات التي تتراوح ما بين النسيج الطبيعي (درجة 1) إلى التهاب كبد والكلية مصطب متقدم (درجة 6). (درجة 5) تظهر اعتلال الكبد والكلية الفشائي المنتشر، وهو متلازمة كلائية مميزة يمكنها أن تظهر إما بشكل مفرد أو ضمن باقي الدرجات. أما التهاب المخ الذئبي، فهو مصطلح غامض وغير واضح ويشمل مجموعة اضطرابات عصبية مركزية مختلفة تضم الدماغ، والنويات صرعية أو السبات. إن التظاهر الإستعرافي والنفسية الخفية لـ SLE ما زالت خاضعة للأبحاث السريرية الحالية ويجب ألا نوليها اهتماماً كبيراً عند معالجة المرضى. ويمكن لكل من التهاب الكلية الذئبي، والتهاب المخ، والتهاب الأوعية أن تتطور لدى المريض بشكل مختل وقد تصل إلى مرحلة متقدمة في الوقت الذي تبدأ فيه بالظهور سريريا. وأن النزف الرئوي نادر الحدوث، وقد يشكل تظاهرة فاجعة عند حدوثه إذا قد ينتج عنه نفث دم صاعق وفشل تنفسي. إن التهاب المفاصل الناجم عن SLE عادة إنتكالي ولكنه قد يسبب عجزاً ورخاوة هامين وجديين في المفصل المصاب. وإن التظاهرات الجلدية الشائعة لـ SLE متقلبة. ومن الممكن أن تسبب ندبات دائمة وتشوهات قد تكون مزعجة للشخص المريض. وتضم هذه التظاهرات الشائعة: الطفح الوجني الكلاسيكي (طفح الفراشة)، الآفات القريضية والحاصة، والحساسية الضوئية، والشرى.

ويحمل الحمل للنساء المصابات بـ SLE مشكلات خاصة نوعية. فقد يشتد المرض لدى هؤلاء النساء خلال الحمل. كما يمكن تأذي عضو داخلي (نتيجة المرض)، أو تناول أدوية الـ SLE يمكن أن يسبب أو يفاقم مضاعفات متعلقة بل الحمل لدى الأم. وتكون معدلات الإسقاط العفوي وولادة الخدج مرتفعة بشكل هام لدى النساء الحوامل

الذئبة الحماوية الجهازية أو (SLE.lupus) هي اضطراب مناعي ذاتي يصيب أجهزة متعددة سببه غير معروف يصاحب حدوثها ظهور أضداد حليلة ذاتية مختلفة. ويتميز السير السريري لـ SLE بتناوب فترات من النشاط والخمود مع تظاهرات تتراوح ما بين مجرد أعراض جلدية متوسطة مع أعراض مفصلية إلى فشل عضوي باطني مهدد للحياة مع نقص في خلاية الدم (cytopenias). ويقوم تشخيص الـ SLE على السريريات والموجودات المخبرية معاً. وقد تم التعريف على أشكال سريرية أخرى خاصة.

ويمكن لـ SLE أن يحدث في العمر من الطفولة وحتى الكهولة. ويمكن أن تصيب كل الجنسين كما توجد لدى كل المجموعات العرقية ومع ذلك فهي أكثر شيوعاً لدى النساء كما أنها أكثر شيوعاً وشدة لدى العرق الأسود وشعوب أمريكا اللاتينية وأسبانيا. وأكثر الأعمار شيوعاً للإصابة بأولى تظاهرات الـ SLE هي العقود الثانية والثالثة والرابع.

### الإمراضية

على الرغم من أن سبب الـ SLE ما زال غير معروف حتى الآن، تتزايد الدلائل التي تشير إلى أن الـ SLE تنتج عن (أو على الأقل تتأثر ب) مجموعة مورثية، مناعية، هرمونية ومن المحتمل أيضاً تدخل عوامل محيطية. ومما زاد من فهم إمراضية هذا الداء الدراسات الواسعة التي تمت على أفراد المجتمع المصابين وكذلك على النماذج الحيوانية المصابة. كما تم توضيح دورها ومساهمة العامل الجيني في إمراضية الـ SLE من خلال دراسات تمت على عروق معينة، وعائلات، ومجموعات التوائم. ومجموعات أخرى. وهناك بعض الجينات المتعلقة بجملة الـ HLA وواسمات مناعية أخرى، وبروتينات خاصة، قد تم اعتبارها جميعها كجينات مرشحة لأن تكون مرافقة لـ SLE. وتمت ملاحظة اضطرابات مناعية مختلفة لدى مرضة SLE. فقد لوحظ اشتراك الاضطراب في أجهزة المناعة الخلوية والخلطية في أمراضية هذا الداء. كما أن الدور للتعرف به لتشكيل المعقدات المناعية والاضطرابات في جملة المتممة. في بعض تظاهرات الـ SLE يدعم فكرة أن الـ SLE منشأ مناعياً. كما تم تبين التأثير الهرموني على الـ SLE من خلال الاختلاف اللافت للنظر في انتشار المرضي فيما بين الرجال والنساء وكذلك في اختلاف نشاط المرضي في فترة الحمل وغيره من الحالات الفيزيولوجية المصاحبة لتغيرات الهرمونات الجنسية. وبالنهاية، تم الاشتباه بدور بعض العوامل المحيطة في التأثير على نشاط الـ SLE مثل بعض الأحياء الدقيقة الأمر الذي قد يفسر التجمعات الجغرافية للحالات.

الجدول 2-80. الأضداد الذاتية لدى مرضى الذئبة الحمامية الجهازية

| الاختبار      | الحساسية: | النوعية: | القيمة التنبؤية: |
|---------------|-----------|----------|------------------|
| ANA           | 99        | 80       | 35-15            |
| DsDNA         | 70        | 95       | 95               |
| SsDNA         | 80        | 50       | 50               |
| Histone       | 80-30     | متوسطة   | متوسطة           |
| البروتين لنوي | 58        | متوسطة   | متوسطة           |
| Sm            | 25        | 99       | 97               |
| RNP           | 50        | 87 94    | 85-46            |
| Ro (ss-a)     | 35-25     |          |                  |
| La (ss-B)     | 15        |          |                  |
| PCNA          | 5         | 95       | 95               |

لدى المصابين. وعملياً، كل المرضى المصابين بـ SLE أو (99٪ منهم) يكونون إيجابيين الأضداد المضادة للنوى وذلك عند استخدام اختبار ذو حساسية مرتفعة. ومع أن الكثير من هذه الأضداد المحددة (والتي تنتمي إليها الأضداد المضادة للنوى) قد تم تحديدها وهي نافعة تشخيصياً وسريراً إلا أن بعضاً منها يمكن أن يشاهد أيضاً في أمراض مناعية ذاتية أخرى. وأن الأضداد الموجهة لـ DNA ثنائي الطاق لمستضد (SMITH (SM . ANTIGEN) عالية النوعية لـ LE في حين أن الأضداد الموجهة ضد المستضدات (RO) و (LA) من الشائع وجودها في التهاب المفاصل الريثاني كما أنها شائعة بشكل خاص لدى مرضى متلازمة SJQGREEN وبعض هذه الأضداد تتصاحب مع تظاهرات سريرية خاصة للمرض. على سبيل المثال كثير من المرضى المصابين بـ SLE والمصابين بالتهاب الكلية الذئبي لديهم أضداد للـ DN ثنائي الطاق أما العلاقة ما بين أضداد المستضد الريبوزومي (P) أو أضداد المستضد العصبوني مع التهاب للخ الذئبي فما تزال قيد الدراسة. وإن الأضداد المناعية الذاتية وحدها ليس مشخصة لأي مرض مناعي وإنما ينبغي تأويلها ضمن القرائن السريرية.

وإن مرض SLE تشخيصه سريري ولا يوجد فحص واحد أوسمة واحدة تشخص المرض تشخيصاً كاملاً ونهائياً، علاوة على ذلك، فالكثير من المتلازمات السريرية التي اكتشفت على أنها متلازمات جديدة ظهرت بعد العديد من السنوات أنها عبارة عن إصابات بالـ SLE. ومن أجل تصنيف المرضى المصابين بـ SLE على نحو دقيق وبشكل يسهل أغراض البحث العملي تم تطوير نظام عالمي معترف به للمعايير التشخيصية لـ SLE (جدول 3-80). وإن الحساسية التشخيصية لهذه المعايير عالية وكان هذا مقصوداً لضمان أن جميع المرضى الخاضعين لدراسات البحث العلمي بما يتعلق بـ SLE فعلاً مصابون بـ SLE. ومن ناحية ثانية، فعلى الرغم من أن هذه المعايير هامة وذات قيمة في الممارسة السريرية فإنه من الممكن للمريض أن يكون مصاباً بـ SLE دون أن تصادف هذه المعايير عند فحصه أو دراسته. وإن أكثر من نصف التظاهرات المذكورة في الجدول 80-1 ليست جزءاً من هذه المعايير.

ومن الممكن لمرضى الـ SLE أن يظهروا كل السمات المميزة لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد والتي تضم خثرات متعددة، قلة الصفيحات، والأجهاضات المتكررة. انظر البحث (82) لتفاصيل أكثر عن هذه المتلازمة.

كما يمكن للمرضى المصابين بـ SLE أن تحدث لديهم متلازمة جوغرن SJQGREN ثانوية ومن الممكن أيضاً أن يصابوا بجفاف

الجدول 80-1.

| التصنيف                                 | معايير الكثافة المعدنية العظمية                  |
|---|--|
| • جهاز هضمي وسواء                       | • اضطرابات هضمية:                                |
| • حرقة                                  | • أضداد دماغية ذاتية                             |
| • تورم، ضعف                             | • نقص المناعة في المصل                           |
| • اعتلال عقد لمفية                      | • ارتفاع جريبات الطور الحاد                      |
| • إجهادات عضوية متكررة                  |  |
| • ولادة قبل الأوان (خدج)                |  |
| • وعائية:                               | • دموية  |
| • ظاهرة رينو Raynaud                    | • فقر دم انحلاحي                                 |
| • خثار شرياني أو وريدي                  | • فقر دم غير انحلاحي                             |
| • التهاب أوعية (تترياً يحدث في أي مكان) | • نقص الكريات البيض                              |
| • نزق شوكي                              | • نقص اللعائيات                                  |
| • حلبية:                                | • نقص الصفيحات                                   |
| • طلع وجس (طفح الفراشة)                 | • عضلي هيكل:                                     |
| • آفات قرصية                            | • التهاب مفاصل                                   |
| • حساسية صرعية                          | • ألم مفصلي                                      |
| • قرحات فموية أنفية تناسلية             | • حرقة وعائي                                     |
| • طفح لطفلي                             | • التهاب العضل                                   |
| • التهاب السبلة الشحمية                 |  |
| • حاصة                                  |  |
| • ذئبة حلبية تحت حادة                   |  |
| • شدي                                   |  |
| • كلوية:                                | • عصبية:   |
| • لمطوئات حلبية أو التهاب               | • نفاس   |
| • كبد وكلى                              |  |
| • بيلة بروتينية أو اعتلال كبد           | • نوبات صرعية                                    |
| • وكلى غشائية أو متلازمة كلوية          |  |
|   | • اكتئاب   |
|   | • ضعف الإنزيمات                                  |
|   | • صداع   |
|   | • التهاب مستعرض في النخاع الشوكي التهاب دماغ     |
|   | • اعتلال أعصاب محيطية                            |
|   | • التهاب فوق الصلبة أو التهاب الصلبة             |
| • معدية معوية                           | • قلبية  |
| • اعتلال أمعاء ناجي                     | • التهاب التأمور                                 |
| • التهاب كبد ضخامة الكبد                | • التهاب عضلة عضلية القلب                        |
| • صبة رئوية                             | • التهاب شفاف                                    |
|   | • رئوية  |
|   | • التهاب الجنب                                   |
|   | • نزف متحى                                       |
|   | • ارتفاع ضغط الشريان الرئوي                      |
|   | • متلازمة الرئة المنكمشة shrinking lung syndrome |

المصابين بـ SLE والكثير من هذه الاجهاضات تتصاحب مع وجود أضداد الفوسفوليبيد لدى الأم (انظر البحث 81).

وقد وجدت أضداد مناعية ذاتية مختلفة لدى المرضى المصابين بـ slc وهي تمثل العلامات المخبرية المميزة في هذا المرض. يلخص الجدول (81-2) الكثير من هذه الأضداد المناعية الذاتية التي وجدت



الجدول 68-9: مقارنة بين الحمض الكيتوني السكري ومتلازمة فرط الحلولية غير الحمضي

| المعيار               | التعريف  |
|-----------------------|--|
| 1. الطفح الوجيه:      | حمامة ثابتة، مسطحة أو مرتفعة، فوق الوجنتين، تقف عند الطيتين الأنفيتين الشفويتين.   |
| 2. الطفح القريصي:     | بقع حمامية مرتفعة وسوف قرنية ملتصقة وسادات جريبية، ندب ضمورية في الآفات القديمة.   |
| 3. الحساسية الضوئية:  | طفح جلدي بسبب ارتكاس غير معناد لشعة الشمس، وتكشف بالقصة الإمراضية أو من قبل الطبيب   |
| 4. التقرحات الفموية:  | تقرحات في الفم أو البلعوم الأنفي، عادة غير مؤلمة تلاحظ من قبل الطبيب،  |
| 5. التهاب المفاصل:    | التهاب المفاصل غير انتكالي يصيب مفصلين أو أكثر من المفاصل المحيطة، ويتميز بالإيلام أو التورم أو الانصباب   |
| 6. التهاب المصلية:    | أ. التهاب الجنب: قصة مشعة لوحود ألم جنبي أو سماع الاحتكاكات من قبل الطبيب أو وجود دليل على الانصباب<br>ب. التهاب التامر. موثق بالتخطيط القلبي أو سماع الاحتكاكات أو دليل على الانصباب  |
| 7. الإصابات الكلوية:  | أ. بيلة بروتينية مستمرة < 0.5 غ/يوم أو < 3+ إذا لم يتم حساب الكمية بالفراغات<br>ب. إسطوانة خلوية قد تكون كريات حمراء أو خضاب أو حبيبة أو أنبوبية أو مختلطة   |
| 8. الإصابة العصبية:   | أ. نوب صرعية مع غياب قصة تناول داء مسبب أو وجود خلل استقلابي معروف كارتفاع البولة أو الحمض الخلوي أ، عدم توازن الشوارد.  |
| 9. الإصابة الدموية:   | ب. النفاص (الذهان) مع غياب قصة تناول دواء مسبب أو وجود خلل استقلابي معروف كارتفاع البولة أو الحمض الخلوي<br>أ. عدم توازن الشوارد<br>إ. فقر دم الانحلالي مع ارتفاع الشبكات<br>ب. قلة الكريات البيض < 400/مم <sup>3</sup> في قياسين أو أكثر<br>ج. قلة اللبافويات < 1500/مم <sup>3</sup> في قياسين أو أكثر<br>د. قلة الصفائح < 100000/مم <sup>3</sup> في غياب قصة دواء مسبب   |
| 10. الإصابة المناعية: | أ. أضداد الـ DNA؛ وجود أضداد الـ DNA الأصلي وبيارات شاذة<br>ب. أضداد الـ SM؛ وجود أضداد ضد المستضد SM النووي<br>ج. موجودات إيجابية من الأضداد المضادة للفوسوليبيد وذلك بناء على: (1) مستويات مصلية شاذة من الأضداد المضادة للكرديوليبين من نوع IgM anticardiolipin (antibody IgM)، (2) نتيجة إيجابية لاختبار الكشف عن مضادات التخرثر الذئبية باستخدام طريقة قياسية (معيارية). (3) إيجابية كاذبة في الاختبار المصلية للأهرجي والتي يعرف أنها تبقى إيجابية لمدة 6 أشهر على الأقل وتؤكد باختبار سكوت اللولبيات (TPI) trepanona pallidum Immobilization. امتصاص اللولبيات الومضاني (FTA-AB). |
| 11. أضداد النوى:      | وجود أضداد بيارات شاذة بواسطة الومضان المناعي أو أي تحري مشابه في أي وقت وغياب تناول أي دواء يعرف ترفقه مع متلازمة الذئبة المحرصة بالأدوية.  |

المصابين بتآذر التراكب فعلى سبيل المثال، المرضى ذوي التهاب المفاصل التآكلي والتظاهرات الجلدية لا SLE وإيجابية الاختبارات لكلا العامل الرثياني وأضداد Sm يمكن أن يشار إليهم على أن لديهم rhus أو تراكب بين الداء الرثياني والـ SLE. وبشكل مشابه فإن التراكب بين صلابة الجلد والذئبة والتهاب العضلات شائع، ومع داء النسيج الضام المختلط يوصف أحد الأنماط السريرية الشديدة. وهناك اضطراب تراكبي هام آخر وهو الذئبي التصليبي ويستخدم هذا المصطلح لوصف المرضى ذوي الملامح لكلا الذئبة والتصلب المتعدد، وهو اضطراب مناعي ذاتي آخر. ويمكن أن يكون الخبير المصلي المناعي الذاتي مساعداً في كلا التشخيص انذارياً لتقييم مرضى هذه المتلازمات.

الملتحمة، وجفاف الفم (XEROSIS) وغيرها من السمات السريرية المميزة لهذا الداء، ويقدم الفصل 84 تفاصيل متلازمة جوغرن.

## الأنواع السريرية

### متلازمة التراكب

بعض المرضى الذين يعانون من أعراض تتوافق مع مرض مناعي ذاتي لا يقعون ضمن تشخيص واحد ويكون لديهم أيضاً مظاهر سريرية ومغبرية لمرضى أو أكثر مثل SLE والداء الرثياني ومتلازمة جوغرن وصلابة الجلد والتهاب العضل. وإن مرضى كهؤلاء يمكن اعتبارهم

وغالباً ما يتبع مرضى الداء التراكبي لتطوير ملامح جديدة عن اضطرابات الوالدين.

### الأدوية المحدثة للذئبة الحمامية

يمكن لبعض الأدوية أن تحدث متلازمة lupus-like syndrome والتي أصبح اسمها الذئبة الحمامية المحدثة بالأدوية - drug-induced (dile) lupus erythemaous. وإن الـ dile تعتبر شكلاً معتدلاً من الـ sle ويحدث فيها التهاب مفاصل والتهاب المصلية وأعراض أساسية شائعة أخرى في حين أن المضاعفات الكلوية أو العصبية المركزية نادرة. وإن أشيع الأدوية المسببة للـ dile وأكثرها دراسة HYdralazine و procainamide ولكن الكثير من الأدوية الأخرى متورطة في ذلك أيضاً وهي تضم AntiMicrobials و BIOCKers B/ Anticonvulsants وهي أدوية جديدة تستمر في تورطها بأحداث DILE سريراً. ومع أن أضرار الهستونات توجد لدى أكثر من 90% من المرضى المصابين بـ DILE إلا أن ندرة من المرضى كانوا يملكون أضرار ضد الـ DNA ثنائي الطاق أو لغيرها من المستضدات ذات العلامة بالذئبة الحمامية الجهازية. وأخيراً فإن الـ DILE عكوسة عند إيقاف استخدام الداء المسبب.

### الذئبة الحمامية عند حديثي الولادة

هي اضطراب نادر تصيب حصراً بعض الأطفال الوليديين من أمهات يحملن أضرار RO أو ضد LA وهذه الأضرار يمكنها أن تمر عبر المشيمة هي متطورة في تسبب هذا المرض. وتضم أعراض هذا العرض عند الولدان: الطفح العابر، نقص الصفائح الدموية فقر دم انحلا لي وأكثر الاختلاطات خطورة هي حصار القلب التام الدائم. وعلى الرغم من أن المشكلات الجلدية والدموية هي مشكلات عابرة وسهلة العلاج إلا أن اضطرابات الجهاز التوصيلي هي غالباً دائمة وتترافق مع موأية عالية داخل الرحم وحول الولادة. وأقل من 5% من الأطفال المولودين من أم إيجابية RO و/ أو إيجابية LA سيصابون بالذئبة الحمامية الولادية وأمهات الأطفال المصابين ليسوا بالضرورة مصابات بالـ SLE ومع ذلك فبعض هؤلاء الأمهات اللواتي لا يظهرن أية مظاهر أو أعراض واضحة للـ SLE سيظهرون بعد عدة سنوات أحداً لأمراض المناعة الذاتية المحددة.

### المعالجة

حتى الآن لم يكتشف أي علاج شاف للذئبة. ويهدف العلاج الحالي إلى إنقاص وتخفيف الحادثة الالتهابات وتثبيط الجهاز المناعي، مع متابعة سرير دقيقة للمرض لتحديد مظاهر المرض لديه بأكبر وقت ممكن. وإن المعالجة بالستيروئيدات السكرية glucocorticoids والمثبطات المناعية تنقص من معدل المراضة ومعدل الوفيات بين مرضى الـ SLE على الرغم من أن هذه الأدوية ذات سمية كبيرة. وإن الكثير من الحالات الـ SLE معتدلة ويبقى المريض مصاباً بها طوال حياته لذلك يتوجب على الطبيب أن يوازن ما بين الفائدة المرجوة من العلاج والأخطار الناجمة عن استعماله وخاصة العلاج طويل الأمد.

وإن تثقيف المريض وتعليمه المعايير الوقائية لتجنب هجمات اشتداد المرض أمران أساسيان في إطار العناية بالمرضى المصاب بالذئبة الحمامية الجهازية. ومن الأمور النافعة في تجنب الحساسية الضوئية استخدام حجب وستائر واقية وملابس واقية من الشمس. ومازال استخدام مانعات الحمل الحاوية على الاستروجين من قبل مرضى الـ SLE مثار جدل ونقاش إلا أن الكثير من المراكز الطبية تتجنب هذه الأدوية بسبب الدلائل التي تبين اشتراك استخدامها مع اشتداد فعالية المرض. وتفيد الألبسة الواقية من البرد أو المدفئة مع تجنب الأدوية المقبضة للأوعية في علاج ظاهرة رينو لدى مريض الـ SLE وهؤلاء المرضى يستفيدون أيضاً من المعالجة الموسعة للأوعية. وتوصف الجرعات الخفيفة من الأسبرين بتكرار للمرضى ذوي أضرار الفوسفوليبيد الإيجابية لمنع حوادث التخثر ولكن دلائل الدعم لكفاية هذه العملية محدودة. ولقد تم وصف معالجات أخرى لمتلازمة أضرار الفوسفوليبيد في الفصل 81. وأن الدعم النفسي المعنوي لمرضى الـ SLE ضروري وأساسي لأنه من الممكن لهذا المرض المزمن أن يسبب الاكتئاب والقلق والضيق للعديد من المرضى. وكما ينصح بالتصريح الروتيني لأمراض مثل الأنفلونزا والمكورات الرئوية لدى كل المرضى.

وعلى الرغم من أن مضادات التهاب غير الستيروئيدية تستخدم في معالجة الألم المفصلي متوسطة الشدة، تبقى الستيروئيدات السكرية (القسريات السكرية) العوامل المضادة للالتهابات الرئيسية في داء الـ SLE. وتستخدم الستيروئيدات السكرية في معالجة جميع مظاهر الذئبة الحمامية تقريباً وبمقادير تتراوح بين مقادير صغيرة للغاية وتستخدم بتناوب الأيام وبين مقادير ضخمة تغطي نبضياً عبر الوريد. ومع أن الستيروئيدات السكرية غالباً ما تكون فعالة في علاج الذئبة إلا أن الطبيعة المزمنة للمرض ستؤدي إلى استخدام مطول لهذه الأدوية وبالتالي التعرض لسميتها التي تضم: البدانة، الداء السكري، تسريع حدوثات تصلب الأوعية، ترقق العظام، نخرة جافة، الساد، الرزق، وزيادة خطورة الإصابة بالأخماج. ولتجنب هذه التأثيرات السمية، يمكننا أن نستخدم مثبطات مناعية مختلفة لحصول على نفس تأثير الستيروئيدات ولكن بمقادير مخففة منها. وأيضاً فهناك بعض التظاهرات (مثل المتلازمة الكلوية، والتهاب الأوعية الشديد) التي تستجيب للستيروئيدات بشكل جزئي وبالتالي تتطلب مثبطات مناعية أخرى من أجل السيطرة على المرض بشكل أكبر وأفضل.

ووجد أن الأدوية المضادة للمالاريا فعالة في علاج الـ SLE وهي تشكل عنصراً هاماً من عناصر المعالجة لدى الكثير من المرضى، من هذه الأدوية: CHLOROQUINE، HYDROXYCHLOROQUINE وهذان الدواءان فعالان بشكل خاص في خفض الحرارة والتهاب المفاصل والتظاهرات الجلدية المخاطية للـ SLE. والكثير من المرضى يستخدمون واحداً من هذه الأدوية بشك مديد وطويل الأمد وذلك لأنه قد تبين بالدراسات أن المرضى الذين يتوقفون عن استخدام هذه الأدوية (حتى إذا كانوا قد أصبحوا لا عرضيين في ذلك الوقت). ستحدث لديهم هجمات اشتداد للمرض أكثر من المرضى الذين تابعوا العلاج بها. وعلى الرغم من أن السمية الشبكية غير شائعة، وهي سمية متعلقة بالمقدار الدوائي المستخدم، فإن ضرورة الفحص العيني الروتيني عند المرضى الذين يتناولون هذه الأدوية ما زال موضع نقاش لكنه غالباً يجري مرتين في العام.

وإن AZATHIOPRINE من المركبات المثبطة للمناعة التي توصف لمرضى الـ SLE إما عندما لا يكفي العلاج بالستيروئيدات السكرية للسيطرة على المرض أو عندما نريد التخفيف من مقدارها. وتضم التأثيرات السمية للـ AZATHIOPRINE: نقص الكريات البيض، وفقر الدم وزيادة خطورة الإصابة بالأخماج. وهناك خلاف حول ما إذا كان الاستخدام طويل الأمد لهذا الدواء يزيد من خطورة الإصابة بمرض دموي خبيث.

وإن الـ Mycophenolate mofetil هو عامل آخر مثبط للمناعة يستخدم الآن لعلاج المرضى ذوي الذئبة الحمامية الجهازية. ولقد

وانقطاع المتابعة طويلة الأمد تبقي هذه المقاربة مجالاً للبحث في هذا الوقت. ولقد تبين لدى الباحثين منذ قديم العهد بمدى فعالية المعالجة الهرمونية في علاج الـ SLE ولكن حتى الآن لم يتم تأكيد فعالية أي من عناصر هذه المعالجة في علاج الـ SLE.

وهناك تفاؤل كبير بإمكانية إنتاج معدلات مناعية بيولوجية تتج بواسطة الصناعات التكنولوجية لتقدم بذلك عناصر علاجية جديدة أكثر فعالية في معالجة الذئبة الحمامية الجهازية SLE. وإن الأدوية التي تمنع فعل السيستوكينات والمناعة ووظيفة الخلايا المناعية قد تم تقصيصها جميعاً في التعارب السريرية.

استخدم هذا الدواء بنجاح كبير في نظام منع رفض العضو الصلب المزروع ولقد ازداد استبداله لا azathioprine من أجل هذه الغاية وذلك لفعاليتها الكبيرة وتحمله الكبير. وتشمل سميته عدم الارتياح المعدي المعوي وقلة الكريات البيض. وعلى الرغم من أن معطيات التجارب السريرية البدنية المحدودة على فعالية هذا الدواء في الذئبة مشجعة. لا يوجد متابعة طويلة الأمد. ولم تتحدد بعد قواعد علاج الذئبة بالـ Mycophenolate mofetil.

أما cyclophosphamide فهو أقوى المثبطات المناعية المستخدمة في علاج SLT ولكن ومن ناحية ثانية ويسبب سميته المفرطة وخاصة عند استخدامه لفترة طويلة، جعل استخدامه مقتصرأ على الحالات الشديدة من المرض. ولقد بينت سلسلة من الدراسات التي تمت بشكل أساسي في national Institutes of health أن إعطاء الـ cyclophosphamide زرقأ وريدأ مرة كل شهر فعال في إنقاص معدل تطور التهاب الكلية الذئبي إلى داء كلوي ذي مرحلة متأخرة. وكما أن المرضى المصابين بالتهاب مخ ذئبي شديد أو التهاب الأوعية الصغيرة النخري يعالجون غالبأ بـ cyclophosphamide. وعلى الرغم من أن هذه المعالجة ما زالت تقتصها التجارب الواسعة والحالات السريرية التي تثبت فعاليتها وفائدتها. وتضم التأثيرات السمية الحادة : فقر الدم اللاتسجي. الحاصة. التهاب الأغشية المخاطية، التهاب المثانة النزفي. أما الاستخدام طويل الأمد للـ cyclophosphamid فقد يؤدي إلى سرطانة الخلايا الانتقالية أو مرض دموي خبيث، عقم، ضهي ميكرو. والاحماخ الانتهازية.

وقد اقترحت العديد من العلاجات الأخرى من أجل stat وأغلبها يعتمد على محاولة التلاعب بالاستجابة المناعية بطرق مختلفة . فمثلاً إعطاء الغلوبولينات المناعية وريدياً فعال في معالجة نقص الصفائح ولكن هذه الطريقة ما زالت غير مؤكدة الفعالية بالنسبة لبقاى الاستطبابات. أما التجارب التي درست فائدة فصادة البلازما في علاج التهاب الكلية الذئبي فقد فشلت في إثبات أية فعالية مع أن الدراسات حول هذه الطريقة من أجل هذا الاستطباب ما زالت مستمرة. ويزداد استخدام دواء ال methotrexate في علاج الذئبة. وخاصة في علاج التهاب المفاصل، وعلى الرغم من أنه لا توجد تجارب سريرية تثبت فعالية هذه المعالجة في SLE. وإن الانفصال المناعي بالجرعة الكيميائية الكبيرة مع أو بدون زراعة الخلية الجذعية الذاتية لا تزال تدرس في العديد من المراكز الأكاديمية الكبيرة من أجل معالجة المقاومة الكبيرة للعلاج المحافظ. وعلى أية حال، فإن السمية للانفصال المناعي

افسار و حس تعلیلیه

- التقدم في فهم الآلية الأمراضية الفاعلة له  $\Delta$  في نزود الهيكل المنطقي للهدف المقصود واحتجاز معالجات بيولوجية جديدة.
- تحسين الفهم المجال والأداة الإمراضية للأمراض الجملة العصبية المركزية في الـ  $\Delta$

## متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

أضداد الفوسفوليبيد وال SLE والنتائج المختلفة للختبارات الشريانية كالنشبات يجعل من الصعب بمكان يجعل من الصعب بمكان أن نفرض هذه الاضطرابات إلى الـ APS. وقد تمت صياغة مصطلح (متلازمة أضداد الفوسفوليبيد الشديدة) (catastrophic APS) لوصف الحالة التي يحدث فيها للمريض خثرات متعددة مع إيجابية أضداد الفوسفوليبيد وعلى الأغلب نقص في معدل الحياة.

### التشخيص

يتم تشخيص الـ APS اعتماداً على الجميع ما بين المظاهر السريرية والدليل المخبري وعلى وجود أضداد الفوسفوليبيد لدى المريض. ولا توجد معايير تشخيصية مقبولة عالمياً من أجل تشخيص APS. وأغلب المؤلفين يوافقون على أن التشخيص يجب ألا يتم إلا عند ظهور مظهر واحد على الأقل من المظاهر السريرية الكبرى للـ APS مع تكرار إيجابية الفحوص المخبرية بالنسبة لأضداد الكارديوليبين anticardiolipin antibody أو للعامل الذئبي الضاد للتخثر ومع استبعاد التشخيصات المحتملة الأخرى. وكما يجب أن يخضع مريض الـ APS لسشامل بحثاً عن ذئبة حمامية جهازية مصاحبة للـ APS وبحثاً عن باقي الأمراض المناعية الذاتية.

وإن الفحوص المخبرية المتعلقة بأضداد الفوسفوليبيد معقدة ن الممكن أن تكون مركبة أو سيئة الفهم، ومع أن الكثير من أنواع هذه الأضداد قد تمت معرفته إلا أن المستخدم منها في التشخيص الـ APS هما: أضداد الكارديوليبين Anticardiolipin Antibody والعامل الذئبي المضاد للتخثر، وهو اسم مخلوط وضع في زمن مبكر من اكتشاف هذا العامل بعد ملاحظة أنه من الممكن أن يسبب هذا العامل تطاولاً في زمن الترومبوبلاستين الجزئي. وهناك العديد من الطرق المستخدمة في الكشف عن هذا العامل إلا أن اختبار زمن الترومبوبلاستين الجزئي لا يعتبر اختباراً مسيحياً لهذا العامل. وعندما يتم مسح بالمرضى بحثاً عن الـ APS فينبغي أن يتم البحث عن أضداد الكارديوليبين وعن العامل المضاد للتخثر معاً. وعلاوة على ذلك ينبغي أن تتكرر النتائج الإيجابية عند تكرار إجراء هذه الاختبارات لدى مريض الـ APS.

### المعالجة

في الوقت الحاضر، لا يوجد علاج شاف ولا معالجة وحيدة لكل تظاهرات الـ APS بل إن لكل مظهر من مظاهر هذه المتلازمة له علاج خاص به. فبالنسبة للمرضى الذين لديهم فرط قابلية توصف لهم مضادات التخثر للوقاية من تكرار الخثرات، وإن الوارفارين هو الدواء المفضل مع الحفاظ على القيم لـ INR بالحدود العلي المنع التخثر أي

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS هي مرض يتصف بظهور واحد أو أكثر من التظاهرات الثلاثة التالية في المريض وذلك بعد إيجابية اختبارات أضداد الفوسفوليبيد التظاهرات الثلاثة هي: (1) تكرار خثرات شريانية و/أو وريدية. (2) نقص الصفائح أو (3) تكرار الإجهاضات العفوية ولأن الـ APS متلازمة حديثة الوصف نسبياً فما يزال مجال تظاهراتها السرية الكاملة غير محدداً، كما لا توجد حتى الآن معايير مقبولة من أجل التشخيص.

وكما ويعتبر الـ APS ثانوياً إذا حدث بالتزام من الذئبة الحمامية الجهازية أو غيرها من الأمراض المناعية الذاتية ويعتبر APS بدئياً إذا حدث لدى المريض بمفرده. وإن اكتشاف أضداد الفوسفوليبيد وعلاقتها بالتظاهرات السريرية قد حسن وزاد من فهم طيف سريري الـ SLE لأن كل تظاهرات من تظاهرات الـ APS من الممكن رؤيتها في الـ SLE (انظر البحث 80) فالإيجابية الكاذبة لاختبارات الإفرنجي المشاهدة لدى الكثير من مرضى الـ SLE سببها أضداد الفوسفوليبيد. وانظر لأهمية هذه الأضداد فقد عدل المجمع الأمريكي للعلوم الرئوية التشخيصية للـ SLE عام 1997 وجعلتها أضداد الفوسفوليبيد.

### الإمراضية

تقترح الدراسات التي تمت على الحيوان أن أضداد الفوسفوليبيد ممرضة بشكل مباشر ولكن الآلية الدقيقة لهذه الإمراضية ما تزال غير معروف. وإن الوجود المحتمل لعوامل مساعدة أخرى تساهم في تطور المرض من الممكن أن يفسر أن ظهور المرض يتم لدى مجموعات صغيرة من بين مجموعات الناس الذي لديهم أضداد الفوسفوليبيد. ومن بين أكثر العوامل المساعدة الذين شملتهم الدراسة هو B2-glycoprotein.

### التظاهرات السريرية

تم تلخيص التظاهرات السريرية للـ APS في الجدول (1-81) وإن قائمة التظاهرات السريرية ذات علاقة بالـ APS تستمر بازدياد إلا أن التظاهرات الأصلية الرئيسية الثلاثة والتي تضم الخثرات، نقص الصفائح، وتكرر الإجهاضات العفوية. هي فقط المقبولة عالمياً كجزء من متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS. وأكثر فاكثراً فإن مرض الخثرات المجهرية قد تميز كتظاهرة لـ APS. وعلى سبيل المثال، قد يحدث الفشل الكلوي كنتيجة للخثرات المجهرية بالإضافة لخثرات الشريان الكلوي. ويمكن الخزعة الكلوية ضرورية لتمييز الـ APS عن الذئبة أو أمراض أخرى من الأمراض الكلوية. وإن الترافق بين متلازمة

ووجد أن معدل الإجهاضات لدى مريضات الـ APS يتناقص بشكل ملحوظ عند استخدام مقادير ضئيلة من الأسبرين Aspirin بالتشارك مع الهبارين Heparin أو مع السيروتويدات السكرية وعادة يكون الهبارين هو الخيار المفضل وعلى الرغم من أن مثبطات المناعة مع Cydophosphamide ومع فصادة البلازما ما استخدمت في علاج الخثرات لدى مرضى APS ومرضى الـ Catastrophic فلا يوجد إجماع على فعالية مثل هذه المعالجة.

#### آفاق مستقبلية

- يمكن للدراسات الضخمة الواسعة أن تزود معلومات عن مطابقة أفضل ومعالجة وقائية هادفة.
- يمكن لعوامل مضادة للتخثر جديدة أن تجد فائدة في معالجة المرضى ذوي الـ APS.

الجدول 81-1. مظاهر السريرية لملازمة أضداد الفوسفوليبيد

|                               |
|-------------------------------|
| المظاهر الأكيدة               |
| خثار شرياني                   |
| خثار وريدي                    |
| نقص الصفائح                   |
| تكرر الإجهاضات                |
| المظاهر المحتملة              |
| فقر دم انحلاي                 |
| نزرق شبكي                     |
| قرحات بالساق                  |
| داء الرقص                     |
| التهاب النخاع الشوكي المستعرض |
| التهاب الأوعية                |
| شدوذات صمامية                 |

بين (3-5 + 0-3) (3 إلى 5-4). وكما أن الـ Heparin فعال أيضاً للمرضى الـ APS. وغالباً لا يحتاج نقص الصفائح إلى علاج، وتستجيب هذه الحالة للعلاج بالستيروئيدات السكرية. وإن إعطاء الغلوبولينات المناعية عبر الوريد، الدنازول Danazol، واستئصال الطحال ومثبطات المناعة تستخدم لهذا الاستطباب.

## التصلب الجهازي (تصلب الجلد)

الجهازي ويقود هذا بداية إلى تغيير وظيفي في الأوعية الدموية ولاحقاً داء بنوي. وتظهر الأوعية الموجودة في الجلد، والكلية، والقلب، وفي أي مكان من الجسم تكثر في خلايا البطانة والخلايا العنقية المساء مما يؤدي إلى انسداد بطاني وترقق الطبقة المتوسطة وإحاطة الوعاء بالنسيج الضام ولا يوجد التهاب أوعية (التهاب في جدار الوعاء) هنا فالتهاب الأوعية يتطلب وجود التهاب ضمن جدار الوعاء أما الحديثة الجارية هنا فتدعى اعتلال الأوعية ونجد في الدم دليلاً على التفعيل المناعي من خلال ارتفاع الذاتية في هذا المرض موجهة للمستضدات النووية. وهذه الأضداد تضم عدة أنواع الأضداد النوى عالية لمرضى الـ SSC (انظر المناقشة اللاحقة) إلا أن دورها في الأمراض ما زال غير مثبت.

وما تزال العلاقة ما بين الحديثات الوعائية، وحديثات النسيج الضام، والحديثات المناعية غير واضحة على الرغم من أنه من الممكن للخلايا المناعية أن تحرض على حدوث التليف فإن مصورات الليف تبدي اضطراباً غير مرتبط إذا باستمرار التفعيل المناعي ولا يزال سبب الأذية الوعائية غير واضح ولكن قد يكون لوسائط التائيات وللجذور الحرة دور في ذلك ويمكن أن تساهم الأذية الوعائية ومن ثم نقص الأكسجة في إحداث التليف.

### المظاهر السريرية

هنالك شكلان مستقلان عن بعضهما للـ SSC وهما الشكل الجلدي المحدود (LCSSC) والشكل الجلدي المنتشر (Dc SSC). وعلى الرغم من أن هذين النوعين يتميزان عن بعضهما بمدى اتساع الإصابة الجلدية إلا أن تصنيفها يعتمد أيضاً على الإصابة الحشوية. الجدول (1.82). وإن تخن جلدي في النهايات البعيدة وعادة الأصابع والأبأخس فقط، والوجه وبترافق التليف الجلدي مع خسارة للشحم تحت الجلد وضهور للبشرة المفطية للمنطقة المصابة. والنتيجة هي جلد مثخن مشدود وملتصق بقوة إلى الصفاق الأعرق. وتقود ثخانة الجلد إلى نقص حركية المفاصل وتطور التقفع العضلي مع زوال الشيات الجلدية في الأماكن الأخرى وكما يؤدي حلول التليف محل البنى الجلدية الثانوية إلى خسارة الشعر والفدد العرقية الجاف الناتج يكون عرضه للتشققات والأخماج.

وظاهرة رينو ظاهرة ثلاثية الطور ناجمة عن الاستجابة الوعائية للبرد. هذه الأطوار هي: الشحوب، الزرقاء، التبيغ التفاعلي. وتوجد هذه الظاهرة لدى أكثر من 90% من المرضى وقد تسبق باقي التظاهرات بسنوات عديدة وقد تكون ظاهرة رينو شديدة إلى درجة كافية لإحداث التقرحات والإقفار والاحتشاءات في الأصابع. وتضم بقية التظاهرات الوعائية توسع شعيرات الوجه، اليدين، والصدر.

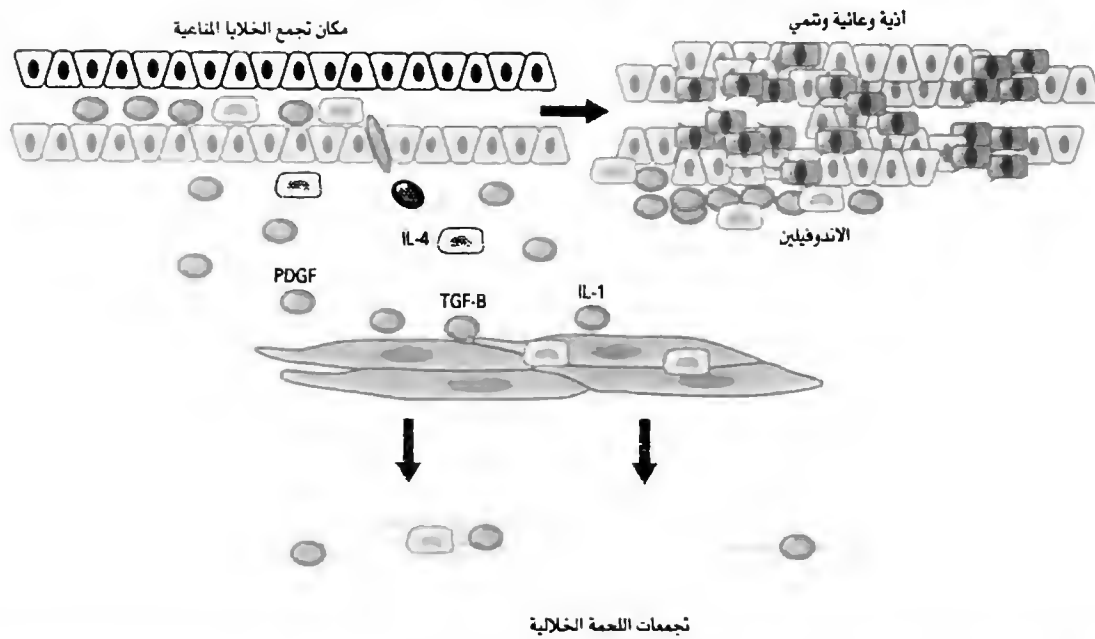
التصلب الجهازي (SSc) مرض يتصف بتليف جلدي حشوي. مع سوء عينية وعائية. وظاهرة Raynaud (وهي التظاهرة الأكثر وضوحاً). مع حدوث وتفعيل مناعي. وإن مصطلح تصلب الجلد soleroderma والحلد السميك أو الخثثين يسلط الضوء على التظاهرة الأكثر وضوحاً في هذا المرض. وغالباً يستخدم هذا المصطلح كمرادف للمرض. وعلى الرغم من أن التغيرات الجلدية قد تكون منتشرة بشكل واسع ومعقدة للمريض فإن التظاهرات الحشوية والوعائية تكون في أغلب الحالات أكثر شدة وهي تشكل السبب الأساسي للوفيات. وتضم هذه التظاهرات التهاب الرئة الخلالي المؤدي إلى التليف، وتليف العضلة القلبية واضطرابات السيل الموصلة في القلب. وارتفاع ضغط الشريان الرئوي. واعتلال الأوعية الكلوية. ونقص الحركية المعوية وقلس معدي شديد. وإقفار في الأصابع، والأخماج، والاحتشاء.

### الوبائيات والوراثة

إن معدل حدوث الـ SSc هو 10 إلى 20 حالة جديدة لكل مليون شخص في السنة. أما معدل الانتشار فحوالي 10 أضعاف هذا الرقم ويحدث هذا الرقم ويحدث هذا المرض لدى النساء أكثر بثلاثة إلى أربعة أضعاف حدوثه لدى الرجال. ومن المعتاد أن يبدأ المرض قبل العقد الثالث من العمر، ويزداد معدل الحدوث ببطء ما بين العقد الرابع والعقد السابع من الحياة وكما أنه من غير المعتاد ملاحظة حالات عائلية من المرض (حدوث المرض لدى عدة أفراد من نفس العائلة) وقد بنيت الدراسات التي تمت على التوائم اشتراك مزيج من العوامل الجينية والبيئية في إحداث هذا المرض، ومن ناحية ثانية فقد تحدث لدى أفراد العائلة الواحدة أمراض رثوية مناعية ذاتية مختلفة فني أرشيف حالات الـ SSc. كانت أم المريض مصابة بالذئبة الحمامية الجهازية SLE. عتمه مصابة بالتهاب المفاصل الريثاني RA.

### المرضىات والفيزيولوجيا الأمراضية

لمرضية تصلب الجلد 3 مظاهر جديرة بالملاحظة وهي: (1) خلل استقلابي في العمليات الاستقلابية الجهازية في صناعات الليف يقود إلى فرط في إنتاج الكولاجين وبقية بروتينات المطرق (Matrix). (2) تأذية الأوعية أو انسدادها. (3) وتفعيل مناعي ومناعة ذاتية الصورة (1.82). ويظهر الفحص التشريحي الأمراضي هذه الحديثات. وفي الجلد هنالك زيادة واضحة في النسيج الضام مع حلوله محل النسيج الشحمي تحت الجلد وملحقات الجلد مثل جريبات الشعر والفدد العرقية ومن الممكن أن يكون الضرر البطاني تظاهرة مبكرة في التصلب



الشكل 82-1: الحدوثات الإمراضية في تصلب الجهازية: تؤدي الأذية الوعائية إلى تكاثر كل من الخلايا البطانية والعظمية للماء، وتتفعل صانعات الليف لتزيد من الطفرات المتوضع بين الخلايا IL - interleukin - عامل النمو المفعّل للمفحات، TGFβ عامل بيتا نحو الاستحالة.

الجدول 82-1. التظاهرات السريرية للتصلب الجهازية

| تصلب الجلد المحدود                      | تصلب الجلد المنتشر                           | صلاية الجلد                          |
|---|--|--------------------------------------|
| الأصابع، الأبخس، الوجه                  | واسعة الانتشاء (النهايات، الجذع، الوجه)      | ظاهرة رينو                           |
| 95-100% من المرضى إقفار وتقرحات الأصابع | 80-90% من المرضى، إقفار وتقرحات الأصابع      | توسع الشعيرات                        |
| قد تكون منتشرة                          | شائعة  | تكلسات                               |
| شائعة                                   | شائعة  | نقص حركية المري والقلب               |
| 90% قد تكون شديدة                       | 80-90% قد تكون شديدة، تصبى                   | موء امتصاص نقص حركية الأمعاء         |
| أقل شيوعاً غير شديدة عادة               | شائعة، قد تكون شديدة                         | داء رئوي خلالي                       |
| غير شائعة، نادراً ما تكون شديدة         | شائعة، السبب الأكبر للموت                    | ارتفاع ضغط الشريان الرئوي            |
| 3-5% المعط اليدبي                       | ثانوي لتليف الرئة، النعط اليدبي منه غير شائع | التليف القلبي اعتلال، العضلة القلبية |
| ثانوي لارتفاع الضغط الرئوي              | شائع   | الداء الكلوي                         |
| لا يوجد                                 | اعتلال الأوعية، احتشاءات كلوية               | التهاب العضلات                       |
| لا يوجد                                 | قد يكون شديداً                               | حفيف احتكاكي وتري                    |
| لا يوجد                                 | شائع   | أضداد النوى                          |
| 50% صد المركيز                          | 30-40% ضد توبوايزوميراز                      |                                      |
| 10% صد توبوايزوميراز                    | 5-10% أضداد ضد المريكز ليوليميراز RNA        |                                      |

صلاية الأصابع Telangiectasia: توسع الشعيرات وتستخدم هذه اللفظة لتصنف وتسلط الضوء على التظاهرات الرئيسية للمرض. وإن ارتفاع ضغط الشريان الرئوي هو اختلاط متأخر لهذا المرض، ويكون خطيراً لدى 3% إلى 5% من مرض LCSSC ومشابها لارتفاع التوتر البدثي. ويحدث لدى المرضى الداء الساد أو الملقي للشجرة الوعائية الرئوية وأيضا الداء الخلالي الرئوي. وتكون بداية المرض مخاتلة فقد يكو لدى

وتوسع شعيرات الأمعاء التي من الممكن أن تؤدي إلى النزف واتساع الشعيرات في الطية الظفورية. وقد يؤدي نقص حركية المري إلى عسرة بلع وتناقص ضغط المصرة المريئية السفلية مما يؤدي إلى قلس معدي مريئي شديد وشعور بالذع (Heartburn) وحتى تقرحات مريئية وتنفخ. وتفسير اللفظة المركبة CREST عن أوائل أحرف الكلمات التالية: Cutaneous Calcinosis: التكلس تحت الجلد، Phenomen Raynaude: ظاهرة رينو Esophageal Dysmotility، عسرة حركة المري Sclerodactyly

الجلد أو أي مرض مناعي آخر. وهناك بعض المرضى الـ SSC لا يملكون هذه الأضداد في البداية.

ولا يزال التمييز ما بين الشكل المحدود (LCSSC) والشكل المنتشر (DCSSC) غير واضح دائماً لأن الكثير من التظاهرات السريرية مشتركة بين شكلي هذا المرض. وغن الدلائل التي تشير إلى تطور صلابة جهازية منتشرة تتضمن الاحتكاكات الوترية المسموعة أو الجسوسة الناجمة عن التليف ما حول الأوتار وكذلك تورم اليدين وقساوة الجلد في المناطق القريبة من اليدين. وأغلب المرضى لديهم أضداد النوى وكذلك فإن 30-50٪ من مرضى (Ds SSC) لديهم أضداد الـ RNA Polymerases لديهم خطورة عالية للإصابة بالداء الرئوي والكلوي. وإن 50٪ من مرضى LCSSC لديهم أضداد القسم المركزي (Anticentromere Antibody) ويبدو أن هؤلاء المرضى يحملون خطورة عالية للإصابة بارتفاع الشريان الرئوي.

ومن بين المرضى الـ (DCSSC) هنالك مجموعة لديهم التظاهرات الوعائية والحشوية دون التظاهرات الجلدية والتي هي الثخانة الجلدية، وتستخدم اللفظة (Scleroderma Sinc Scleroderma) لوصف هؤلاء المرضى. وبالإضافة لهذا فهناك بعض المرضى الذين لديهم أعراض وتظاهرات مركبة للعديد من أمراض النسيج الضام مثل تصلب الجلد، الـ SLE، التهاب الجلد والعضل والتهاب المفاصل الرثياني. ومع أن بعض الباحثين يدرجون هذه المجموعة من المرضى تحت عنوان Connective Tissue Disease Mixcd إلا أن استخدام لفظة (داء النسيج الضام غير المميز Connective Tissue Disease Undifferentiated) تصفهم بشكل أفضل، وإن الكثير من هؤلاء المرضى يظهرون مع الوقت صورة سريرية أكثر وضوحاً لواحدة من الموجودات التي كانت مقترحة لديهم والغالب أن يظهروا مرض تصلب الجلد: SSC أو الذئبة الحمامية الجهازية SLE. وأما بقية المرضى فتستمر لديهم متلازمة التراكب Overlap Syndrome.

أما الحالات التي من الممكن أن تشابه تصلب الجلد الجهازى SSC فتضم القشعية المنتشرة، تصلب الجلد، التهاب اللقافات بالإيزينات ومتلازمة الألم العضلي كثير الإيزينات: Eosinophilia Myalgia Syndrome وبعض متلازمات تصلب الجلد المحدثة بالأدوية أو بالعوامل المحيطية الجدول (82-2) والقشعية هي شكل من تصلب الجلد الموضع وهي أكثر شيوعاً لدى الأطفال. ويوجد لدى المرضى المصابين بها رشاخة جلدية التهابية، وتليف جلدي وضمر، ولكن لا توجد لديهم ظاهرة Raynaud ولا تظاهرات جهازية. ويمكن أن تحدث هذه الحالة كإصابة وحيدة أو متعددة أو خيطية الشكل. وقد يصيب الشكل الخطي أجزاء كبيرة من الجسم وغالباً يصيب النسيج الواقعة إلى الأسفل من اللقافات والعضلات. ومن الممكن أن تحدث تقفعات وتشوهات في هذا المرض.

## العلاج

لا يوجد علاج واحد للـ SSC، ومع ذلك فن ومع ذلك فإن العلاج الموجه لمعالجة بعض الأعضاء المصابة غالباً فعال (جدول 82-3). كما أن الحاجة للعلاج تكون في بعض الحالات عاجلة وملحة. ولم يثبت دور أي عامل في تأخير عكس سير المرض، مع أن بعض الدراسات ترجع وجود فعالية لدوائي الـ Methotrexate و Cyclophosphamid في علاج هذا

المرضى أعراض قليلة إلى أن يصبح المرض الوعائي في مرحلة متقدمة ويقود ذلك إلى الموت عند المرضى ذوي تصلب الجلد المحدود.

وإن مرضى الإصابة المنتشرة (DCSSC) يعانون عادة من تصلب متناظر سريع ومترق لجلد النهايات والوجه، والجذع وتعتبر الإصابة الحشوية فيه هذا الشكل من المرض شائعة كالداء الوعائي والداء الرئوي الخلالي الالتهابي والمضاعفات القلبية ذات الخطورة الكبر. وتنتظر المضاعفات الكلوية عادة على شكل ارتفاع ضغط سريري يظهر فجأة، مع بيلة بروتينية واعتلال الأوعية الصغيرة وقصور كلوي مترق بسرعة. واصطلاح على تسمية هذه المضاعفات النوبة الكلوية لتصلب الجلد (Scleroderma Renal Crisis) وإذا بقيت دون علاج فإن النتائج المتوقعة هي حدوث قصور كلوي مترق بسرعة مع احتشاءات كلوية. وإن الداء الرئوي الخلالي شائع ويتظاهر بسعال غير منتج، زلة تنفسية أو تعب ويحدث المرض القلبي بشكل ثانوي لانسداد الأوعية والاحتشاءات الصغيرة، ومن الممكن أن تحدث الانظيمات، واعتلال العضلة القلبية مع قصور القلب الاحتقاني. ومن الممكن أن نشاهد أيضاً التهاب الجنب، والانصباب التأموري الغزير أحياناً.

وتشاهد المضاعفات المعوية (مع التظاهرات المريئية) في المرض المحدود (LCSSC) أيضاً ولكن بشكل واسع، وغالباً ما تصاب الأمعاء على امتدادها بنقص الحركة. ومن الشائع حدوث الإسهال وسوء الامتصاص وذلك نتيجة للنمو الجرثومي المفرط وفك ارتباط الحموض الصفراوية كما قد يحدث الانتفاخ البطني والإمساك كنتيجة مباشرة لنقص الحركة. وقد يؤدي نقص الحركة المتقدمة والتليف المعوي إلى حدوث نقص الوزن متقدم وبالتالي إلى المخصصة. وتضم المضاعفات الكولونية انثقاق المخاطية عبر العضلة الضامر مع تكتيس كولوني واتساع كولوني شديد الذي قد نخطئ بينه وبين الكولون العرطل السمي وتضم التظاهرات العضلية الهيكلية التهاب العضلي، والتهاب الأوتار والتهاب المفاصل المتعدد المشابه لالتهاب المفاصل الرثياني ولكن دون الحديثة الانكالية. وأخيراً فإن التعب والدعث يعدان من الأعراض الشائعة.

## التشخيص والتشخيص التفريقي:

يتم تشخيص الـ SSC سريرياً وتقتصر كتشخيص مرضي مصاب بظاهرة Raynaud وبالقلس المعدي الرئوي وتصلب الأصابع. وظاهرة رينو حالة شائعة تصيب 10.5٪ من مجتمع البالغين وهي أكثر شيوعاً لدى النساء وعلى الرغم من أن معظم الحالات مجهولة السبب فإن الأسباب المعروفة تتضمن التعرض للأجهزة الهزازة التي تستخدم في أعمال البناء والحفر وكذلك في بعض الأدوية مثل حاصرات β والأرغوت وكذلك في بعض أمراض الدم مثل متلازمة فرط لزوجة الدم. وكما ترى ظاهرة رينو في أورام النسيج الضام الأخرى مثل التهاب الجلد والعضل، والـ SLE والتهاب المفاصل الرثياني. وإن وجود المظاهر السريرية الأخرى للـ SSC مثل اللذع الشديد خلف القص أو توسع الشعيرات ووجود أضداد النوى وخصوصاً الأضداد النوعية بنسبة عالية يشير إلى خطورة تطور الحالة نحو مرض تصلب الجلد Scleroderma. ومع ذلك فإن أضداد النوى ليست نوعية لمرض تصلب



تطور الحالة وتخرّب البناء الهندسي الرتوي وحدوث تليف لا عكوسي وإن الأفضل الطرق للتشخيص هي بواسطة التصوير الطبقي المحسوب عالي الدقة والفسالة القصبية السنخية أو الخزعة وإن تقييم حالة المريض بهذه الوسائل يجب أن يتم قبل ظهور الأعراض السائدة للمرض. ويبدو أن المعالجة بالـ Cyclophosphamide ذات فعالية في علاج الداء الرتوي الالتهابي وفي إيقاف تدهور الوظيفة الرئوية. وإن المعالجات الحاسمة والمتعلقة بهذه النقطة لا تزال قيد الدراسة.

ولقد تم التصديق على العديد من العوامل لمعالجة فرط التوتر الرتوي في تصلب الجلد. والمتضمنة البروستاسكلين شبيه الايبوبروستينول والتريبروستينيل ومستقبلات الاندوثلين المضادة للبوستان. وبسبب نصف العمر الزمني القصير للبروستاسكلين فإنه يعطى بالحقن السريع. وطريق البيوبروستينول مركزي والتريبروستينل تحت الجلد. ويؤثر الايبوبروستينول دراماتيكيًا في خفض المقاومة الوعائية الرئوية وتحسين الوظيفة السريرية حتى عند المرضى ذوي فرط التوتر الرتوي الشديد. على الأقل في الطور القصير. وإن التأثير طويل الأمد على توقع الحياة هو أقل دراماتيكية. وإن التأثيرات الجانبية قصيرة الأمد هي الصداع والتهابات الساخنة والغثيان. وإن كلفة الدواء وإعطائه حوالي 80000-120000\$/سنوياً. وإن التريبروستينيل أقل تأثيراً ومن المحتمل نتيجة المحدودية في الكمية التي يمكن أن تعطى. ويتكرر التفاعل الموضعي. وإن البوستان والمعطى فموياً يحسن الوظيفة القلبية التنفسية وديناميكية القلب. وإنه أيضاً مكلف ولكنه أقل من الايبوبروستينول بكثير. وتحدث السمية الكبدية مع ارتفاع الترانس اميناز في 10-14% من المرضى.

وإن الفلّس المعدي المريشي الذي قد يتطور إلى تضيق المريء. أفضل ما يعالج بمثبطات مضخة البروتون ويستجيب للإسهال وسوء الامتصاص عادة للمضادات التي تثبط النمو الجرثومي زائد الحد وهناك العديد من الأدوية التي يمكن أن تساعد على زيادة حركية الأمعاء وكذلك التظاهرات المفصلية تستجيب غالباً لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ولكن تحتاج في بعض الحالات إلى معالجة قصيرة الأمد الستيروئيدات القشرية وهنا يجب دراسة المحاذير من هذه المعالجة لن هذه المركبات متورطة في إحداث النوبات الكلوية. وتنتج التظاهرات المفصلية عن الندبات والالتهاب حول الأوتار. ولا يحتاج الارتفاع الطفيف اللاعراضي للانظيمات العضلية إلى علاج إلى أن التهاب العضلات التهابي الطبيعة يجب أن يعالج بالستيروئيدات و/أو Methotrexate وقد تم تلخيص المقاربة العلاجية في الجدول 82-3.

## الإنذار

تحسن معدل البقاء على قيد الحياة بشكل مذهل في التسمينات وقد يعزى ذلك إلى المعالجة الهجومية المبكرة للداء الكلوي. والتشخيص والعلاج الباكرين للداء الرتوي الخلالي وتحسن المعالجة للانتانات والإصابات المعدية المعوية. والانتباه إلى الحاجات الغذائية وإن المعدل الكلي للبقاء على قيد الحياة يبلغ حوالي 70% خلال 10 سنوات وإن المرضى المصابين بالـ ICSSC يملكون نسبة أعلى للبقاء على قيد الحياة إلى أن يظهر ارتفاع التوتر الرتوي.

## الجدول 82-2. الانتانات الشبيهة بتصلب الجلد

| أمراض أخرى                   | المظاهر المفرقة والمميزة   |
|------------------------------|--|
| تشميم                        | نوع لحظي أو حطبي   |
| التهاب اللعاقات بالأيورثينات | لا تصيب اليدين ويشاهد بالخرزة امتداد التوسعية إلى الشفاهات والعضلات                                      |
| تصلب الجلد (scleroderma)     | الإصابة مهيمنة في الرقبة - الأكتاف والجزء العلوي من الذراعين تستش الإصابة باليدين ويشترك مع الداء السكري |
| الوامة المخاطية التصلبية     | يتوافق مع اعتلال غاما (Camurmpathy) لدى الجلد وسماكته وقد يكون لديه ضاعرة                                |
| داء الطعم ضد الحبيب          | اعتلال وعائي   |
| العوامل المحيطة والدوائية    |  |
| Bleomycin                    | تليف الرئة والحد مشبهان لتصلب الجلد  |
| L-Tryptophan                 | ألم العضلي بالحمضات. حمى فرط حُمضات، تظاهرات عصبية. فرط توتر وندبي. أن Trichloroethylene ومواد أخرى      |
| Pentamidine                  | تسبب ما يصعب تمييزه سريرياً عن التصلب الجهازي محوالة السب  |
| تأثير الانسداد الرئوي        | ألم بؤرية في مواقع الحقن   |
| داء Vinyl Chloride           | تثنية ألم العضلي بالحمضات  |
|                              | ألم وعائي لجلل عظم الشفاهات صلالة الأصابع دون وجود مرض حشوي  |

المرض وخصوصاً قبل أن يحدث تليف ملحوظ. وهناك الكثير من الأدوية التي تبطل الكولوجين أو تعرض على تخريبه ما تزال قيد الدراسة. وإن الوقاية من قرحات الأصابع بتجنب الرضوض الجلدية والمعالجة السريعة لهذه القرحات عند حدوثها من الممكن أن يقي المريض من حدوث الانتانات الشديدة أو البتر. وتقيد مختلف الموسعات الوعائية في تحسين أعراض ظاهرة Raynaud وقد تكون فعالة في الوقاية من تطور قرحات الأصابع أو أنها على شفافتها. وتعتبر حاصرات آتنية الكلس أكثر الأدوية استخداماً، كما تعتبر مراهم أو لصاقات الـ Nitroglycerin ودواء الـ Prazosin من الأدوية المفيدة أيضاً. وإن ارتفاع التوتر الشرياني الحديث في سياق صلالة الجلد هو تظاهرة لإصابة كلوية لذلك فإن مراقبة الضغط المنتظمة تسمح بالعلاج المبكر قبل أن تصبح الأذية الكلوية شديدة. وتعد النوبة الكلوية حالة إسعافية من الواجب علاجها هجومياً بمثبطات الخميرة القابلة للأنجيوتنسين وخصوصاً لدى المرضى المقيمين. في المشفى إلى أن تتم السيطرة على الضغط الشرياني للمريض. وتبدل مثبطات الخميرة القابلة للأنجيوتنسين سير ونتائج النوبة الكلوية بشكل دراماتيكي. وأحياناً قد تحدث النوبة الكلوية لدى المريض مع بيلة بروتينية واعتلال الأوعية الدقيقة في الكلية دون أن يصاب بارتفاع الضغط الشرياني.

ومن المهم جداً أن نكشف بشكل مبكر عن إصابة المريض بالداء الرتوي الخلالي الالتهابي إذا كان الهدف من العلاج هو الوقاية من

الجدول 82-3. المقاربة العلاجية للتصلب الجهازى

| التظاهرات                              | الفيزيولوجيا المرضية   | العلاج  |
|--|--|---|
| ظاهرة Raynaud                          | فرط فعالية وعائية أمعاء الأوعية  | حاصرات أكتية الكلس. إيقاف التدخين. الموسعات الوعائية المباشرة                 |
| قرحات الأصابع الأيدي المنتفخة المتورمة | إقفار. انتان. ركودة وعائية. التهاب                                     | الصادات. معالجة ظاهرة رينو للمدى القريب مقادير منخفضة من الستيروئيدات القشرية |
| القلس المعدي المعوي                    | صياغ وظيفة المصرى المريئية السفلية أذية إقفارية للعضلة العضلية المعوية | مركبات Metaclopramide, Cisapride  |
| نقص حركية الأمعاء                      | أذية إقفارية للعضلة العضلية المعوية تليف معوي                          | المركبات المحرصة لحركة الأمعاء  |
| سوء الامتصاص                           | نمو جرثومي زائد عن الحد  | الصادات   |
| داء رنوي خلالي                         | التهاب، تليف   | corticosteroid و Cyclophosphamide   |
| الأنظمة قلبية                          | إقفار وتليف العضلة القلبية   | المركبات المضادة للانظمة  |
| النوب الكلوية                          | اعتلال الأوعية   | مثبطات التنظيم المحول للأنجيوتنسين مضادات مستقبلات الأنجيوتنسين II            |
| التهاب العضل                           | أذية التهابية  | ستيروئيدات قشرية. Methotrexate  |
| تشنج الحلد                             | صانعات التليف (تأدي)، التهاب يؤدي إلى التليف                           | أدوية قيد الدراسة مثبطات TGFβ-CTGF مثبطات التصنيع الحيوي للماتركس             |

## أفاق مستقبلية

• إن المعالجة المجدية لكلا الاضطرابين الوعائي والجلدي في تصلب الجلد ناقصة. وإن الدراسات فيا لسنوات القليلة الأخيرة قد حددت الأهداف الجزيئي المتضمنة هذه المناطق. وإنه من المحتمل أن السيتوكينات المثبطة لبداية التليف كعامل النمو المحول (β) سيكون متاحاً. وقد تكون هذه أضداد أو مثبطات مستقبلات أو جزيئات تحجز إشارات السيتوكين ولذلك تثبط التليف. وإن تثبط التليف يمكن أن يثبط تخرب الأوعية أيضاً والتظاهرات الوعائية للتصلب. وإن مشاركة المعالجة بين مضادات التليف وحاميات الأوعية كابتنات المناعة يمكن أن يحتاج إليها لمقاومة الملامح المتعددة للمرض.

## الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهول السبب

امراض النسيج الضام بسبب بعض الحالات المترافقة مع الأضداد الذاتية (انظر الجدول 83-2) واستجابة هذه الحالات للكورتيزون اقترحت المناعة الذاتية كآلية إمراضية. وهذه الفرضية دعمت بتحديد الخلايا التائية السامة للعضلات في الخزعة وفي الدم المحيطي للمريض المصاب بالتهاب العضلات العديد والتهاب الجلد العضلي. واقترحت أيضاً فرضية المناعة الذاتية من خلال ترسبات للفلوبولينات المناعية ومركبات المنعة في العشيرات والشرينات عضلات الجسم المعمم حالات خاصة. وتعطي مظاهر مرضية مميزة لها. ولأن ترسبات الأميلويد كانت قد حددت في الفجوات المميزة لتلك الحالة.

### المظاهر السريرية

المرضى المصابين بـ IIMS يحضرون بشكل نموذجي بضعف عضلي مختل، في حالات قليلة المظاهر تكون أكثر فجائية مع ضعف عضلي داني وقاصي. والبداية الغير مؤلمة لأكثر من سنوات مع إصابات دانية وقاصية تقترح التهاب عضلات الجسم المعمم. وإن الضعف العضلي الداني المتناظر غالباً ما يضعف مهمات خاصة كالنهوض من وضعية الجلوس. والخروج من السيارة، والوصول إلى فوق الرأس أو تسريع الشعور، ويجب أن يميز عن الحالات التي تولد وهن معمم أو فقدان طاقة والتي نادراً ما تتدخل مع تلك الوظائف. وتقريباً واحد من أصل ثلاثة مرضى مصابين بالتهاب العضلات العديد عنده إصابة في المري العلوي والذي ينتج عن ذلك عسرة بلع وأحياناً استنشاق لمحتويات الفم. وإن الألم العضلي يحصل تقريباً عند نصف المرضى. ولكن عادة ما يكون خفيفاً. وأيضاً يمكن أن يسبب اختلاط مع ألم عضلي عديد روماتزمي عند المرضى الكهول.

تقييم القوة العضلية يجب أن تتضمن اختبار المعاوقة الفعالة. الطبيب يجب أن يضع في باله أن هذه الاختبارات يجب أن تدعم بالطلب من المريض تنفيذ بعض الوظائف الخاصة، مثل النهوض من مقعد منخفض بدون استخدام الأيدي. أو رفع اليدين فوق رأس أو رفع الرأس وهو متسلق على طاولة الفحص. وإن الفاحص يجب أن يكون واعياً إلى ذلك التقييمات الحركية يمكن أن تشوش بسبب الوهن أو الألم المفصلي أو العضلي.

الاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب (IIMS) تتضمن التهاب العضلات العديد والتهاب جلدي عضلي والتهاب العضلات المرافق للعانة والتهاب العضلات المترافق مع النسيج الضام والتهاب عضلات الجسم المعمم. وهذه الحالات تملك عادة مظاهر سريرية كضعف عضلي متناظر داني متطور، ارتفاع الانزيمات العضلية ومظاهر نسيجية عضلية مثبتة كارتشاحات بالخلايا وحيدة النوى التهابية وتخر الألياف العضلية وصفات شاذة لمخطط كهربائية العضل. والاعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب (IIMS) تختلف في المظاهر خارج العضلية المرافقة ولها الضد الذاتي الخاص بها (جدول 83-1 و 83-2).

IIMS كمجموعة وبشكل فردي هي حالات قليلة نسبياً مع معدل انتشار مقيم حوالي 2-10 لكل مليون ومعدل حدوث حوالي 0.5 إلى 8.4 حالة لكل مليون. ونسبة الذكور للإناث تقريباً 1:2 لالتهاب العضلات العديد والالتهاب الجلدي العضلي. وإن التهاب عضلات الجسم المعمم يسود عند الرجال. ويلاحظ أن العمر في الاعتلالات العضلية الالتهابية الذاتية IIMS يتوزع في قمتين، القمة الأولى بين عمر 5-10 سنوات عند الأطفال المصابين بالالتهاب الجلدي العضلي والذروة الأخرى بين عمر 45-60 سنة. كلا التهاب العضلات المترافق مع الخباثة والتهاب عضلات الجسم المعمم هو أكثر شيوعاً بعد سن الخمسين.

### المرضيات والفيزيولوجيا الإمراضية

السمة الأساسية لـ IIMS هي الارتشاح الالتهابي للنسيج العضلي. وإن الارتشاح بشكل أساسي بالخلايا اللمفاوية. ولكن البالعات والخلايا البلاسمية وأحياناً بالأبوزينات والأساسات والعدلات قد تكون موجودة. ويكون الارتشاح في التهاب العضلات بشكل نموذجي على شكل عناقيد في منطقة غلاف العضلة حول الألياف العضلية، في حين يسود الارتشاح في التهاب الجلدي العضلي في منطقة اللفافة العضلية، حول الحزم والأوعية الدموية الصغيرة. الضمور حول الحزم يحصل أكثر تكرار في التهاب الجلدي العضلي أما التهاب الأوعية النخر فهو غير شائع. التهاب عضلات الجسم المعمم يتميز بوجود فجوات داخل الخلية ومظهر تحت المجهر الإلكتروني كسيتوبلاسما داخلية وانابيب داخل نووية أو محتويات خطية.

الاضطرابات المناعية الذاتية المرافقة لـ IIMS تتضمن التهاب الدرق لهاسيموتو، الوهن العضلي الخويم، تشمع صفراوي بدئي،

والأكثاف). وإن الطفح يحصل عند 30٪ إلى 60٪ من المرضى المصابين بالالتهاب الجلدي العضلي ويتوضع بشكل متميز على الأبقان ولكن يمكن أن يكون صعب الكشف في مريض غامق البشرة.

يمكن أن تحصل بعض المظاهر غير الجلدية وغير العضلية المختلفة (جدول 83-3). وإن الإصابة الرئوية في التهاب العضلات المعمم والالتهاب الجلدي العضلي يمكن أن تأخذ عدة أشكال كضعف عضلات التنفس ومرض رئوي خلالي وارتفاع الضغط الرئوي والتهاب الأوعية الرئوية وذات رئة استشفائية، وكذلك ففن إصابة عضلات التنفس يمكن أن تتضمن جدار الصدر والحجاب الحاجز وهي مميزة سريريا عند 5٪ من المرضى. ولحسن الحظ القصور التنفسي الذي يحتاج إلى تهوية مساعدة نادر الحدوث. إصابة المريء واللسان يظهر كعامل خطورة في الاختلاطات وأما أمراض الرئة الخلالية فتحدث تقريبا بنسبة 10-30٪ من المرضى المصابين بالالتهاب العضلات العديد ترافق غالبا مع وجود أضداد ضد التركيب Antisynthetase (JO-1)، حمى، ظاهرة رينو والتهاب المفاصل (متلازمة ضد التركيب) (انظر الجدول 83-2) وبشكل ملفت فقد تكون شدة المرض الرئوي الخلالي مستقلة عن شدة التهاب العضلات.

وإن الإصابة القلبية في JIM يمكن أن تتضمن حاصرات والانظيمات والتهاب العضلة القلبية. وتكون أكثر شيوعا من انتشار المقيم. (أعلى من 70٪ في سلسلة واحدة). وتكون كما في أمراض الرئة الخلالية مستقلة عن شدة التهاب العضلات. وإن عسرة البلع نتيجة التهاب العضلات المخططة في الثلث الأول العلوي للمريء تحدث بنسبة 30٪ في التهاب الأوعية الخلالية الأطفال المصابين بالتهاب الجلدي العضلي.

العلاقة بين JIM وأمراض الخباثات كانت قد وضحت من خلال الدراسات المعتمدة على السكان والتي أظهرت زيادة متوسطة في الخطورة (خطورة نسبية مضاعفة تقريبا) بعد سنة إلى سنتين من

الجدول 83-1. تصنيف الاعتلالات العضلية الالتهابية مجبولة السبب

|  |
|--|
| التهاب العضلات العديد الذاتي البدني                              |
| الالتهاب الجلدي العضلي الذاتي البدني                             |
| التهاب العضلات العديد والتهاب الجلدي العضلي المرافق للخاصة       |
| الالتهاب الجلدي العضلي الشبائي (أو التهاب العضلات العديد)        |
| متلازمة تزامن التهاب العضلات العديد أو الالتهاب الجلدي العضلي مع |
| أحد الأمراض الروماتيزمية الذاتية                                 |
| التهاب عضلات الجسم المعمم  |

الجدول 83-2. متلازمات التهاب العضلات والأضداد مجبولة السبب المرافقة

| الأضداد الذاتية                  | المظاهر السريرية  | الاستجابة والعلاج         |
|----------------------------------|---|---------------------------|
| ضد JO1 (يعرف أيضا بـ ضد التركيب) | التهاب عضلات عديد<br>أو التهاب جلدي عضلي<br>عضلي مفرص رئوي<br>خلالي حاد<br>حرارة<br>التهاب المفاصل<br>ظاهر رينو | متوسط مع استمرار<br>للمرض |
| ضد SRP+                          | التهاب عضلات عديد<br>بداية مفاجئة<br>صعب شديد<br>خفقان  | ضعيفة                     |
| ضد Mi2                           | التهاب جلدي عضلي<br>علامة V وعلامة شول<br>فرط نمو التشيرة   | جيدة                      |

ضد JO1 انتبج ضد ذاتي نوعي لالتهاب العضل. يعرف على أنه Anti Synthetase  
يسبب هدف الضد المحتمل والذي هو RNA Synthetase وسيادته تقارب 720  
تطه الأضداد ضد Synthetase الأخرى: ضد PL-7، ضد Jo-1 ضد Jo-1 وكل منها  
يمتلك سيادة >30٪  
- سيادته تقارب 5٪  
# سيادة ضد Mi2 يقارب 10٪،  
SRP جريء تعرف إشارة

الجدول 83-3. التظاهرات خارج العضلة لالتهاب العضلات العديد

والتهاب الجلدي العضلي

|  |
|--|
| رئوية                                      |
| ضعف عضلات التنفس                           |
| استشاق                                     |
| أمراض الرئة الخلالية                       |
| ارتفاع الضغط الرئوي                        |
| التهاب الأوعية الرئوية                     |
| قلبية                                      |
| صدمة قلبية                                 |
| لانظيمات                                   |
| اعتلال العضلة القلبية                      |
| النسبيل المعدي المعوي                      |
| سوء حركية المريء                           |
| سوء حركية المعدة والأمعاء الدقيقة والكبدون |
| التهاب المفاصل                             |
| غير اشكالي، متناظر بسبب المفاصل الصغيرة    |

في الالتهاب الجلدي العضلي، الطفح الجلدي المميز عادة ما يسبق تطور التهاب العضلات في حالات نادرة المرضى لديهم مظاهر جلدية كلاسيكية بدون التهاب العضلات (التهاب جلد وعضل بسبب التهاب عضل أو التهاب جلد وعضل بدون اعتلال عضلي). وإن الطفح يملك العديد من الاختلافات المميزة كآفات غوترون Gortron's Lesions والطفح الحمامي أو الطفح الجلدي الحؤولي والطفح المحب للشمس. وإن حطاطة غوترون Gortron's Papules مؤلفة من حمامة وأحيانا حطاطة جذرية أو لويحية أو بقعية (علامة غوترون) Gortron's sign فوق المفاصل السنتعية السنتعية والمفاصل بين السلامية والقريبة. وإن الطفح الجلدي الحؤولي لالتهاب الجلدي العضلي يتألف من حمامة أو طفح بنفسجي على الوجه والجذع والرقبة والأطراف أو على الفروة. وعادة تملك توزيع وصفي على شكل (V) على جدار الصدر الأمامي أو ما تدعى علامة شول Shawl sign (خلف الرقبة فوق الجذع

## التشخيص التفريقي

إن العديد من الحالات المختلفة يجب أن توضع في التشخيص التفريقي لالتهاب العضلات (جدول 83-5) وهي تشمل اعتلال العضلات الأخرى (التهاب العضلات الخمجي، الأدوية الحادة لاضطراب، الضمور العضلي، اعتلال العضلات الاستقلابين اضطراب الغدد الصم) و/أو

الجدول 83-5. التشخيص التفريقي لالتهاب العضلات لالتهابي مجهول السبب

|   |
|---|
| الخمج   |
| (داء McArdle)   |
| التهاب عضلات فيروسي   |
| الفيروسات التنفذية (HIV، HTLV-1)                            |
| الفيروسات المعدية المعوية (إيكة فيروس، كوكساكي فيروس)       |
| الفيروسات الأخرى (أنفلونزا، التهاب كبد B، فيروس ابشتاينبار) |
| جرثومي: التهاب العضلات القيحي                               |
| طفيلي داء الشعيريات، داء الكيسات المذنبة                    |
| الفطور المبيضات   |
| ذاتي  |
| التهاب العضلات الحبيبي (ساركونيد، خلية عرطلة)               |
| التهاب العضلات بالإبوزينات                                  |
| متلازمة الألم العضلي بكثرة الإبوزينات                       |
| اضطرابات الغدد الصم والاضطرابات الاستقلابية                 |
| قصور الدرق  |
| فرط نشاط الدرق  |
| فرط الكورتيكويدات   |
| قشرية   |
| فرط نشاط جارات الدرق  |
| قصور جارات الدرق  |
| نقص الكالسيوم   |
| نقص البوتاسيوم  |
| اعتلال العضلات الاستقلابي                                   |
| نقص غوز الفوسفوريلاز العضلي                                 |
| غوز فوسفوفركتوكيناز   |
| غوز حمض المالتاز  |
| أمراض مخازن الدسم   |
| احلال العضلات المخططة الحاد                                 |
| الأدوية الحادة لاعتلال العضلات                              |
| بنسيلامين D.Penicillamine                                   |
| زيدوفودين Zidovudine  |
| كولشيسين Colchicine   |
| كلوروكين، هيدروكسي كلوروكين                                 |
| العامل الخافضة للشحوم                                       |
| سيكلوسبورين   |
| كوكاين، هيروين، ماريغوات، ستيرويدات                         |
| اضطرابات عصبية  |
| ضمور عضلي   |
| اعتلال عضلي خلقي  |
| أمراض النورون الحركي  |
| متلازمة غيلان، باري   |
| الوهن العضلي الوبحي   |

تشخيص الالتهاب الجلدي العضلي واحتمالية التهاب العضلات العدد وإن الخبايا المرافقة لالتهاب الجلدي العضلي تشمل الذين يحدثون بشكل أكثر شيوعاً في المجتمعات العامة. وهي تشمل على السرطانات في الرئة، والثدي والكولون والبروستات والمبيض. وإن الخبراء سجلوا آلاف القصص والفحوص مثل فحص المستقيم ولطاخة بابانيكولا عند النساء وتحليل البول والدراسات الكيماوية للدم وصورة صدر شعاعية وقياس مستضد البروستات النوعي PSA عند الرجال والفحوص النسائية والمصلية وإيكو من خلال المهبل وتحديد CA-125 المصلي للكشف الدقيق عن السرطان المبيض عند المرأة التي شخص لها حديثاً التهاب جلدي عضلي ويمكن أن تكون هذه الإجراءات معقولة.

## التشخيص

تشخيص IIM يشتبه به من خلال القصة المثالية والفحص الفيزيائي، الأنظيمات العضلية مثل كرياتين فوسفوكيناز Phosphohokinase Creatine والألدولاز Aldolase مرتفعة بشكل صريح والتشخيص يؤكد بواسطة الخزعة العضلية. وبشكل مثالي الخزعة المفتوحة تسمح بتقييم مثالي لبناء العضلة. وأيضاً الخزعة بالإبرة قد تكون كافية لتشخيص التهاب العضلات العديد والالتهاب الجلدي العضلي في حالات عديدة. وإن العضلة الدالية هما اللذان يؤخذ منهما الخزعة. وإن المجهر الإلكتروني يساعد في تأكيد تشخيص التهاب عضلات الجسم المعمم وصباغات خاصة لتحديد زيادة الفليكوجين والدسم لاستبعاد لاعتلال العضلات الاستقلابي. ومع الاستثناءات الممكنة لأضداد JO-1 وتمثل متلازمة ضد التركيب (انظر الجدول 82 2) القاعدة في الأضداد الخاصة لالتهاب العضلات مازالت محددة لأنه ينقصها الحساسية وليس كلها ذو فائدة تجارية.

وإن تخطيط العضلة الكهربائي لوحده لا يستطيع تأكيد التشخيص ولكنه يمكن أن يشير إلى العضلة المصابة عند مريض عند مظاهر جلدية أو غير عضلية مرضية. وإن صفات تخطيط العضلة الكهربائي المثالي وصفت في الجدول 83-4. وغن صورة الرنين المغناطيسي MRI تستخدم بازدياد لتحديد مواقع العضلات المتأذية ولكنها نادراً ما تشخص وهذه التقنية يمكن أن تكون أكثر فائدة في مراقبة مستوى IIM.

الجدول 83-4. صفات مخطط العضلة الكهربائي النموذجي لالتهاب

العضلات العديد والالتهاب الجلدي

سعة منخفضة، أمد قصير لكمون عمل الوحدة الحركية

نموذج اعتلال عضلي نموذجي

كمون عديد الأطوار بسبب عمل الألياف اللامتوافقة

زيادة فعالية المرتكزات والرجفان الليفي يعزى إلى ضرر نهايات الأعصاب

أو نهاية اللوحة المحركة

تفريع متكرر معتد

التفكير يكونها نتيجة للضرر الالتهابي لغمد الليف العضلي

حالات عصبية (مثل الوهن العضلي الوخيم، متلازمة غيلان - باري (Guillain Barre).

## المعالجة

الخط الأساسي لمعالجة IIM تتألف من الستيروئيدات القشرية. وبشكل مبدئي بريدنيزولون Prednisolone يعطى بجرعة عالية (مثل 60ملغ/يوم) حتى يعود مستوى الكرياتين فوسفوكيناز Creatine Phosphokinase إلى طبيعته أو تتحسن القوة العضلية بكل ملحوظ. وأحياناً جرعة عالية خارجية من الستيروئيدات القشرية تعطى وريدياً في الحالات الشديدة وفي ما بعد ننقص جرعة الستيروئيدات القشرية تدريجياً اعتماداً على الاستجابة السريرية. وتقريباً واحد من أصل

ثلاثة إلى واحد من أصل أربعة من المرضى يحتاجون إضافة عوامل مثبطة للمناعة مثل ميتوتريكسات (Methotrexate) أو إزاتوبرين (Azathioprine) بسبب المقاومة للستيروئيدات. عدم تحمل الآثار الجانبية أو عدم القدرة على إنقاص الستيروئيدات القشرية بدون اندلاع المرض استخدام سيكلوسفاميد Cyclophosphamide وسيكلوسبورين أثبتت فعالية في الحالات المقاومة للستيروئيدات، ربما آثارهما السمية حددت انتشار استخدامهما. وإن الاختبارات السريرية أثبتت فعالية غاما غلوبولين الوريدية وأثبتت سميتها القليلة والمنخفضة في الالتهاب الجلدي العضلي. وهذه المعالجة تعمل على منع ترسب قطع المنعمة الفعالة وهذه المعالجة تحمي الأوعية الشعرية في العضلات من مركبات المنعمة المتوسطة المؤذية. وأيضاً غاما غلوبولين الوريدي مفضل بسبب سميته المنخفضة ولكن الفعالية على المدى البعيد غير معروفة، ويستخدم بشكل محدود لفلاء ثمنه.

## متلازمة جوغرون

التهاب المتلحمة والقرنية الجفائي وجفاف الفم، (2) وجود واحد على الأقل من الأضداد الذاتية الأربعة التالية: . أضداد ضد النوى . العامل الريثاني . أضداد ضد RO . أضداد ضد La (تلك الحرفين الآخرين أيضاً يعرفون بأضداد SS-A و SS-B لذلك سميت بمتلازمة جوغرون) (3) استبعاد الأمراض التي تقلد متلازمة جوغرون. وإن الخزعة المأخوذة من الغدد اللعابية . من السهل أن نحصل عليها من الفصّل السفلي . يمكن أن تبدي موجودات وصفية لارتشاحات بؤرية بالخلايا اللعابية مع سيطرة الخلايا التائية CD4. وإن هذه الصفات النسيجية تدل على عمليات متواسطة بالخلايا وهي أساسية في الآلية الإمبراضية لمتلازمة جوغرون.

ويمكن أن يكون التهاب القرنية والملتحمة الجفائي موضوعي من خلال موضوعي من خلال قياس تناقص إنتاج الدمع باختبار ورقة ترشيح شيرمر (أصفر من كمل من الترطيب خلال كدقائق بعد وضعه الورقة في الجفن السفلي) أو فحص تسحج القرنية من خلال صباغ الوردي البنغال (Rose Bengal Stining) والفحص بالمصباح الشقي. وأن تناقص إفراز اللعاب يمكن أن يؤكد بقياس اللعاب للمريض.

وإن التشخيص التفريقي لمتلازمة جوغرون يشتمل على تنوع واسع من الالتهابات والأمراض الارتشاحية والتي تسبب أعراض التهاب المتلحمة والقرنية الجفائي و/أو تضخم الغدد الدمعية واللعابية. وغن فيروس نقص المناعة المكتسب البشري يسبب متلازمة اعتلال الغدي اللعافوي المرتشح المنتشر والتي تصيب الخلايا التائية CD8 بشكل غالب. وإن الخماج الإضافية يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في المرضى الذين لديهم أعراض التهاب المتلحمة والقرنية وتشتمل على التهاب الكبد C/B وفيروس اببيضاض الدم بالخلايا التائية البشرية والإفرنجي والإصابة بالمقطرات والحياة الأخرى. وغن الأمراض الارتشاحية يمكن أن تصيب الغدد اللعابية والدمعية وتظهر في شكلها مشابه لمتلازمة جوغرون هذه الأمراض الارتشاحية تشمل على الغرناوية والداء النشواني والصباغ الدموي وأمراض أخرى. وإن الأمراض التي تؤدي إلى وارد عصبي شاذ للغدد خارجية الإفراز . مثل التصلب المتعدد . يجب أيضاً أن تؤخذ بعين الاعتبار في مريض مصاب بالتهاب المتلحمة والقرنية الجفائي.

وإن العديد من الأدوية في التصانيف الصيدلانية المختلفة تملك خصائص مضادة للكولين وتؤدي إلى أعراض سريرية واضحة من جفاف الفم والعين مشابهة لمتلازمة جوغرون. ومن هذه الأنواع مضادات الاكتئاب ومضادات الاحتقان وخافضات الضغط. وإن قائمة الأدوية التي لديها تأثيرات جانبية مضادة للكولين طويلة حقاً. والتي يجب استعراضها بحذر عند كل مريض عنده أعراض علامات متلازمة جوغرون . متضمنة جميع الأدوية والمنجّلات التي لا تعد .

متلازمة جوغرون هي متلازمة مزمنة متواسطة للمناعة واضطرابات المناعية في عمل الغدد خارجية الإفراز ومظاهر جهازية أخرى. وإن المظهر الأكثر شيوعاً يشتمل على التهاب وتخريب للغدد والدمعية اللعابية والذي يقود إلى جفاف العين (جفاف المتلحمة والقرنية أو جفاف العين) وجفاف الفم (Xerostomia). متلازمة جوغرون مترافقة بأضداد ذاتية مختلفة ومظاهر سريرية جهازية . تتضمن أمراض الرئة الخلالية والتهاب الأوعية ولمفوما. وإن المرضى الذين لديهم اضطرابات مناعية أخرى يعتبرون أنهم مصابون بمتلازمة جوغرون الثانوية مثل الذئبة الحمامية الجهازية، التهاب المفاصل الروماتويدي، التصلب الجهازي (تصلب الجلد)، التشمع الصفراوي البديهي. والذين ليس لديهم اضطرابات مناعية يكون عندهم متلازمة جوغرون البديهي. وعلى الرغم من أن متلازمة جوغرون أكثر شيوعاً عند النساء . إلا أنها تصيب الرجال أيضاً وتوجد عند الناس في جميع الأعمار والسلالات والأعراق.

### المظاهر السريرية

المظاهر السريرية لمتلازمة جوغرون يمكن أن تقسم حسب اضطرابات عمل الغدد خارجية الإفراز (جدول 1-83) والتي تتعلق بجفاف العين والفم وهما أكثر المشاكل شيوعاً ويزعجان المرضى بشكل كبير. وإن العديد من المظاهر الغدية الخارجية . على الرغم من أنها غالباً ما تكون نادرة . يمكن أن تكون مهددة للأعضاء والحياة بالنسبة للمرضى الذين لديهم متلازمة جوغرون الثانوية قد يكون من الصعب تفريق الأعراض والعلامات التابعة لمتلازمة جوغرون عن الأعراض والعلامات المترافقة للاضطراب المرافق.

وإن الظاهرة الأكثر قلقاً مع متلازمة جوغرون هي الزيادة في انتشار المفوما، هذه المفوما (غالباً من نمط الخلايا البائية) يمكن أن تتضمن تحولات خبيثة للغدد خارجية الإفراز المصابة سريرياً أو تصيب مواقع غير واضحة سريرياً مثل العقد اللعابية الرقبية. وإنه من الحكمة أن يكون لدينا عتبة منخفضة لنقرر تشخيص المفوما عند مرضى متلازمة جوغرون الذي ظهر لديهم كتل جديدة أو صفات بنوية أو تورم غدي مستمر والتي تكون مقاومة لكل من المعالجة أو أن تتغير في صفاتها.

### التشخيص

يوجد عدد من المعايير للتشخيص التفريقي تقدم لمتلازمة جوغرون بدون الإجماع على أي من هذه المعايير. وعدى كل من هذه المعايير يتطلب التركيز على كل ما يلي (1) دليل شخصي وموضعي لكل من

الجدول 84-1. المظاهر السريرية لتلازمة جوغرن الملحقة بسوء وظيفة

الغدد خارجية الإفراز

المشاكل الثانوية لسوء وظيفة الغدد الدرقية

جفاف، تهيج العين مع إحساس بجسه غريب

تسحج القرنية

العيون المحتقنة (الحمامية)

المشاكل الثانوية لسوء وظيفة الغدد اللعابية

جفاف الفم

تقرحات فموية

تشققات شفهية ولسانية

عسرة بلع

قلنس معدني مريئي

تورم الغدد النكفية و/أو الغدة تحت الفك

المشاكل الثانوية لسوء وظيفة الغدد الخارجية الأخرى

عسرة بلع

سوء امتصاص البنكرياس

التهاب البنكرياس

الجدول 84-3. علاج متلازمة جوغرن

علاج موضعي لسوء وظيفة الغدد خارجية الإفراز

جفاف/المنحمة

قطرات صناعية

نظارات/ منظار للوقاية من الشمس Goggles

إغلاق النقاط الدرقية عن طريق سدادات خاصة أو بواسطة التخثير

الكهربائي

جفاف الفم

لعاب صناعي

العلاج بالفلوريد/ عناية جيدة بالأسنان

تجنب أقراص الفلوكوز/ الحلويات

عسر جماع

مزلق مهبلي

علاج جهاري لسوء وظيفة الغدد خارجية الإفراز

بيلوكاربين Pilocarpine

تجنب أو قطع الأدوية التي لها تأثيرات مضادة للكولين إذا كان ذلك ممكناً

علاج المظاهر الجهازية

أدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية

عوامل مضادة للملاريا: هيدروكسي كلوركين أو الكلوركين

عوامل مثبطة للمناعة

الجدول 84-2. المظاهر السريرية والخارج غدية لتلازمة جوغرن

الجلد والغشاء المخاطي

الجفاف

فرقرية في الأطراف السفلية المترافقة مع فقر دم بفقرت الغلوبين و/أو

التهاب الأوعية المكسر للكريات البيض في الخزعة

الآفات المتحمسة للضوء. لا تتميز عن الذئبة الحمامية الجلدية تحت

الحادة.

الجهاز التنفسي

التهاب القصبات التالي لجفاف الشجرة والرغامية القصصية

التهاب الرئة الخلالي اللفافي، تليف الرئة الخلالي. المراض الرئوية

السادة المزمنة COPD

الجهاز العضلي السفلي

التهاب العضلات العديدة

آلم مفصلي متعدد، التهاب مفاصل عديد

الجهاز البولي

التهاب النضرونات الخلالي القنوي، حمض قنوي بولي النمط الأول

الجهاز العصبي المركزي

إصابة بؤرية تتضمن تصلب متعدد. سكتة دماغية

عجز معمم يتضمن عته. اضطراب الفهم

إصابة الحبل الشوكي مثل التهاب النخاعي المعترض

الجهاز العصبي المحيطي

اعتلال الأعصاب الحسي الحركي المحيطي

الكبد

ضخامة كبد. تشمع صفراوي بدئي

الأوعية

ظاهرة رينو

التهاب الأوعية الصغيرة مع كل ارتشاح لوحيدات النوى حول الأوعية أو

تغيرات في الكريات البيض المحطمة في الخزعة

الغدد الصم

قصور درق يدل على التهاب الدرق لها شيموتو

اعتلال الغدد الصم المناعي الذاتي الأخرى



## المعالجة

تتألف معالجة جوغرون إما من القياس لنقص الإفراز الخارجي أو المعالجة الجهازية لقياس الإفراز الخارجي والمرض الالتهابي. ولقد تم عرض خيارات المعالجة في الجدول 84-3. وإن تثقيف المريض مهم وبعض القياسات الخارجية يمكن اعتبارها اتقائية.

### افاق مستقبلية

يمكن أن يقود زيادة الفهم للفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة جوغرون إلى المعالجة المعدلة للمرض أفضل من المعايير العرضية

وعقد رئوية. وإن الإصابات العصبية في التهابات الأوعية ناتجة عن عدم كفاءة الأوعية أو من التحطيم المباشر للنسيج العصبي بسبب الالتهاب.

وإن أسباب وإمراضية معظم التهابات الأوعية لا تزال غير معروفة ويوجد دليل كبير على الآليات المعقدة التي تحطم النسيج في تلك الأمراض. من المحتمل أنه ليس لمتلازمات التهابات الأوعية المختلفة أسباب مختلفة فقط ولكن أيضاً أكثر من عملية حادثة واحدة أو آلية مرضية واحدة تكون المسؤولة عن المرض حتى ضمن نمط واحد من التهاب الأوعية ويوجد دليل على أن كل من الحداثيات الإمراضية التالية مهمة: ترسيب معقدات مناعية واستجابة مناعية خلطية، المناعة الخلوية المتواسطة بالخلايا التائية تقميل السيستوكينات الليفانات.

وإن الأخماج تسبب عدد من التهابات الأوعية التي غالباً ما تتقترح وتعطي تغيرات جغرافية بالانتشار وتغيرات في تواجد الحبيبوم في بعض الأنماط. وإن الأسباب المقترحة تتضمن البكتيريا والمتفطرات والفيروسات. ويوجد الآن دليل واضح أن فيروس التهاب الكبد C مرافقة أيضاً بشكل كبير مع التهاب المفاصل العديد العقدي ولكن لا تصيب كل الحالات بشكل واضح تنوع واسع من الأدوية قد تورط كعامل مسبب لالتهاب الأوعية والأدوية المأخوذة من أكثر من التصانيف الصيدلانية والملحقات العشبية ارتبطت بالتهاب الأوعية المكسر للخلايا البيض (أيضاً برهان محدد من الدراسات الكبيرة أو الاختبارات الدوائية يفقر إلى معظم الأدلة) التهاب الأوعية الجهازية يتعلق بمختلف العوامل مثل محاكيات الودي وإساءة استخدام الأدوية الغير قانونية وعامل مكون الدم والعديد من الأدوية المستخدمة والشائعة.

## المظاهر السريرية

يوجد اختلاف واسع في التظاهرات السريرية للأنماط المختلفة لالتهابات الأوعية كما يوجد اختلاف في المرضى الذين لديهم النوع نفسه. وإن جدول 85-2 يظهر الكثير من التظاهرات السريرية والتي تشاهد في مرضى التهابات الأوعية. ومع ذلك ليس هناك نوع واحد من التهابات الأوعية لديه كل هذه التظاهرات وأي تظاهرة موجودة تعتمد غالباً على حجم الوعاء المصاب في نوع معين من التهابات الأوعية مثال التهاب الأوعية الكبيرة يمكن أن تصيب أم دم متوسعة ولكن لا تترافق مع الفرطية المشاهدة في أمراض الأوعية الصغيرة وبعض أمراض الأوعية الصغيرة وبعض أمراض الأوعية المتوسطة، وزيادة على ذلك بعض أجهزة الأعضاء يمكن أن تصاب بطرائق مختلفة تبعاً لأنماط

التهاب الأوعية بشكل طيف من الأمراض الالتهابية والنخرية التي تتميز بالتهاب الدموية والتي تؤدي إلى نقص تروية في تلك الأنسجة التي يغذيها من خلال إصابة أوعيتها ويمكن لالتهاب الأوعية عملياً أن يصيب أي عضو (على الرغم من أن كل متلازمة خاصة لها مظاهر فريدة)، هناك أمراض نادرة لها مظاهر سريرية مختلفة إلى حد كبير (غالباً ما تقود إلى تأخير في التشخيص) ولأن بعض هذه الاضطرابات قد تكون مهددة للحياة أو الأعضاء لذلك من الضروري للطبيب أن يكون لديه بعض اللفة تجاه تلك الأمراض. وهناك العديد من أنماط التهاب الأوعية وعدد من المظاهر السريرية الشائعة لتلك الأمراض وفي هذا القسم سوف نؤكد على التشابهات بين التهابات الأوعية وبعض المتلازمات المعينة سوف تمر بإيجاز.

## التصنيف

بسبب الاختلافات الواسعة في الموجودات السريرية والإصابات التشريحية والمظاهر المرافقة لذلك سيكون كل من التصنيف والتشخيص لتلك الأمراض صعباً. واقترحت أنظمة متعددة للتصنيف (تشمل تحديد نوع المرض من خلال حجم الأوعية. الآفة الإمراضية، الأضداد الذاتية أو الحالات المرافقة) جدول 85-1 مخطط تمهيدي لالتهاب الأوعية مصنّف على أساس حجم الأوعية المصابة ويوجد فقط قائمة جزئية عن متلازمات التهاب الأوعية ويوجد تداخلات اعتبارية حول الأصناف خاصة بين أمراض الشريان المتوسط والصغير. وإن قدرة الطبيب أو الباحث على الانسجام في تحديد التهابات الأوعية أمر ضروري ليقوده إلى البحث الطبي وتقرير بروتوكول المعالجة وحديد تقدم المريض في الشفاء.

## الإمراضية

إن المظاهر السريرية لالتهاب الأوعية تنتج عن انقطاع جريان الدم في الأوعية والذي يؤدي إلى نقص تروية. يسبب أو تضيق يمكن أن ينجم عن التليف وإعادة البناء الذي يتبع غالباً المرحلة الالتهابية من التهاب الأوعية. امتداد وطبيعة الضرر يختلف بسبب قطر الوعاء وثخائنه وموضعه.

تشتمل عدد من التهابات الأوعية على أمراض التهابية لا تصيب التراكيب الوعائية ويمكن أن يكون لديها أوجه خطيرة جداً عند بعض المرضى المعينين. ومثال المرضى الذين لديهم حبيبوم Wegener غالباً ما يكون عندهم تحطيم للجيوب الأنفية والرغامى وآفات خلف المقلة

## الجدول 85-1. تصنيف التهابات الأوعية

## التهابات الأوعية الكبيرة

داء تاكاياسو Takayasu's Arteritis

التهاب الشرايين الكبيرة بالخلايا العرطية

التهاب الأبرم المشترك مع الأمراض الالتهابية مثل اعتلال العظام

اللاصق أو التهاب العروق المتعدد النكس أو تلييف ما خلف البريتوان

## التهاب الأوعية الصغيرة

التهاب الشرايين العديد العقدي

متلازمة Churg Strauss

داء Kawasaki

## التهاب الأوعية الصغيرة

ورم حبيبي Wegener

فرخية Henoch-schonlein

التهاب الأوعية الكاسر للبيض

التهاب العروق المجهرى العديد

التهاب الأوعية بالمعوليات القرية

التهاب الأوعية الأساسي للجملية العصبية المركزي

التهاب الأوعية المرافق لأمراض النسيج الضام

## الجدول 75-2. تصنيف منظمة الصحة العالمية لتدخل العظام

## الأعراض المستوية

الرئة

حمى

نزف حويصلي

فقدان الوزن

عقد

تعب

متلازمة نفروية

الجهاز الهضمي المعوي

إصابة الأوعية الكلوية

نقص تروية الأمعاء / الاحتشاء

ارتفاع الضغط

الجهاز البولي

الحيز العصبي

التهاب كب وكية

التهاب العصب النحيف المتعاطف

الجلد

تشویش في الرؤية

فرخية

سكتة دماغية

تفرق شبكي

Diplopia

احتشاء إصبعي

اضطرابات المخبرية

العضل الهيكلية

فقر دم

ألم مفصلي

كثرة الحمضات

الوفاة القلبية

ارتفاع مرتكسات الطور الحد

غياب التضرر / طيف شائع في أمراض

عد كفاءة كوية

الأوعية الكبيرة

تثاقلة بولية فعالة

المرج

آمهاث تم

التهابات الأوعية المختلفة. والفشل الكلوي على سبيل المثال يمكن أن يشاهد عند إصابة الشرايين الكلوية في التهاب الشريان العديد العقدي كذلك يمكن مشاهدة التهاب الكبد والكلية في ورم واغنز الحبيبي Wegener's Granulomatosis. وإن مظاهر التهابات الأوعية الخاصة شرحت فيما بعد في هذا الفصل.

وعلى الرغم من أن التهابات الأوعية مرض نادر (ظهور بعض من تلك المظاهر المدونة بالأسفل يجب دائماً النظر إليها كإشارات حمراء سريرية وتحقيقات حذرة يجب إجراؤها من أجل التهابات الأوعية). وبعض من هذه التظاهرات ليس لها تفسير كثف الدم والتهاب الكبد والكلية والفرخية المجسوسة والتهاب عصب وحيد مضاعف. وإن بعض المرضى المصابين بمرض فجائي مثل فشل كلوي متطور وسريع أو نفث دم رئوي كبير. وكذلك فإن التهاب الأوعية يمكن أن يظهر على شكل مرض جهازى عديد غير مفسر.

وإن معدل الإمبرضية والوفاة للالتهابات الأوعية مختلفة وعلى الرغم من أن العلاجات استمرت في دعم سير المرضى في مرضه ولكن التأثيرات السمية للأدوية المضادة للالتهاب والعوامل المثبطة للمناعة كانت أيضاً شديدة وإن بعض أشكال التهابات الأوعية محدد بنفسه ولكن بعضها يتطور بسرعة إذا لم يعالج وبعض أنواع الالتهابات الأوعية يعيل للنكس حتى بعد فترة طويلة في خمود المرض.

## أنماط خاصة في التهابات الأوعية

الشرح الكامل لكل التهابات الأوعية بعيد عن هدف هذا الكتاب ولكن سنسعى لاستعراض موجز لمعظم الأنواع الشائعة ومع أن العديد من المظاهر السريرية لالتهابات الأوعية له المظاهر الفريدة الخاصة به حسب نمط ظهور المرض. عندما يكون ممكن ومن المفيد حقاً التعيين بشكل دقيق ليس فقط وجود التهاب أوعية ولكن أيضاً تحديد نوعه. وإن النماذج السريرية للأنماط المختلفة لالتهابات الأوعية الأطباء

يتنبئون بالمشاكل السريرية ويطلبون الفحوص المناسبة لمنع أكبر لضرر. وإن العديد من البروتوكولات العلاجية المستعملة تتنوع حسب نوع التهابات الأوعية.

## التهاب الشرياني بالخلايا العملاقة وألم العضلات المتعدد الرئوي

التهاب الشرياني بالخلايا العرطية (GCA) يعرف بالتهاب الشريان الصدغي أو التهاب الشريان القحضي وهو أشهر نوع من التهابات الأوعية الجهازية. وإن GCA هو التهاب الأوعية الكبيرة والذي يصيب خاصة فروع الشريان السباتي ويصيب عادة المرضى الكبار فوق عمر 50 سنة وهو غالباً عند النساء Female. وإن أشيع العلامات السريرية لـ GCA تتضمن وجع رأس (الذي غالباً ما يكون مستمر وضعيف الاستجابة للمسكنات) توتر الفروة وتشویش في الرؤية والعرج الفكي والوهن والألم المفصلي. والاختلاط الأكثر خطورة هو العمى وحيد الجانب والذي دائماً يكون غير عكوس. وإن أغلب مرضى GCA (90٪) لديهم ارتفاع في سرعة التثفل. وإن فقر الدم والحرارة شائعة ويمكن أن تكون مظاهر دائمة عندما يشكو أي مريض كهل من ألم رأس حديث أو تغيرات في الرؤية يجب التفتيش عن احتمال إصابة بـ GCA ومن النادر إصابة فروع الأبرر الأخرى أو الأبرر نفسه في GCA. ويؤكد تشخيص GCA بخزعة من أحد الشريانين الصدغيين أو كليهما. وإن الموجودات الوصفية هي التهاب وتخرب للطبقة المرنة الداخلية للشريان مع وجود عملاقة. والتغيرات الباثولوجية يمكن أن تكون بقطع متفرقة وقافزة لذلك من الضروري الفحص في مستويات عديدة.

وإن ألم العضلات المتعدد الرئوي (BMR) هو اسم يعطى لعرض معقد يشمل على ألم وقساوة موجودة غالباً في الأكتاف وحول الورك والأطراف الدانية ومن حيث إلى آخر يوجد التهاب زليلي حقيقي.

الشرياني وينتج عن ذلك تضيق أو أمهات دم أو خثرات أو احتشاءات أو نزوف وعملياً يمكن أن يصاب أي عضو ولكن أكثر الأعضاء إصابة هي الكلية والجهاز المعدي المعوي والجهاز العصبي المحيطي وارتفاع مرتكسات الطور الحاد شائعة. وهناك تراكب مثبت بشكل جيد بين التهاب الكبد الفيروسي B و C وبين PAN على الرغم من أن ليس كل المرضى مصابين بتلك الفيروسات. وإن التشخيص يؤكد من خلال الخزعة والتصوير الوعائي لأن المرض يمكن أن يكون غالباً غير ملاحظ أو يظهر فقط بعد حدوث احتشاء ضخم. وفحص الخزعة الجراحية يمكن أن يقود إلى التشخيص.

علاج الـ PAN يعتمد على الهرمونات القشرية السكرية مع استخدام أكثر العوامل المثبطة للمناعة في الحالات الشديدة تطبيق مضادات فيروسية على المرضى الذين لديهم دراسات مصلية إيجابية لالتهاب الكبد B و C وقد لاقت قبولاً والنتائج الأخيرة لهذا التطبيق كانت مشجعة.

### متلازمة Churg Strauss

متلازمة Churg Strauss (CCS) تعرف بالورم الحبيبي اليرجي والتهاب الأوعية هي التهاب الأوعية الأخرى. ويظهر المرض ككلاسيكية في الأشخاص ذوي العمر المتوسط ولديهم ربو مزمن والذي تطور إلى ارتشاحات رئوية والتهابات وعائية وكثرة حمضات التهاب الأوعية عادة ما يصيب الجلد والأعصاب المحيطية والجهاز المعدي المعوي ولكن الأجهزة الأخرى يمكن أن تصاب. والخزعة غالباً ما تظهر حبيبيومات مجهرية وترسبات بالحمضات والارتشاحات الرئوية يمكن أن تكون مرفعة وتستجيب بشدة إلى الهرمونات القشرية السكرية سجلت بعض الحالات الحديثة في CSS حصلت بعد بدء المعالجة بمثبطات الإنترلوكين لمعالجة الربو. ويوضع التشخيص على أرضية سريرية في حال وجود معظم المظاهر ولكن غالباً ما تكون الخزعة ضرورية. وإن كثرة الحمضات تشاهد غالباً في جميع المرضى المشخصين ولكن الشفاء يحدث سريعاً بعد إعطاء الهرمونات بـ CSS وعادة نمط P-ANCA/ Anti NPO (انظر فيما بعد)

وإن العلاج يعتمد على الهرمونات القشرية السكرية ولكن العوامل المثبطة للمناعة الأخرى في بعض الأحيان تستخدم لمحاولة إنقاص تدريجي ناجح للهرمونات القشرية السكرية. وإن تطور المرض جيد بشكل معتدل ولكن النكس شائع.

### ورم واغنر الحبيبي We Gener's Granulomatosis

ورم Wgener الحبيبي هو التهاب أوعية وعائي مع العديد من المظاهر الخارج وعائية، وإن أي منطقة تشريحية يمكن أن تصاب وأكثر ثلاث أماكن شيوعاً للإصابة هي الجيوب والطرق الهوائي العلوي والرئة والكلية، المرض يمكن أن يشخص بعد أشهر وحتى سنوات من الأعراض الدقيقة وربما يمكن أن يكون W.G مع النزف الحويصلي الفجائي و/أو التهاب كب و كلية المتطور والسريع وكلاهما يعتبر مسؤولاً عن أكثر نسبة وفيات في هذا المرض. تخريب الأنف والوجه

ويمكن أن يوجد PMR عند نفس الأشخاص الذي يصيبهم GCA ويتوافق مع ارتفاع سرعة التفتل وفقر الدم بشكل نموذجي ويوضع التشخيص على أرضية سريرية واستجابة سريعة للمعالجة بالهرمون القشري السكري. وإن تفريق PMR عن التهاب المفاصل الرثوي التشخيص الباكر غالباً ما يكون صعباً.

ومن المحتمل أن يكون PMR و GCA جزء من نفس طيف المرض. وإن كلا المرضين يمكن أن يظهر على شكل مرض خامد جداً أو بشكل مفاجئ. والعديد من المرضى الذين لديهم GCA سيكون لديهم أعراض PMR عند التشخيص أو عند الإنقاص التدريجي للهرمونات القشرية السكرية وبشكل مشابه. المرضى الذين لديهم أعراض PMR فقط يمكن أن يتطور لديهم التهاب شرياني صريح جميع المرضى المصابين بـ PMR يجب أن يسألوا ويفحصوا بشكل منتظم لكشف علامات وأعراض لـ GCA.

وإن علاج GCA يتضمن دائماً جرعات كبيرة من الهرمونات القشرية السكرية مع تناقص تدريجي بعد 6-12 شهر. وإن PMR تعالج بجرعات أقل بكثير بالهرمونات القشرية السكرية. وإن الاستجابة السريعة للهرمونات القشرية السكرية (عادة خلال يوم أو يومين) هي القاعدة في كلا GCA و PMR. وعلى الرغم من أن التأثيرات السمية للهرمونات القشرية السكرية قد تكون معتبرة ولكن الحصيلة النهائية للمرضى المصابين بـ GCA و PMR ممتازة وأنه من النادر حصول فقدان للرؤية عند مريض يعالج بالهرمونات القشرية السكرية ولكن النكس يمكن أن يحصل خلال الإنقاص التدريجي للهرمونات القشرية أو بعد أشهر أو سنوات من إيقاف المعالجة.

### التهاب الشرياني Takayasu

إن التهاب Takayasu هو التهاب أوعية وإصابته سائدة عند الشابات ولكن يمكن أن يشاهد عند الرجال والنساء الذين أعمارهم فوق الخمسين وهو أيضاً يعرف (بمرض اللانبيض) التهاب الشرياني لـ Takayasu يؤدي إلى تضيق في الأبهر وفروعه الرئيسية مثل المخي والعضدي والرئيسي والكلي والمساقي والفخذي والشرايين الإكليلية. وإن تضيق الأبهر الداني وفروعه هي الأكثر شيوعاً. وإن الأعراض المتكررة هي عرج الطرف والدوار وموجبات أساسية مثل الدعث والحمى والألم المفصلي. وإن المرضى يمكن أن يكونوا أيضاً لا أعراضيين حتى بوجود تضيق محكم وشديد. وإن التأخر في التشخيص (أحياناً لعدة سنوات) شائع السير السريري مختلف حقاً مع تناوب في فعالية وعدم فعالية المرض خلال مدة طويلة عند المريض الواحد.

يوضع التشخيص عادة من خلال التصوير الوعائي التقليدي. المعالجة هي بالهرمونات القشرية السكرية المديدة بعض المرضى يظهرون إضافة في استخدام العوامل المثبطة للمناعة الميتوتركسات والسيكلوفوسفات وعلى الرغم من أن الأوعية الجانبية غالباً ما تتطور حول مواقع التضيق فإن الجراحة الوعائية والرأي الوعائي يمكن أن يكون لهما دور مهم في تصحيح الجريان الدموي المناسب إلى الأعضاء الحيوية.

### التهاب الشريان العديد العقدي

التهاب الشريان العديد العقدي (PAN) هو التهاب أوعية التهابي للأوعية المتوسطة وبشكل آفات نافرة مقطعي وغالباً في نقطة التفرع

ما يكون مفقداً. وإنه من الحكمة أن نقطع أي معالجة غير ضروري. وخاصة التي بدأت حديثاً. في المرضى الذين شخص لهم حديثاً LCV. وإن خطة معالجة LCV هي مباشرة بشكل أساسي لالتهاب الأوعية أو للأمراض التي يفترض أنها محرضة دوائياً. قطع الدواء يمكن أن يكون كافياً أو يمكن أن تعطى معالجة قصيرة بالهرمونات القشرية السكرية

## التشخيص

التهاب الأوعية يشخص من خلال جميع الموجودات السريرية والمخبرية والصورة الشعاعية أو المعلومات التشريحية المرضية. ويبقى المقياس الذهبي التشخيص التهاب الأوعية الخزعة النسيجية. وعموماً أماكن الخزعات هي الجلد والأعصاب المحيطية والرتة والجيوب والكلية والشریان الصدغي. الالتهاب والتخر الذي يصيب الأوعية الملتحبة غالباً ما يكون آفات متقلة لذلك يجب لإجراء مقاطع عديدة في مستويات نسيجية مختلفة وخاصة الأوعية من مادة الخزعة. وإنه من المهم أن نفهم أن تشخيص التهابات الأوعية يمكن أن يأتي من شذوذات النسيج الذي لم يصاب بالتهاب الأوعية بالموقع. ومثال الخزعة من العقد الرئوية من المرضى المصابين بحبيبيوم واغنز يمكن مشاهدة خلايا نسيجية سباجية وخلايا عملاقة ولكن لا يوجد التهاب في الأوعية أو تدمير لها أيضاً مثل هذه الخزعة سوف تظل تشخيصاً لورم واغنز الحبيبيومي.

وإن تصوير الأوعية يمكن أن يكون مفيداً في تشخيص التهابات الأوعية أو في تقدير انتشار المرض. وإن التهاب الأوعية يمكن أن يسبب تضيق أو يستدق الوعاء أو تتشكل أمهات دم مجهرية وشذوذات أخرى تؤثر على الجريان ولكن هذه المتلازمات تؤثر فقط على الشرايين الكبيرة والمتوسطة وسوف تظهر شذوذات أخرى تؤثر على الجريان ولكن هذه المتلازمات تؤثر فقط على الشرايين الكبيرة والمتوسطة وسوف تظهر شذوذات في تصوير الأوعية التقليدي. وإن تصوير الشرايين بالرنين المغناطيسي تطور بشكل متزايد كأداة مفيدة في دراسة أمراض الأوعية من خلال إنتاج صور جيدة بشكل سريع. ولكن كل من القططرة وتصوير الشرايين بالرنين المغناطيسي يمكن أن يفقد تشخيص التهاب الأوعية بسبب التشنج الوعائي أو التصلب الوعائي. أو التصلب العصيدي أو أمراض البطانة غير الالتهابية أو الانضمام أو الخثرة وهذه الأسباب كلها يمكن أن تسبب شذوذات في التصوير الوعائي. وإن تقنية التصوير الوعائي الحالي لا تستطيع تحري التهاب الأوعية الصغيرة.

الدراسات المخبرية الدقيقة مفيدة في تشخيص التهاب الأوعية وفي تحليل البول يمكن مشاهدة كريات حمر مطروحة (دليل قوي علة التهاب كبيبات الكلية)، وهو مظهر شائع لالتهاب الأوعية ANCA، والتي تناقش بشكل مفصل فيما بعد يمكن أن تكون مفيدة جداً في جداً في تقييم الأنماط الرئيسية لالتهاب الأوعية. وإن الشذوذات المخبرية الأخرى مثل كثرة الحمضات وارتفاع مرتكسات الطور الحاد يمكن أن تقترح وتكون موافقة لالتهابات الأوعية ولكن لا تكون مشخصة وحدها أبداً.

التنوع في العمليات الباثولوجية يمكن أن تكون مشابهة للمظاهر السريرية لالتهابات الأوعية وتقود إلى فقد التشخيص جدول 3-85 يضع بعض من هذه العمليات ويضع أمثلة خاصة وإن التهاب الأوعية تشخيص نادر وعلاجه غالباً ما يسبب تأثيرات سمية ممددة. وإنه من الضروري على الطبيب أن يتوصل إلى تقييم دقيق ليستبعد التشخيص الأخرى.

يمكن أن يؤدي إلى تشوهات في الوجه. والأورام الالتهابية الكاذبة يمكن أن تتشكل في أي منطقة ولكنها شائعة في الرئة والمسافة خلف المقلة. وإن إصابة الجلد والأعصاب المحيطية شائعة الحدوث.

وإن التشخيص يعتمد على الخزعة النسيجية. اختبارات ANCA (انظر لاحقاً) إيجابية في 90% من الذين عندهم إصابة في الكلية و70% من المرضى الذين ليس عندهم إصابة في الكلية. وإن معظم الإيجابية هي من نمط C – PR3 – ANCA/ Anti ولكن إيجابية P-ANCA/MPO يمكن أن تشاهد أيضاً.

وإن نسبة وفيات مرض واغنز الحبيبي الغير معالج تصل إلى 100% العلاج بالهرمونات القشرية السكرية مفيدة في العمليات الالتهابية الحادة المستقرة ولكن في الغالب غير كافية. ولذلك المريض يعالج بالهرمونات القشرية السكرية والعوامل المثبطة للمناعة وخاصة سيكلوفوسفاميد أو ميتوتريكسات وإن النكس شائع حتى بعد سنوات عديدة من هدوء المرض.

## فرغرية هينوخ شونلاين HSP

فرغرية هينوخ شونلاين (HSP) هي التهاب الأوعية الوعائي ويصيب عموماً الأطفال والشباب الصغار وأيضاً ممكن أن يحدث في أي عمر. وإن الثلاثي السريري الكلاسيكي هو فرغرية مجسوسة، و التهاب مفاصل وآلم بطني يحدث عند 80% من المرضى. وإن الحمى والتهاب الكبد والكلية هي مظاهر شائعة. الفلوبيولينات المناعية والمتعمة المترسبة يمكن رؤيتها في النسيج المتأذي ومستوى Iga المصلي غالباً ما يكون مرتفعاً. وإن ترسبات Iga في الآفات الكبدية صفة مميزة. والتشخيص غالباً ما يوضع من خلال الفحوص السريرية والمخبرية. إن يمكن HSP أن يؤدي أحياناً إلى انتقاب الأمعاء أو مرض كلوي محدد. وإن غالبية المرضى ليست لديهم مضاعفات مستقبلية وكذلك فإن معظم الحالات تخف خلال أسابيع من ظهور الأعراض وتخدم لاحقاً خلال أشهر عموماً. وعادة علاج HSP هو علاج داعم السكرية تستخدم أحياناً في المرضى الأعراض بشدة وإن علاج المرضى المصابين بمرض كلوي مضاد استطباب ولكن يمكن أن يأخذوا هرمونات قشرية سكرية وعوامل مثبطة للمناعة.

## التهاب الأوعية المكسر للكريات البيض

التهاب الأوعية المكسر للكريات البيض (LCV) هو علامة لمرض أكثر من أن يكون التهاب أوعية نوعي LCV تشير إلى التهاب وتخر ليفي لجدار الوعاء وترسب لبقايا خلوية في النسيج المحيط حول الجلد. وإن العلامة السريرية ل LVC يمكن أن تكون العلامة الوحيدة الواضحة لالتهاب الأوعية الجهازية. ولذلك جميع المرضى الذين لديهم LCV يجب أن يقيموا بشكل واسع لكشف انتشار أكثر للمرض بما فيها الأمراض الخمجية المختلفة. وعندما يكون موجوداً لوحده فهذا يدل على غالباً على أنه مظهر لتفاعل دوائي. ومعظم أنواع الأدوية المسببة ل LCV كذلك قد حددت على الرغم من أن الدليل المناسب السببي غالباً

التقارير التي تربط ANCA مع الآلية الإمبراضية لالتهاب أوعية معين فيحتاج إلى بحث أكثر للتأسيس القواعد بثبات لهذه الأضداد في الآلية الإمبراضية لهذه الأمراض.

## العلاج

علاج التهاب الأوعية الخاص كان قد شرح مبكراً (ولكن شرح بعض التطبيقات العامة على معظم أنواع التهابات الأوعية) هذه الأمراض خطيرة وغالباً مهددة للحياة وتحتاج دائماً إلى خطة علاجية طبية وعلى الرغم من أن الهرمونات القشرية السكرية والعوامل الكابتة للمناعة أساسية في علاج التهابات الأوعية فإن دراسات كبيرة وقليلة محكمة كانت قد أجريت على هذه الاضطرابات والعديد من العلاجات استخدمت اعتماداً على رأي الخبراء. ويبقى سيكلوفوسفاميد (على الرغم من تأثيراته السمية الحادة أو المزمدة الخطيرة) العامل الأكثر استخداماً في الأمراض الخطيرة المهددة للحياة. وفي بعض الحالات التي تسببها الأدوية، قطع الدواء وحده يمكن أن يؤدي إلى خمود تام لالتهاب الأوعية الفعال.

وفي السنوات الحديثة، فإن المعلومات من التجارب السريرية والدراسات الجماعية قد زودت الدعم من استخدام معالجة ال - step down لالتهاب الأوعية الشديد. وإن هذه المقاربة تورط علاج بالستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد لأكثر من أشهر، متبوعة بجرعة الصيانة من الأزابيرين أو الميتوتركسات. وتقلل هذه الحمية من الجرعة التراكمية والسمية للسيكلوفوسفاميد تسمح للمرضى ذوي الحياة أو الأعضاء المهددة بالمرض أن يتعالجوا بقوة في المعالجة التمهيدية. وتبقى الأسئلة متعلقة بدقة مع المرضى لاستخدام هذه المقاربة بكم ومتى تستمر المعالجة المثبطة للمناعة. ولقد تم عنونة هذه النتائج بالتجارب السريرية المستمرة.

وبعض القياسات يمكن أن تؤخذ لقياس التأثيرات السمية لعلاج التهابات الأوعية والمرضى الذين سوف يعالجون بكورسات كبيرة من الهرمونات القشرية السكرية، يجب أن يقيموا لكشف ترقق العظام (خطة وقائية مبدئية مبكرة في العلاج). وإن القدرة الماسخة للميتوتركسات وسيكلوفوسفاميد والأدوية المثبطة للمناعة الأخرى يجب أن تؤخذ بالاعتبار عند علاج امرأة في سن الإنجاب. وإن الخمج خلال العلاج بمثبطات المناعة هو السبب الأساسي في الإمبراضية والوفاة. وبشكل روتيني ومناسب يمكن أن نعتبر أن هناك خمج عند ظهور موجودات سريرية جديدة. والآن معيار العناية هو الوصف الوقائي وعادة يوصف تري ميتوبريم وسلفاميتوكسازول من أجل ذات الرئة بالميكس الرئوي الكاريني عند المرضى الذين يأخذون هرمونات قشرية سكرية وعوامل مثبطة للمناعة. وإن العوامل المضادة للفيروسات والمخففة للمناعة الجديدة تطورت وسوف تدرس بدقة لمعالجة التهاب الأوعية الجهازية.

وأحد الأخطاء الشائعة في العلاج، الميل نحو زيادة المعالجة. وإن زيادة المعالجة يمكن أن تكلف جرعات عالية غير ضرورية من الهرمونات القشرية السكرية وتقدم كورسات زائدة من الأدوية والتأثيرات الجانبية المتراكمة للهرمونات القشرية السكرية يجب أن يوازي مع خطورة تكرار المرض غير المعكوس عند المرضى الموضوعين

الجدول 85-3. مقلدات التهاب الأوعية

|   |
|---|
| الأخماج                                   |
| حمى الدم بالمكورات السحائية               |
| انتان                                     |
| الإفريقي                                  |
| التشنجات                                  |
| عرق Kaposi                                |
| المنوما                                   |
| الصمات                                    |
| صمة قلبية                                 |
| صمة كوليسترولية                           |
| خثار                                      |
| في شريان محي                              |
| الوريد الكلوي                             |
| تضيق الأوعية                              |
| الأدوية (مثل Cocaine مثبطات الأوعية)      |
| الدم (مثل النرف تحت المنكبوت)             |
| تليفات                                    |
| التشميع                                   |
| التهاب الأوعية السابق المتندب أو المتراجع |
| التصلب العصيدي                            |
| الداء السباتي والسكتة الدماغية            |
| امراض الأوعية المحيطية                    |
| الاضطرابات الخلقية/الاختلافات التشريحية   |
| ثدن ليفي عضلي (مثل الشريان الكلوي)        |
| مثلازمة Ehlers - danlos                   |
| أمهات الدم                                |
| اضطرابات مختلفة                           |
| الداء الشواني                             |
| الفرناوية                                 |
| تكس                                       |

## الأضداد الذاتية والتهاب الأوعية

اكتشاف العلاقة بين ANCA وطيف التهابات الأوعية التي تشتمل على ورم واغنز الحبيبيومي، التهاب الأوعية العديد المجهرية، متلازمة Churg- Strauss Syndrome (التهاب الأوعية الحبيبيومي الأليلرجي) أحرزت تقدم هام في تشخيص هذه الأمراض. وإن ANCA يمكن أن يكتشف من خلال كل من التآلق المناعي بالفلورسين والمقايضة المناعية الممتصة المرتبطة بالنظيم. وإن أضداد البروتيناز PR3 تنتج نموذج من التآلق المناعي بالفلورسين السيتوبلاسمي (P-ANCA) وأضداد ميلوبيروكسيداز Myeloperoxidase (MPO) تنتج نموذج من التآلق المناعي بالفلورسين حول النوى (P-ANCA). ويعطي اجتماع إيجابية ANCA بطريقة التآلق المناعي وبطريقة المقايضة المناعية الممتصة المرتبطة بالنظيم إيجابية كبيرة وفي بعض الحالات السريرية قد تسمح بوضع تشخيص لالتهاب الأوعية. وإن إيجابية ال ANCA والتهاب الأوعية الصريح تسجل بقوة استجابة التمرض لمعالجة معينة متضمنة الهيدراالازين والبروبيل تيويوراسيل. وعلى الرغم من أنه هنالك بعض

تحت رقابة طبية منتظمة. وإن علاج التهاب الأوعية يجب أن يتم عن طريق أطباء ذوي خبرة بكلا الطريق السريري لهذه الأمراض النادرة واستخدام المعالجات المثبطة للمناعة.

### إفــاق مسـاق تـقـبـلـيـة

- انبحث في إمكانية محرضات الإصابة بالتهاب الأوعية يمكن أن يمنع معرفة مهمة في الوبائيات والآلية الإراضية لهذه الأمراض الغير طبيعية.
- إن الدراسات علة قواعد بيانات المريض الكبيرة واستخدام العلامات المورثية والأضداد الذاتية يمكن أن يسمح للقدرة المحسنة بالتنبؤ بالنتائج السريرية في المرضى وتحسن هذا من المعالجة
- التحسن الواضح بتصاميم التجربة السريرية والاتصال سوف يسمح باختبار أفضل للمعالجات الجديدة والأقل سمية، متضمنة العوامل البيولوجية المختلفة.

## النقرس Gout

النقرس اضطراب استقلابي أول ما وصف من قبل هيبوقراط قبل 2300 سنة تقريباً. وتتضمن تظاهراته السريرية التهاب مفصل حاد، التهاب مفصل مزمن، توضعات حمض البول داخل وحول المفاصل الحادة (التوفات)، حصيات كلوية، وعند معظم المرضى فرط حمض البول أيضاً. وإن حمض البول هو الناتج الاستقلابي عن تدرك اليورينات وقد يكون تراكم حمض البول ناتجاً عن خلل أولي في استقلاب اليورين. حمض البول وهذا يقود إلى إنتاج مفرط لحمض البول وقد يكون ناتجاً عن خلل أولي بالتصفية الكلوية. ومن جهة أخرى، قد تقود الشذوذات الثانوية أو المكتسبة في إنتاج أو إفراز حمض البول إلى تراكم هذا الحمض ونشوء التظاهرات السريرية للنقرس.

## الوبائيات

النقرس أساساً مرض الرجال، وبشكل أقل نساء ما بعد الضهي، ويرتبط انتشار النقرس مباشرة بدرجة فرط حمض البول في الدم. وتزداد مستويات حمض البول، والتي تكون منخفضة في الطفولة، عند البلوغ، والارتفاع تقريباً أعلى بضعفين في الذكور منه في الإناث وتزداد مستويات حمض البول بالرجال والنساء مع تقدم العمر. مع زيادة أسرع بالنساء بعد سن الضهي. لكن اختلافاً غير هين يظل عند الرجال والنساء عموماً، يحدث النقرس في 2-3% مع تعداد الذكور البالغين وإن الانتشار معتمد على العمر فتبلغ النسبة 0.24% في الأصغر من سن 44 سنة، 3.4% في المجموعات ذات الأعمار بين 45-64 سنة، وتترقق إلى 5% في الأعمار الأكبر من 65 سنة. في الأشخاص ذوي المستويات الطبيعية لحمض البول، تكون الخطورة أقل من 1%. وترتفع إلى 20% حتى 30% لذوي المستويات الأعلى 2-3 Mg/Dl من الطبيعي من حمض البول ويظهر أنه عند مستوى معطى من حمض البول، فإن خطورة النساء للإصابة بالنقرس مماثلة لخطورة الرجال. لكن، وبسبب المستويات الأخفض من حمض البول عند النساء، فإن انتشار النقرس أقل بكثير عندهن منه عند الرجال وهو نادراً ما يلاحظ قبل الضهي إن معدل الانتشار المفصلة حسب العمر عند النساء أقل من 0.1% عندما تحدث بنساء أصغر عمر 44 سنة وتبلغ 1.4% في النساء ذات الأعمار بين 45-64 سنة، و1.9% بالنساء الأكثر عمراً من 65 سنة.

## استقلاب حمض البول

إن حمض البول ناتج عن تدرك اليورين الأدينين Adenine والقوانين Guanine، تسمح قابلية الانحلال الضئيلة لحمض البول والتي تكون عند طبيعياً غالباً بشكل بولات أحادية الصوديوم مجمعة مع إفراز

حمض البول الذي يجاري إنتاجه بشكل طبيعي، لتراكم بولات البولرات أحادية الصوديوم في الأشخاص القابلين لذلك وتبلغ مخازن كامل الجسم من حمض البول تقريباً 1800 مغ، والكمية الجائلة عالية فتبلغ حوالي ثلث يومياً يأتي ثلثا الوارد اليومي من تصنيع اليورين بحد ذاته ويأتي الثلث من المصادر الغذائية وإن الإفراز في ثلثه كلوي. ويتم الطرح أيضاً عبر السبيل الهضمي لإلغاء أي عدم توازن في الجسم.

وإن مسارات التصنيع الحيوي لليورين لها ثلاثة مظاهر أساسية (1) التصنيع من جديد المشتق من Phatase Phosphic (PRPP) Ribosyl Pyrophos و Glutamine. (2) التحول البني لورين (مثلاً، Adenylic acid، Guanylic acid، Inosinic acid) (3) مسارات إعادة الاستخدام حيث يعاد التقاط منتجات التدرك الوسيطة كالأدينين والغوانين hypoxanthine بالتفاعل مع PRPP بدلاً من التعرض لتدرك آخر للوصول إلى Xanthine. ومن ثم حمض البول وإن إعادة الالتقاط تحفز بواسطة الأنزيم (Hgpptase) Guanine Hypoxanthine Phosphoribosyl Transferase إن شذوذات هذا الأنزيم تعود لفرط تراكم PRPP ويدفع بتصنيع اليورين فتؤدي لمستويات مرتفعة من حمض البول بالمصل ويؤدي العيب أحادي الزيجوت الشديدي في Hgpptase لداء متلازمة ليش نيهان ذاتي الجذع قد تقود بعض أدواء خزن الفليكوجين وشذوذات بالاستقلاب بمسرب البنتوز إلى فرط إنتاج حمض البول.

وعموماً فإن 10%، 20% من مرضى النقرس الأولي لديهم إنتاج زائد لحمض البول منه أقل من 2% حيث فرط الإنتاج يعود إلى خلل إنزيمي معروف وقد تقود الأدوية ذات التحول الخلوي الزائد مثل ابيضاضات الدم واللمفومات، اضطرابات تكون الدم (فقر الدم المنجلي، التالاسيميا) والصداف واسع الانتشار لفرط إنتاج لحمض البول وبالتالي نقرساً ثانوياً (الجدول 86-1). وسريراً فإن المحرض الأهم على إنتاج حمض البول هو الكحول، والذي يستطيع زيادة التصنيع المتجدد بشكل مدهش.

وفي الكلية يرشح حمض البول في الكبيب ويعاد امتصاصه في الأنبوب القريب بشكل كامل، وبعدها يفرز بشكل فعال وامتصاصه في النبيب البعيد والنبيب الجامع. إن الإنتاج الطبيعي لحمض البول موجود بأكثر من ثلثي الأشخاص المصابين بالنقرس الأول وحتى 90% في بعض المجموعات. لكن لديهم عيباً أولياً وتنوعياً في تصفية حمض البول، أي أننا نحتاج مستوى أعلى من حمض البول بالمصل حتى يفرز المقدار نفسه من حمض البول. قد ينشأ النقرس الثانوي من أي اضطراب يؤدي لتناقص الوظيفة الكلوية من تناقص الجريان الكلوي والاحمضاض، والذي يقوم إعادة امتصاص البولرات أو من أدوية تناقص



بالتوفات، وإن بلورات البورات المتوضعة داخل وحول المفصل هامة بأمراض الهجمات الحادة للنقص واعتقد أن هجمات النقرص سببها إما من رض موضعي يؤدي لانتشار البلورات من ترسبات محلية أو انتشار البلورات من جديد (الشكل 86-1) وقد يفسر رض المفصل السعني السلامي الأول الناتج عن المشي إصابته المسيطرة كما قد يؤهب ازدياد تصنيع حمض البول وازدياد مستوياته المصلية للهجمات، فعثلاً يقود كل من التجفاف، الاحمضاض، تناول الكحول الموت الخلوي الواسع بسبب المعالجة الكيميائية لارتفاعات مؤقتة بمستويات حمض البول بالدم ويقود التخفيض السريع لمستويات حمض البول كما Allcopurinol، لانحلال جزئي وتحلل التوفات أحياناً وانتشار البلورات فقد تنشط بلورات حمض البول المتشكلة حديثاً أو المذابة في السائل الزليلي والخلال المتممة، وتقود لجذب كيميائية للكرية عديدة أشكال النوى (PMN) وبالتالي بلعمة البلورات، إن تنشيط (PMN) يقود لتحرر وسائط التهابية، بما فيها البروستاغلاندينات واللوكتريينات والجذور الأكسجينية النشطة بالإضافة إلى تكديس الـ Leukstrienes PMN، Interleukin-8، Chemokines و (LTB4)، مثل Interleukin-8، ويسهله ازدياد النفوذ الوعائية الناتج عن أفعال هذه الوسائط.

### التظاهرات السريرية

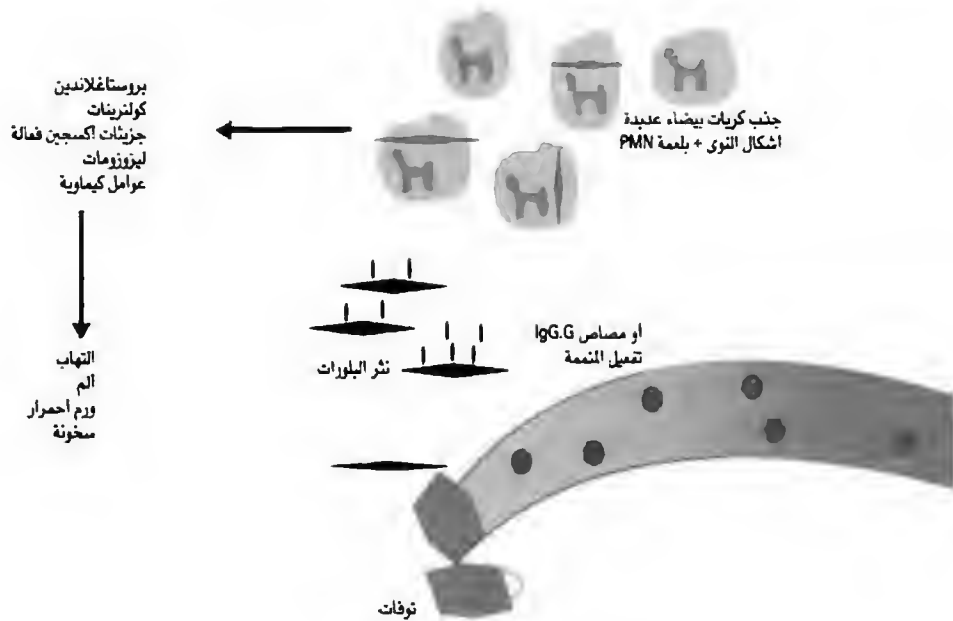
يتصف التهاب المفصل النقرسي الحاد ببدا متصاعد سريع، فبشكل نموذجي، يذهب المريض خالياً من الأعراض ويستيقظ بألم شديد، احمرار وانتفاخ في المفصل متأثر وإن المفصل المشطي السلامي الأول هو أشيع مكان للإصابة وهذه الإصابة وهذه الإصابة تدعى نقرس إبهام القدم Podagra. وإن الألم والالتهاب يمتد للجلد الذي غالباً يكون

| الجدول 86-1. أسباب فرط حمض البول بالدم |   |
|--|---|
| مترج-متناقص ثلبيولات                   | إنتاج زائد لثبيولات                     |
| تناقص الوظيفية الكوية                  | الاعتلالات النقية التكاثرية             |
| التجفاف                                | تكوين الحمر غير الفعال (الخلية المحلية) |
| الاحمضاض                               | تكوين الحمر غير فعال (الخلية المنجلية)  |
|  | التلاصميا                               |
| السليسيولات بحرعة منخفضة               | احمضاض واسع الانتشار                    |
| المدرات                                | الأدوية السامة للخللايا                 |
| Pyrazinamide                           | اعتلالات خدر ميلد السكر                 |
| I cecidopa                             | موز Cnpd                                |
| Flamibupl                              | عوز Hgpru                               |
| Micconic Acid                          | تفعالية الزائدة لمصع PRIP               |
| قيصور البوق                            |   |

نقل الحموض العضوية تقود كل من المدرات (متضمنة التيازيدات و furosemide). Aspirine (والذي يثبط إفراز البولات بشكل انتقالي عند جرعاته المنخفضة)، التجفاف، والاحمضاض لتناقص في تصفية البولات لقد ترافق اعتلال الكلية بالرصاص طويلاً مع النقرس (النقرس رصاص المنشأ)، فهو كذيفان نبيبي، له تأثيرات غير ملائمة على تصفية البولات.

### أمراض التهاب المفصل الحاد

عندما لا يتوازن إنتاج حمض البول مع إفرازه، يتراكم حمض البول بمواضع مختلفة كترسبات مجهرية وترسبات مرئية عيانياً تدعى



الشكل 86-1: أمراض النقرس الحاد: يقود نثر البولورات إلى تفعيل الكريات البيضاء وتحرر الوسائط الالتهابية

النقرس وهو محتمل جهازياً بشكل أكبر ولديه عرواءات وتقرقات مرافق للحمى ولديه كثرة بيض محيطية لـ PMNS الدم المحيطي. وإن السائل المفصلي في النقرس التهابي وفيه أكثر من 10000 من خلايا الدم البيضاء (وأحياناً >50000) وأكثر من 90% منها من PMNS وإن فحص السائل الزليلي بواسطة المجهر الضوئي المستقطب هو مفتاح للتشخيص وإن البلورات داخل الخلوية ذات الشكل الإبري. وسلبية الكسر المضاعف للضوء هي إمرضية وأيضاً أساسية لتمييز تشخيص التهاب المفصل النقرسي الحاد ففندما ترى تحت الضوء المستقطب مع معاوض أحمر تكون بلورات البولات صفراء عندما توازي محور المعاوض وزرقاء عندما تعامد هذا المحور وقد تتراوح البلورات بالطول من 1-2 ميكرومتر وحتى 15-20 ميكرومتر وقد تظهر أحياناً كرمح اختراق العدلة، إن البلورات خارج الخلايا عندما تكون نموذجية في الشكل والحجم، مساعدة ولكنها ليست مشخصة لالتهاب المفصل النقرسي الحاد وقد تشاهد بلورات البولات أيضاً المادة الجينية البيضاء، أو كمعجون الأسنان والمجتهاب من الترسبات بالتوفه وأحياناً من مفصل قد تحطمت داخله التوفه.

وفي 5-10% من حالات التهاب المفصل النقرسي لا ترى البلورات في المفصل المتأثر، وأحياناً قد تتواجد البلورات لا أعراض وفي حالات أخرى، خصوصاً في مفاصل صغيرة مثل المشط السلامي، قد يكون من الصعب رشف السائل الزليلي وفي مريض معروف بالنقرس، يكون التشخيص الإفتراضي للنقرس مقبولاً إلا إذا دلت المظاهر السريرية على اعتلال مفصل انتاني ويعتبر حمض البول في المصل غير مساعد فالعديد من المرضى لديهم مستويات طبيعية عند التعرض لهجمة حادة وإن 15% ليس لديهم مستويات خارج المسار الطبيعي على الأقل بالاختبارات الروتينية وأيضاً، تتواجد مستويات مرتفعة من حمض البول في نسبة مرتفعة من تعداد غير المصابين بالنقرس وقد تظهر الصور الشعاعية التوفات أو التآكلات الهامشية بالمفصل أو النموذجية كعضة الفأر ومع الحواف المتصلبة والنهايات المعلقة والمميزة للنقرس. قد تشاهد كثرة الكريات البيض الخفيفة في الدم المحيطي، ارتفاع في سرعة تغل الكريات الحمر وارتفاع في بروتينات الطور الحاد، هذه الموجودات ليست مفيدة في التشخيص.

### النقرس عديد المفاصل المزمّن

قد يتظاهر النقرس كالتهاب مفاصل مزمّن أو بدون هجمات حادة من التهاب المفصل لدى المرضى غالباً توفات عديدة بجانب المفصل ويتطور عندهم داء تاكلي إنهامي بالمفصل وأحياناً، قد يشبه النقرس عديد المفصل التهاب المفاصل الريثاني، وقد يضمن بالتوفات خطأ أنها عقيدات رثوانية وإن الصور الشعاعية في النقرس تظهر تغيرات مصلبة عند حواف متآكلة بالمقارنة مع الحواف الغير مرتكزة في التهاب المفاصل الريثاني إن فحص السائل الزليلي مشغص، ويجب أن يفحص السائل الزليل عند كل مريض بالتهاب مفاصل ريثاني من أجل البلورات لمرة واحدة على الأقل.

### المعالجة

#### التهاب المفصل الحاد

تؤثر معالجات مختلفة على التهاب المفصل النقرسي الحاد، (الجدول 86-2) انزح المفصل تأثير علاجي عن طريق إزالة PMNS المنتكسة

محمّر ودافئاً، وكما وصف Sydenham في القرن التاسع عشر، فهناك عجز عن تحمل وزن ملابس النوم، ولا يستطيع المريض عادة وضع جراب أو تغطية للقدم. وإن أي مفصل قد يصاب بالنقرس الحاد، لكن القدم، الكاحل والركبة متبوعين بالمفاصل الصغيرة لليدين، المعصمين والمرفقين تأتي كلها وراء إبهام القدم بالتواتر، أما إصابة الوركين والكتفين والمفاصل الناتئة فهي غير شائعة وإن هيمنة الإصابة على مفاصل الطرف السفلي قد يكون سببها عوامل مائية سكونية، فخلال النهار، تكون القدمان بوضعية التدلي، فيحدث رشحاً للبلازما إلى الأحياز الخلالية، أما عند الليل، فيعاد امتصاص الماء بشكل أسرع من حمض البول، وهذا يقود لتراكيز أعلى من حمض البول في السائل الخلالي ولتجمع البلورات وقد تساهم الحرارة الأخفض بالمفاصل أيضاً بتجمع البلورات.

عند الفحص، يكون المفصل المتأثر دافئاً وحاراً، وتقام أي حركة له وأما الجلد المغطى فيكون أحمر إلى بنفسجي وممضاً بشكل غير معتاد، ويمتد الالتهاب بشكل شائع خلف حدود المفصل أو أكثر بشكل متزامن، قد تحدث حديثاً مماثلة في الأجرية، خصوصاً في الزج وقد تسبب إرباك مع التهاب الأجرية الإنتاني. وفي بضع الأوقات، قد تكون الحديثة أكثر حدوثاً وأكثر انتشار، فتقود لالتهاب مفاصل عديد مزمّن، والذي قد يقلد سريريّاً التهاب المفاصل الريثاني أو رثيات التهابية أخرى.

وعندما يكون هناك تراكم واضح لحمض البول في الجسم فقد تتواجد توفات مرئية وهذا أشيع ما ترى جوار المفصل وقرب السطوح المفصليّة في الأجرية، على السطوح الباسطة للأوتار وبشكل أقل شيوعاً على البنى الغضروفية كصيواني الأذنين. وفي حالات شديدة قد يتوضع حمض البول في الأنسجة الرخوة، بما فيها خلال الكلوي حيث نحصل على تراكيز أعلى من حمض البول وإن الأشخاص ذوي الإنتاج والإفراز المفرطين لحمض البول على خطورة من تطور حصيات كلوية، فعموماً، الذي يحوي بولة أكثر من 700 مغ/يوم من حمض البول هو في خطورة والحصيات قد تكون من حمض البول أو قد يشكل حمض البول عشاً للكالسيوم والحصيات الأخرى.

### التشخيص

إن البدء الحاد لالتهاب مفصل وحيد التهابي في الطرف السفلي خصوصاً في الرجال بمنصف العمر والأكبر من ذلك وخصوصاً عندما يصاب المفصل المشطي السلامي الأول يحتمل أن يكون نقرساً، والتشخيص التفريقي هنا يتضمن التهاب مفصل انتاني، نقرس كاذب (داء توضعيات بيروفوسفات الكالسيوم) التهاب مفصل ارتكاسي، متلازمة Reiter تتظاهر وحيد المفصل لالتهاب المفصل الريثاني أو رثيات التهابية أخرى داء Lyme التهاب المفصل الفيروسي والساركوكويد، من الواضح التهاب المفصل الخمجي هو الأهم وعادة هو الأصعب بالتفريق عند التظاهر (الحمى خفيفة الدرجة شائعة بالنقرس الحاد وأحياناً قد تصل حرارة المريض إلى 39.2°F). وإن مريض التهاب المفصل الانتاني لديه عادة بدء أكثر مغالطة من مريض

الجدول 77-2. المظاهر المبكرة لالتهاب المفاصل الشائعة

| الدواء               | الطريق       | الجرعة (باليوم) | التأثيرات الجانبية            |
|----------------------|--------------|-----------------|-------------------------------|
| Colchicine           | PO           | mg 2.4-1.2      | إسهال، مقيء                   |
| Methylprednisolone   | داخل المفاصل | mg 80-10        | مكثف                          |
| Prednisolone         | PO           | Mg40-30         | ازدياد سكر الدم، خفقان        |
| Adrenocorticotrophic | IM           | Units80-40      | مكثف                          |
| Nsaids               | PO           | Mg200-150       | التهاب المعدة، نزف، قصور كلوي |

## النقرس

بعد هجمة مفردة للنقرس، على الطبيب أن يقرر هل سيتبع معالجة طويلة الأمد وهناك عدد ضخم من المرضى يتعرضون لهجمات نادرة حتى لو لم يعالج، فهناك منطلق ضئيل للمعالجة مدى الحياة وفي مرضى لديهم توفات، داء عديد المفاصل، أو حصيات كلوية تستلزم المعالجة طويلة الأمد بشكل صريح وإن المرضى ذوي مستويات حمض البول بالمصل العالية جداً أو الذين حدثت عندهم الهجمة الأولى بسن صغيرة لديهم خطورة أكبر لهجمات متكررة ولتطور التهاب مفصل نقرسي مزمن، ذو توفات، أو اعتلال مفصل تهدمي وبعد الهجمة الأولى وبعد انتهاء الطور الحاد، يجب أن يقيم حمض البول المصلي والمطروح ببول 24 ساعة ومن المعقول أن تراقب المريض فقط إلا إذا انحرفت البولات بالمصل بشكل ملحوظ عن الطبيعي، إذا كان لدى المريض هجمات ناكسة متكررة، فإنه ينصح بمعالجة وقائية (الجدول 86-3) في المرضى الأكبر والذين لديهم نقرس خفيف وهجمات من حين لآخر، فإن الوقاية بـ Colchicine فقد تكون كافية وفي مرضى ذوي هجمات متكررة أو عندما يكون Colchicine غير كافية لوحده، تستلزم المعالجة الوجهة ضد حمض البول ويثبط Probenecid إعادة امتصاص البولات في النبيب البعيد ويحرض إفرازها ويعتمد تأثيره المدر لحمض البول على وظيفة طبيعية أو قريبة من طبيعية عن Probenecid مفيدة خاصة بالمرضى لديهم اعتلال بتصفية البولات، وهذا يعني مستويات زائدة في المصل وإفراز يومي أقل من الطبيعي.

وتفريغ تضخم المفصل وإن للسيترونيديات القشرية داخل المفصل بدء تأثير سريع وكلها تقريباً خالية من التأثيرات الجانبية وقد تشرب عند كشف المفصل إذا كان تشخيص النقرس معيماً بشكل واضح، فقد يستخدم Prednisone فموياً بشروط يخفف تدريجياً بـ 30-40 مغ/يوم لكن بمرضى السكري مستبطن أو قابلية للسكري قد يحث على فرط السكر وأما الأدوية المضادة لالتهاب الغير سترونيدي فمؤثرة جداً عندما تستخدم بجرعات مضادة لالتهاب كافية وكان Indo-Metacin العامل التقليدي بجرعات 150-200 مغ/يوم للأيام 2-3 الأولى. ويمنع Colchicine تحرر العوامل الجاذبة الكيميائية لـ PMNS ويثبط تفعيل Phospholipase وهذا ضروري لاصطناع Prostaglandin و Colchicine مؤثر خصوصاً بأول الهجمة حيث يؤدي إلى تراجع سريع للأعراض إلا أنه أقل تأثير بكثير بعد مرور 24 ساعة ويجب أن يعطى بـ 1.2 فموياً بشكل مبدئي، ثم يتبع بجرعتين إضافيتين بمقدار 0.6 مغ وبفواصل ساعتين ويجب تجنب إعطاء جرعات بفواصل ساعة حتى يتظاهر الغص البطني والإسهال، ويجب التزام الحذر عن تواجد القصور الكلوي أو الكلوي وإن Colchicine داخل الوريد مؤثر وسريع البدء، لكن سجلت حالات قليلة نم اللانظميات المميته وقد قل استخدامه بشكل كبير وإن زرق الهرمون المنبه لقشر الكظر وزرق القشرانيات السكرية يعتبر معالجة فعالة ولكنها مكلفة ومن المعقول أن تعالج مرضى كان لديهم نقرس حاد عن طريق الوقاية Colchicine وللأسابيع عديدة لمتنع الهجمات الناكسة (انظر فيما بعد).

الجدول 86-3. معالجة النقرس بين الهجمات

| الدواء      | الجرعة           | آلية الفعل                                   | التأثيرات الجانبية             |
|-------------|------------------|--|--------------------------------|
| Colchicine  | 0.6-1.2 مغ/يوم   | الوقاية من الهجمات لا تأثير على حمض البول    | أمن جداً، اعتلال عضل نادر      |
| Probenecid  | 1-1.5 غ/اليوم    | مدر لحمض البول لا تأثير مضاد لالتهاب         | أمن جداً                       |
| Allopurinol | 500-600 مغ/اليوم | يشجع اصطناع حمض البول لا تأثير على حمض البول | التهاب جلد، التهاب كبد فشل نقي |

الغضروفي. والأماكن الأكثر شيوعاً في التأثير هي هلالتي الركبتين، الغضروف الليفي المثلث للمعصم وارتفاق العانة وقد يصاب الغضروف المفصل بأي مكان لكن الركبة، المعصم والكاحل هي الأماكن الأكثر شيوعاً بالإصابة وقد تحدث هجمات شبيهة بالنقرس من التهاب المفصل عندما تنتشر البلورات من هذه المواضع ولذا يدعى المرض بالنقرس الكاذب وأحياناً، وخصوصاً بالنساء في منتصف العمر، في التهاب عديد ومزمن مشابه لالتهاب المفاصل الريثاني، وهذا يصيب خصوصاً المعصمين والأصابع وقد سجل أيضاً التهاب مفصل نزفي حاد.

ويزداد CPPD أيضاً في مرضى السكري وفرط نشاط جارات الدرق، والنقرس وداء الصباغ الدموي بين الاضطرابات الأخرى. ولمرضى داء الصباغ الدموي، يحدث CPPD بعمر أقل، وقد يكون التظاهر السريري الوحيد ويصيب بشكل مميز المفصلين السنعيين السلاميين الثاني والثالث وهي مناطق لا تصاب عادة بـ CPPD الذاتي.

### التشخيص والمعالجة

يوضع تشخيص اعتلال مفصل الحاد بـ CPPD أو النقرس الكاذب لإيجاد بلورات معينة الشكل، داخل خلوية وإيجابية الكسر المضاعف للضوء في رشقات السائل الزليل وقد تكون البلورات صغيرة ومشطاة وهي أقل سهولة للكشف من بلورات البولات ويفتح الكلاس الغضروفي على صورة شعاعية ولا يؤكد تشخيص النقرس الكاذب، يمكن علاج الهجمات الحادة من CPPD بالأدوية المضادة للالتهاب للاستيرئيدية لستيرثيدات القشرية داخل المفصل.

### اضطرابات البلورات الأخرى

تكون بلورات Hydroxyapatite من فوسفات الكالسيوم القاعدية وهي تترسب بمواضع النسيج الرخوة وخصوصاً الأجرية والأوتار وإن التهاب الوتر المكلس، خصوصاً في وتر فوق الشوك والجراب تحت الأخرم، هو أحد التظاهرات وقد تترسب بلورات Oxalate في الغضروف بين الفقرية.

وفي المرضى ذوي النتاج المفرط لحمض البول أو عندما تتواجد مخازن نسيجية لحمض البول (وهي التوفات) وقد يكون هناك زيادة بإفراز حمض البول بمستوى تظهر عنده خطورة تشكل حصيات كلوية.

ويثبط Allopurinol المركب Xanthine oxidase وهو الأنزيم الذي يحرض تشكل Xanthine من Hypoxanthine وبالتالي حمض البول من Xanthine وهو مؤثر بإنقاص مستويات حمض البول التي تعود إما لعب في التصفية أو لفرط في الإنتاج وإن الـ Allopurinol سمية أعظم من Probenecid رغم أنه آمن عموماً وقد رافق التهاب الكبد وارتكاسات جلدية شديدة وإذا استخدمت Allopurinol أو Probenecid يجب أن تبدأ الوقاية بـ Colchicine بالوقت نفسه وتستمر لشهور عديدة ويمكن أن يحرض البدء بـ Allopurinol خصوصاً هجمات نقرسية وقد افترض أن التخفيض السريع لحمض البول يحرك توضعاته النسيجية ويسهل انتشار البلورات المشكلة ولا يجب البدء بـ Allopurinol أو Probenecid في إطار هجمة حادة.

وإن البورينات الغذائية مسؤولة عن نسبة ضئيلة نسبياً من تحول حمض البول اليومي وإن اللحوم العضوية والخضار المورقة كالسبانخ بشكل خاص عالية المحتوى من البورينات وباستثناء تجنب Ethanol وهناك منطلق ضئيل وتأثير سريرية ضئيل كذلك من التغيرات الصارمة بالتغذية.

ويجب أن يتبع مرضى التهاب المفصل المزمن معالجة دوائية موجهة لإنقاص حمض البول بالمثل وأيضاً، قد يكون استخدام طويل الأمد للعوامل غير ستروئيدية (غير Aspirine) مطلوباً للسيطرة على الألم المزمن والالتهاب، وأحياناً يكون الاستئصال الجراحي للتوفات ذا فائدة، خصوصاً بمواقع تصبح بها متهيجة، ملتهبة أو مخموجة.

### فرط حمض البول اللاأعراضي

هناك منطلق ضئيل لمعالجة الارتفاعات اللاأعراضية لحمض البول خصوصاً إذا كانت بسبب المعالجة بالمدرات وفي مرضى سيتلقون معالجة كيميائية، قد تمنع الوقائية قصيرة الأمد بواسطة Allopurinol كلاً من النقرس وتجمع حمض البول في النبيبات الكلوية.

### داء توضع بيروفسفات الكالسيوم

سبب داء توضع بيروفسفات الكالسيوم (CPPD) توضع بلورات داء الكالسيوم في الغضروف المفصلي والغضروف الليفي مثل هذه التوضعات الشائعة وتزداد بالحدوث مع تقدم العمر. فتؤثر في أكثر من 30% من الأشخاص الأكبر سنأ من 80 سنة وفي معظم الأفراد هذه التوضعات عبارة عن موجود لا عرضي بالتصوير الشعاعي. الكلاس

# التهاب العظم والمفاصل

وإن OA يصنف لشكلين أساسيين: أولي وثانوي (الجدول 1-87).  
وإن OA الأولي هو نمط ذاتي وهو قد يكون موضعاً أو معممًا. أما OA الثانوي فهو يحدث عندما يسيطر سبباً من الأسباب على البقية ويعمل كدور للمرض. وإن السبب الأكثر شيوعاً لـ OA الثانوي هو الأذية المفصالية الشديدة ولكن الأسباب الأخرى التي تشمل الاضطرابات الولادية والمتطورة (وخاصة في الورك)، والالتهابات المفصالية، والأمراض العصبية.

وإن أول ما نجد في OA رجفان معظم الطبقة السطحية للفضروف المفصلي. ومع الوقت، يصبح تمزق السطح المفصلي أعمق مع امتداد الرجفانات للعظم تحت الفضروف وتشظي الفضروف مع تحرره ضمن المفصل، و تكس اللحمة وفعلياً يفقد كامل الفضروف تاركاً فقط العظم المكشوف. وبأول هذه العملية تخضع لحمة الفضروف لتغير هام حيث يزداد محتوى الماء ويتناقص محتوى PROTEOGlycan وهذا بمكس تجفاف الفضروف الذي يحدث بتقديم العمر. وتفصل منطقة (tidemark) الفضروف المتكلس عن المنطقة القشرية التي تصبح مقررة بالشعريات، إن الخلايا الفضروفية بالأساس نشيطة استقلابياً وتحرر cytokines و metalloproteinases مختلفة وهذه تساهم بتكس اللحمة، والذي يؤدي بالمراحل الأخيرة إلى اختراق الشقوق للعظم تحت الفضروف، مثلما يؤدي لتحرير الفضروف المرتجف للحيز المفصلي، وقد يكون عدم توازن بين المثبطات النسيجية لـ metalloproteinases وإنتاج هذه المواد الأخيرة فعالاً في OA. وتزداد كثافة العظم تحت الفضروف وتتشكل أجواف بشكل أكياس تحوي نسيجاً مخاطياً، ليفياً أو غضروفياً. وقد تشكل نواتئ عظيمة، وهي تكاثرات عظيمة عند حواف العظم في موقع الفاصل العظمي الفضروفي. عند ارتكازات المحفظة أيضاً، وهذه النواتئ العظيمة تساهم بتحديد حركة المفصل ويعتقد أنها نتيجة تشكل عظم جديد كاستجابة لتكس الفضروف المفصلي، لكن الآلية الدقيقة لتشكلها لم تتوضح بعد.

ولقد عرفت بلورات مختلفة في السائل الزليلي والنسج الأخرى في المفاصل المصابة بالتهاب العظم والمفصل، والأكثر ملاحظة apatite و calcium pyrophosphate dihydrate. ورغم أن هذه البلورات لها قدرة واضحة على إحداث الالتهاب فإن دورها في إمراضية OA يظل غير مؤكد. وبشكل متكرر فإن هذه البلورات تكون عرضية ولا ترتبط مع امتداد وشدة المرض.

ويقترح تنوع عوامل الخطورة المؤهبة لـ OA أنه يمكن لمجموعة واسعة من أذيات الفضروف المفصلي، بما فيه الرض الكيميائي الحيوي والالتهاب المفصلي المزمن كما العوامل الوراثية والاستقلابية أن تساهم

التهاب العظم والمفصل (AO) هو أشيع اضطرابات مفصلي فهو يحدث في (60-70) من الأشخاص الأكبر سنناً من 65 سنة. ويكون عريضاً في 20 من الحالات. وهو السبب الأشيع للإعاقة المديدة في معظم السكان. وله تأثير اقتصادي بسبب التكاليف الطبية المباشر (تكلفة الزيارات الطبية، الفحوص المخبرية، الأدوية والعمليات) والتكاليف غير المباشرة (الرعاية المنزلية، الأجور الضائعة، فرص أخذ أجور ضائعة). وإن OA مشكلة صعبة اجتماعياً تزداد أهمية وتأثيراً بتقدم عمر السكان.

## الإمراضية

وهو المعروف أيضاً بالتهاب المفصل التأكسي، ويتميز الـ OA بفشل جميع المفاصل مع تكس في أغلب البنى المفصالية والتي تشمل الفضروف والعظم والعضلات والسائل الزليل والمحفظة المفصالية. وإن الملمح الأساسي هو الفقد المتناوي للفضروف مع تغيرات مرافقة في العظم تحت الفضروف. وإن OA اضطراب معقد له عامل خطورة معروف أو أكثر، وهذه تتراوح بين حديثات كيميائية حيوية، واستقلابية، والتهاب وبين العمر والجنس والعوامل الوراثية. وقد ينشأ من أذيات كيميائية حيوية مختلفة بما فيها رض المفصل الوحيد أو المتكرر وتؤهب وظائف معينة تسبب شدات متكررة على المفصل (مثل OA للركبة في عمل البناء و OA منتشرأ بالتساوي بين الرجال والنساء الأصغر من سن 45 سنة، فإنه أشيع بالنساء بعد سن 55 سنة. وإن الأشيع كثيراً بين النساء هو OA العقدي الذي يصيب المفاصل بين السلاميات القريبة والبعيدة والذي يميل لأن يؤثر بالأقرباء من الدرجة الأولى من الإناث. كذلك فإن OA الركبة أشيع في النساء الأمريكيات من أصل إفريقي منه في البيض، وقد تتوافق اضطرابات استقلابية معينة مثل داء الصباغ الدموي والصمام مع OA ولقد عرفت طفرات بمورثات ترمز للغراء من الأنماط II، IK، X في أقرباء عديدين وهذه تؤدي إلى غراء شاذ و OA. وقد يؤدي اعتلال مفصل التهابي مثل التهاب المفاصل الرثياني إلى تكس غضروفي وإلى عوامل كيميائية حيوية تقود لـ OA ثانوي. ولذا فإن أفضل ما تتصور به تدمير الفضروف المفصلي هو عدة الناتج النهائي لمختلف الأسباب المحتملة.

## المظاهر السريرية والتشخيص

إن المظهر الوصفي لـ OA هو الألم بشكل نموذجي هو ازعاج عميق موجع بطن البدء. يحرض بشكل أساسي بالنشاط، يتحسن بالراحة. ويتوضع بالمفصل المصاب. أحياناً ينتشر الألم لموقع بعيد فمثلاً قد ينتشر الألم الناشئ بالورك لأمام الفخذ أو الركبة. وهذا الألم المرافق لـ OA قد ينشأ من احتقان وريدي للعظم تحت الغضروف أو النسيج حول المفصل أو التهاب الذليل. ومع تطور الداء والضياع الكامل للغضروف قد يحدث الألم بالراحة اليبوسة مميزة، خصوصاً بعد راحة طويلة، لكنها ليست مديدة كتلك التي ترافق التهاب المفاصل الريثاني فهي عادة تستمر 20 إلى 30 دقيقة. وقد سجل مظهر شائع في مرضى OA هو سورة الأعراض عند تغيير الطقس. وبالفحص تكشف مضض خط المفصل وضخامة المفصل العظمية مع أو بدون وجود انصباب. وإن الطقطقة عند الحركة وتحدد حركة المفصل مظهران مميزان آخران. ولقد عرفت تحت أنماط عديدة من OA المعمم: الشكل العقدي لـ OA، والذي يصيب بشكل أساسي المفاصل بين السلاميات البعيدة. أشيع عند النساء بمنصف العمر. وبشكل نموذجي يكون مع قصة عائلية قوية الدلالة بين الأقارب الإناث من الدرجة الأولى. وإن OA الالتهابي التآكلي يرافق تغيرات تآكلية تهديمية هامة، خصوصاً لمفاصل الأصابع وقد يقترح التهاب المفاصل الريثاني، رغم أن العلامة الجهازية للالتهاب والمظاهر النموذجية الأخرى للالتهاب المفاصل الريثاني (العقيدات، التهاب الفشاء الزليل التآكلي، المظاهر خارج المفصلة، العامل الريثاني)، كلها غائبة.

ويعتمد تشخيص OA على القصة، الفحص الفيزيائي والمظاهر الشعاعية الوصفية. ويجب أن يفرق الطبيب OA عن اعتلالات المفاصل الالتهابية مثل التهاب المفاصل الريثاني ويعرف المرضى المصابين بالشكل الثانوي لـ OA. ويتضمن تمييز OA عن اعتلالات المفصل الالتهابية تمييز النمط الوصفي لإصابة المفصل وطبيعة تشوه المفصل عند الشخص المصاب. وتتضمن المفاصل المصابة بـ OA المفاصل بين السلامية البعيدة، المفاصل بين السلامية القريبة، المفاصل الرسغية المشطية الأولى، المفاصل الجانبية للشوك الرقبي والقطني، الوركين، الركبتين، والمفاصل المشطية السلامية الأولى. إن إصابة المعصم، المرفقين، الكتفين والكاحلين نادرة. عدى بحالة الرض المرض الولادي أو الداء الغدي الاستقلابي. وإن تشوه المفصل المرافق لـ OA مميز بمواقع عديدة ومنها عقد beuchard و heberden في اليدين، وبالاعتماد على شكل الركبة، التشوه الروحي أو الفججي. لا تشاهد علامات التهابية مثل دماء المفصل، تمسك الفشاء الزليل وتشوه الالتحام عموماً في OA لكن الانصبابات وخصوصاً للركبة شائعة. وتتضمن المظاهر الشائعة لـ OA التصلب تحت الغضروف، تضيق المسافة المفصالية، الكيسات تحت الغضروف، والنوائس العظمية.

## المعالجة

إن التطور الإمبراضي لـ OA يختلف بين المرضى حيث يمر المرضى بفترات من الاستقرار يتخللها فترات نكس سريعة أو حتى تحسن في

الجدول 87-1. تصنيف التهاب العظم والمفصل

| ذاتي              | ثانوي                         |
|-------------------|-------------------------------|
| موضعي             | بعد رض                        |
| اليدان            | اضطرابات ولادية أو تطورية     |
| الأقدام           | موضع                          |
| الركبة، الأنسي    | معمم                          |
| الوجشي            | أمعاء تشكل العظم              |
| الرضفي الفخدي     | أمراض استقلابية، داء الصباغ   |
| الورك             | الدموي التصلب                 |
| الشوك             | أمراض توضع الكالسيوم          |
| المعصم            | داء توضع بيروكسيدات الكالسيوم |
| مفصل صغير (محيطي) | اعتلال المفصل بـ APA TIT      |
| والشوك            |                               |
| مفصل كبير والشوك  | أخرى                          |
| مختلط مع الشوك    | اعتلالات المفصل الالتهابية    |
|                   | التهاب المفصل الريثاني        |
|                   | اعتلال المفصل                 |
|                   | السحرة اللاوعائية             |

أن تساهم بتعرض شلال الحداثيات المؤدية للمظاهر المرضية الوصفية لـ OA والمشروحة قبلاً (الشكل 87-1) و ببعض النقاط، فإن الحداثية المدمرة للغضروف تصبح غير عكوسة وربما كنتيجة لعدم توازن الجزيئات المنظمة مثل المثبطات النسيجية لـ Mettalloproteinases. ومع تقدم التغيرات بالغضروف المفصلي، تتغير آليات المفصل، وبالتالي تديم الحداثية.



الشكل 87-1: مخطط لتكون التهاب العظم والمفصل.

بسبب ما يسمى ميزان الفائدة الضرر. وحيث ان NSAID تؤمن تأثيراً مسكناً واضحاً فتأثيراتها المضادة للالتهاب لها تأثير خفيف على التهاب المفاصل التكتسي والذي يعتبر حالة غير التهابية وأكثر من ذلك فإن السمية الخاصة بـ NSAID خاصة في تأثيراتها على الجهاز الهضمي قد أصبحت موضع اهتمام وبالتالي حدث من استخدامها في التهاب المصل التكتسي. وإن العوامل التي تقلل من السمية الهضمية لـ NSAID مثل misoprostol وomeprazole والتي تستخدم مشاركة مع NSAID قد أصبحت شائعة الاستخدام أما العوامل الانتقائية لـ SOX2 الحديث مثل celecoxib وrofecoxib فظهر أنها تقلل من السمية الهضمية مقارنة مع عدة مضادات التهاب غير ستيروئيدية منتقاة لكنه أيضاً تبين أنها لا تملك أي أفضلية في ما يخص فعاليتها (أي شفاء الألم وتحسين الوظيفة) في الداء التكتسي. وإن المعالجات داخل المفصالية من الستيروئيدات القشرية و hyaluronate التركيبي قد تبين أنها تؤمن شفاء أعراض خفيف خاصة في الركبة وإن العوامل الحامية للفضروف مثل glicosaminoglycans و chondroitin sulfate أيضاً قد تبين أنها بدراسات أوروبية قصيرة الأمد مفيدة للعلاج الإبراضي بشكل خفيف، بالرغم من عدم وجود أي دليل على أن هذه العوامل تصلح فعلاً أو توقف من التخرب الفضروي (وهذه المواد تعتبر حالياً إضافات غذائية في الولايات المتحدة).

وإن العلاج الجراحي لالتهاب المفاصل التكتسي يتضمن الاستبدال الكامل للمفصل وكذلك التطهير داخل المفصلي والفسل. وإن استبدال المفصل الكامل في الورك والركبة مفيد بشكل كبير شفاء الألم وتحسين الوظيفة ولأن المفاصل الصناعية المركبة لها عمر معين محدود فإن استخدامه محصور على الحالات النهائية من التهاب المفاصل التكتسي في الورك أو الركبة.

المرض، ولذلك فإن علاج الداء التكتسي يجب ان يوجه حسب كل مريض وبالتالي قد يتضمن مجموعة من الأساليب مثل تثقيف المريض والمعايير الفيزيائية والمعالجة الدوائية والمداخلات الجراحية ويتضمن تثقيف المريض نصحه بحماية مفاصله ممارسة التمارين والاستخدام الأمثل للمعالجة الدوائية. ويتضمن المقاييس الفيزيائية تمارين التمثيط مثل تمطيط مريضة الرأس أسوي الطول لعلاج الداء التكتسي في الركبة وتمطيط القبضة لعلاج داء تكتسي في المفاصل الصغيرة لليد. وقد يلعب المعالج الفيزيائي دوراً مهماً في التعليم ومراقبة إجراء تمارين معينة. وقد يقلل إنقاص الوزن أيضاً من التطور الداء التكتسي في الركبة عند البدنيين. وإن استخدام الأجهزة المساعدة مثل العكاز يؤمن حماية مهمة للمفصل للمرضى المصابين بالحالات المتقدمة من التكتس الركبة أو الورك. وإن استخدام الأربطة المطاطية للركبة مفيدة أيضاً ربما عن طريق تحسين الحس العميق وإن المداخلات العظمية بإحداث الأسافين في أخمص القدم لتحسين الجنف أو الروح في الركبة قد تؤمن تحسن عرضي مهم. والمداخلات العظمية على العمود الفقري قد تكون مفيدة أيضاً في حال التهاب المفاصل التكتسي في العمود القطني أو الرقبتي. وقد تؤمن المعالجة بالتطبيق الموضعي لحرارة والأمواج فوق الصوتية فائدة قصيرة الأمد. وإن المعالجة الدوائية التكتسي قد تؤمن راحة أعراضية لكنها لم تظهر أنها تعدل من سير المرض بشكل ناجح. وبالرغم من أن المراقبة الدوائية المثالية لم تحدد بعد فإن المعالجة الشخصية والتي تشكل نسبة هامة من السميات والراضات هي الأكثر استخداماً. ومن المعالجة الدوائية المتوفرة المسكنات البسيطة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAID) تضمنت عوامل انتقائية لـ COX2). وتتضمن المعالجة أيضاً حقن الستيروئيدات القشرية داخل المفصل والعوامل الحامية للفضاريف ومضادات الاكتئاب. وإن المسكنات البسيطة مفيدة وجيدة التحمل في الحالات الخفيفة إلى المتوسطة من التهاب المفاصل التكتسي. وإن المسكنات الأقوى قد تكون مستطبة في الأشكال الأشد من المرض. وتشير الدلائل على أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أكثر تأثيراً من الالسيامينوفين من أجل OA الركبة والورك وعلى أية حال إن استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كانت موضع جدال في علاج التهاب المفاصل التكتسي

## اضطرابات النسيج الرخوة غير المفصليّة

الألم العضلي اللفافي فإن الأسباب تكون أكثر غموضاً. وعادة فإنه فرط الاستخدام والرض تعتبر كموامل مسببة، ولذلك فإن العديد من الحالات تسبق بعوامل ميكانيكية. وفي حالة متلازمة الألم العضلي الليفي والذي يتميز بالألم والتشنج العضلي والنقاط المؤلمة في العضلات أو البنى الوترية فإن الاكتئاب قد يكون عامل مسبب.

### تصنيف الأجرة المفصليّة

إن العديد من الأمراض الرثوية فيا لنسج الرخوة تصيب الأجرة، فالأجرة هي أكياس مغلقة مبطنة بخلايا متوسطة مشابهة للخلايا الزليلية وهذه الأجرة تتوضع بحيث تسهل حركة الأنسجة. وإن معظم الأجرة تتشكل مع تشكل المفاصل الزليلية خلال مراحل التكون الجنين بالرغم من إمكانية تطور أجرة جديدة كالاستجابة للضغط الميكانيكي أو التهاب (جرب البسواس الحرقية، والجرب المدوري، والجرب النصف الفشائي) وبشكل عام فإن الأجرة لا تتصل بالمفاصل باستثناء الجرب نصف الفشائي أو المأبضي في الركبة الذي يتصل مع الركبة الأمامية في حوالي 40٪ من الناس. وإن الجرب تحت الأخرمي أو الدالي يتصل مع المفصل العضدي الكتفي فقط إذا كان هناك تمزق كامل من وتر مدورات الكتف Rotator Cuff ويقسم الجرب تشريحياً إلى جرب سطحي (فوق الرضفي، الزجي) والجرب العميق (تحت الأخرمي، البسواس الحرقية، المدوري). وبالرغم أن معظم أشكال التهابات الأجرة تشكل حالات معزولة موضعية فقد يكون ناجماً عن حالات جهازية مثل النقرس.

### تشخيص اضطرابات النسيج

#### الرخوة غير المفصليّة

يجب تمييز التهاب الوتر والتهاب الأجرة والاضطرابات الليفية الحزمية عن الاضطرابات المفصليّة. وفي معظم الحالات يمكن إتمام هذا بالفحص الدقيق للبنى المصابة (جدول 88-1) وإن المبادئ الأساسية فيا لفحص العضلي الهيكلية يتم كما يلي:

1. التأمل: إذا وجد تشوه أو تورم في النسيج الرخوة فهل هو مفزلي (يحيط بكامل المفصل بنمط متناظر) أو هو وضع؟ وإن الاضطرابات غير المفصليّة تميز عن الاضطرابات المفصليّة بأنها موضعية أكثر منها مفزلية.
2. الجس: هل المضض موضع أو مفزلي التزع؟ هل يوجد انصباب؟ فالاضطرابات المفصليّة بأن المضض موضعاً وغير

اضطرابات النسيج الرخوة غير المفصليّة تشكل الغالبية العظمى من استاوي العصبية الهيكلية عند الناس عامة. وهذه الاضطرابات تعتبر مجموعة كبيرة من الحالات الموضحة تشريحياً (التهاب الأجرة والتهاب الأوتار) وكذلك تتضمن اضطراب ألم أكثر تعمماً يطلق عليه تاذر الألم العضلي الليفي Fibromyalgia. وإن غالبية هذه الاضطرابات غير المفصليّة تتضمن عدة تناذرات تكون فيها الآلية الإمراضية والعوامل المسببة غير واضحة بشكل جيد لذلك فإن تناذرات النسيج الرخوة غير مفصليّة تصنف أفضل ما يمكن بناء على المنطقة التشريحية مثلاً. ألم كتفي. وعندما يتم التعرف على المنطقة تجري المحاولة للتعرف على البنية المتأثرة مثل وتر فوق الشوك Supraspinatus Tendon أو وتر ذات الرأسين أو الجرب تحت الأخرمي أو بنى أخرى وفي حالة ألم الظهر فإن تحديد البنية المصابة بدقة عادة مستحيل (القصر بي الفقري، المفاصل بين الفقرية، الأربطة أو العضلات حول الفقرية). وإن المعلومات الدقيقة عن سبب حدوث وانتشار معظم التناذرات في النسيج الرخوة غير متوفرة لكن هذه الحالات تشكل حوالي 30٪ من جميع مرضى العيادات الخارجية.

### الأسباب والآلية الإمراضية

إن الآلية الإمراضية الدقيقة لمعظم حالات اضطراب النسيج الرخوة غير المفصليّة ما تزال غير معروفة بالرغم من أنه في العديد من الحالات يمكن التعرف على العوامل المؤهبة مثل فرط الاستخدام والفعاليات المتكررة (مرفق التنس أو التهاب اللقمة الوحشية) أو عوامل ميكانيكية حيوية (مثل اضطراب طول الساق في التهاب الجرب المدوري). وإن عبارة التهاب الأوتار Tendinitis تعني أن هناك عملية التهابية موجودة في محفظة الوتر المصاب. وعلى أي حال فإن تمزقات الوتر الصغيرة أو التهاب السمحاق أو حتى انضغاط العصب عدت من الآليات المسببة. وبشكل مشابه وعلى الرغم من أن التهاب الأجرة Bursitis تعني التهاب الجرب، فمن الصعب العثور على التهاب واضح. وفي بعض الحالات على سبيل المثال التهاب الأجرة الحاد في النائم الأخرمي Olecranon أو في الجرب أمام الرضفة فإن الآلية هي الاستجابة الحادة لترسبات بلورات بولات الصوديوم في النسيج الرخوة وهو التظاهرة خارج المفصليّة للنقرس وإن الاستجابة الجيدة لمتلازمات التهاب الأوتار والتهاب الأجرة للعوامل المضادة للالتهاب بما فيها الستيروئيدات القشرية تدعم وجهة النظر القائلة بأنه على الأقل مركبة واحدة من هذه المتلازمات ينجم عن عملية التهابية وفي متلازمة



الجدول 88-2، متلازمة التهاب الأجرية

| الموضوع         | الأعراض           | الموجوات  |
|-----------------|-------------------|---|
| تحت الأخرمي     | الم كتنس          | مضض في الفراغ الأخرمي                                       |
| الزج            | الم بالرفق        | تورم مؤلم في الزج   |
| الحرققة والعانة | الم مغبي          | منطقة مغنية مؤلمة   |
| موزي            | الم حوضي وحشي     | مضض في اندور الكبير   |
| أمام الرضفة     | الم مقدم الركبة   | تورم مضض فوق الرضفة   |
| تحت الرضفة      | الم مقدم الركبة   | تورم مضض في الوتر الأنسي أو الوحشي                          |
| Anserine        | الم أنسي الركبة   | مضض في الجزء الدنسي الأنسي من الظنبوب (تحت خمد مفصل الركبة) |
| اسكي اليوي      | الم بالآلية       | شوك اسكي مضض (في الحلية الأليوية)                           |
| حاص عقبي        | الم في أخمص القدم | تورم مضض بين اسحال وتراشيل والعقب                           |
| العقب           | الم في أخمص القدم | مضض في مركز أخمص قدم  |

وإن أشيع نمطين لالتهاب الأجرية هنا التهاب الجراب تحت الأخرمي والمدوري. (جدول 88-2) وإن التهاب الجراب تحت الأخرمي هو السبب الأكثر شيوعاً لألم الكتف ويتظاهر كألم فوق القسم العلوي الوحشي من الذراع أو العضلة الدلية والذي يتعرض بإبعاد الذراع وهو ناجم عن انضفاط وتر المدورات بين الأخرم ورأس العضد، ولأن المجورات تشكل أرضية الجراب تحت الأخرمي. وإن التهاب الجراب في هذا الموقع ينجم عن التهاب الوتر الخاص بالمدورات وأحياناً بنجم التهاب الجراب تحت الأخرمي أو التهاب الوتر للمدورات عن ضغط المناقير العظمية لوتر المدورات الناشئة عن المفصل الترقوي الأخرمي، وإن التشخيص التفريقي يتضمن تمزق المدورات أو إمرضية داخل المفصل العضدي الكتفي. التهاب وتر ذات رأسين أو الاعتلال الجذري العصبي الرقبي أو ألم رجيع من الصدر.

وإن التهاب الجراب المدوري ينجم عن الالتهاب في اندخال العضلات الأليوية في الدور الكبير وتؤدي إلى ألم فخذ وحشي والذي يسوء عادة عند الاستلقاء على الجانب المصاب. ويبدو أن النساء مؤهبات أكثر لحدوث هذه الحالة ربما بسبب زيادة الشد على العضلات الأليوية بسبب الحوض الأعرض نسبياً. ومن عوامل الخطورة المسببة الأخرى الرض الموضعي وكثرة الاستخدام مثل ركوب الفرس وتفاوت أطوال الساقين (خاصة على جانب الطرف الأطول) ويظن أن هذه العوامل تؤدي إلى زيادة التوتر للعضلة الأليوية الكبرى على الحافة الأليوية الظنبوبية وتؤدي إلى التهاب جرابي. وإن التشخيص التفريقي للالتهاب المدوري يتضمن الاعتلال الجذري القطني (خاصة الجذور العصبية L1-L2)، أو ألم الفخذ الجذري

الجدول 88-1، التفريق بين الاضطرابات في النسيج الرخوة غير مفصلية عن

| الاضطرابات المفصلية               |                            |                   |
|-----------------------------------|----------------------------|-------------------|
| اضطرابات النسيج الرخوة غير مفصلية | الأمراض المفصلية           |                   |
| تحديد الحركة                      | الحركات الفاعلة < المتفعلة | الفاعل = المتفعلة |
| فرقعة السطح                       | 0                          | -/+               |
| المفصلية (آذية بيوية)             |                            |                   |
| المضض                             |                            |                   |
| الزليلي                           | 0                          | +                 |
| الموضع                            | +                          | ()                |
| التورم                            |                            |                   |
| الزليلي                           | ()                         | +                 |
| الموضع                            | -/+                        | ()                |

مفزلياً أو على خط المفصل وإن الانصباب دائماً يشير إلى مرض مفصلي.

3. تقييم مدى الحركة: إن الفحص العضلي الهيكلية يتضمن تقييم مدى الحركة الفاعل والمتفعلة (الفاعل: يحاول المريض القيام بتحريك الأقسام التي يشكو منها). (المتفعلة: يحرك الفاحص الأقسام التي يشكو منها المريض). وإن الاضطرابات المفصلية تتميز بشكل عام بالاضطراب المتساوي لكل من الحركات الفاعلة والمتفعلة (سبب التحديد الميكانيكي لحركة المفصل الناجمة عن تملي الغشاء الزليلي ووجود الانصباب واختلال البنى داخل المفصل). وتتميز الاضطرابات غير المفصلية باضطراب الحركات الفاعلة أكثر من الحركات المتفعلة.

## التهاب الأجرية

### التظاهرات السريرية

#### التهاب الأجرية الانتاني

إن الأشكال السطحية من التهاب الأجرية خاصة التهاب الجراب الأخرمي وأمام الرضفة وأحياناً تحت الرضفي تصاب على الأغلب بانتان أو تصاب بترسبات بللورية أكثر من الجربة العميقة. وبشكل افتراضي فإن هذا ناجم عن الامتداد المباشر للعضويات الممرضة عبر النسيج تحت الجلد. والأكثر شيوعاً عزل العقنوديات المذهبة من الأجرية السطحية المصابة. وإن التهاب الأجرية الخمجي يجب أن يشبه به مع التهاب النسيج الخلوي المحيط والاحمرار والحمى وكثرة البيض المحيطة. وإن التشخيص الحتمي وخاصة نفي التهاب الأجرية الخمجي للجراب تحت الجلد يتطلب عادة بزل الجراب الممتد. ويجب أن ترسل سوائل الجراب من أجل التعداد الخلوي والزرع والفحص من أجل البللورات.

#### التهاب الأجرية غير خمجي

إن التهاب الأجرية غير خمجي يتظاهر عادة كحالات فرط الاستخدام Over Use والتي تترافق مع فعاليات متكررة غير معتادة أو مفاجئة

العظمية على سبيل المثال في وتر المدورات Rotator Cuff المنضغط بالمنافير المتوضعة فيا لمفصل الترقوي الأخرمي.  
وإن من بين أكثر الأشكال شيوعاً لالتهاب الوتر هو التهاب فوق اللقمة Epicondylitis ويسمى أيضاً مرفق الترس (جدول 88-3). وهي متلازمة شائعة لفرط الاستخدام بين لاعبين الترس لكن يمكن مشاهدته في العديد من الحالات الأخرى من البسط المتكرر للساعد (الدهان). يؤكد التشخيص بنفي إمراضية مفصل المرفق ووجود المضض الموضعي في اللقمة الوحشية والذي يتعرض بشكل وصفي بسط الساعد عكس المقاومة. وإن التهاب وتر آشيل والتهاب الوتر الظنبوبي الخلفي والشظوي قد تحدث في سياق اعتلال مفصلي سلبى المصل مثل تاذر Reiter أو التهاب المفاصل الصدائي.

### العلاج

إن معالجة التهاب الأوتار مشابه لالتهاب الأجرية وذلك باستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والتدفئة الموضعية وحقن الستيروئيدات القشرية. وإن الراحة والمعالجة الفيزيائية المهنية وأحياناً تطور قوانين العمل وهي وسائل داعمة إضافية. وإن الهدف من حقن الستيروئيدات القشرية في التهاب الأوتار هي بوصول الدواء إلى محفظة الوتر أكثر من وصولها إلى الوتر نفسه لأن الحقن المباشر إلى الوتر قد يؤدي إلى تمزق الوتر. وإن المحاولة في حقن الستيروئيدية القشرية في وتر آشيل يجب أن يتم تجنبها بسبب تأهب هذا الوتر للتمزق. ويصار إلى التدبير الجراحي في التهاب الأوتار فقط عند فشل المعالجة المحافظة. فعلى سبيل المثال، فإن الارتطام المزمن للوتر فوق الشوك والذي ينعكس على المعالجة المحافظة يمكن أن يتطلب إزالة الضغط تحت الأخرمي.

### متلازمة الألم الليفي العضلي

إن متلازمة الألم الليفي العضلي أو ما يعرف بالالتهاب الليفي هو حالة ألمية مزمنة ما تزال موضع جدل تتميز بالمضض المتزايد في العضلة

(انضغاط العصب الجلدي الوحشي للعضد عندما يعبر عن الرباط الإربي)، أمراض الورك الحقيقية والأمراض داخل البطن.

### المعالجة

يعالج التهاب الأجرية الانتاني بإشراك كل من البزل المتكرر للجراب المصاب واستخدام الصادات الحيوية ومبدئياً موجهة ضد العقنوديات الذهبية ثم تعدل حسب نتائج زرع السائل الجرابي. وإن المقاربة لالتهاب الجراب غير الانتاني يجب أن يتضمن الراحة والتدفئة الموضعية ما لم يوجد مضاد استطليابي (مرض كلوي، قرحة هضمية، تقدم العمر) يستخدم مضاد التهاب غير ستيروئيدي (NSIADS) وعادة فإن المقاربة الأكثر فعالية تتضمن حقن الستيروئيدات القشرية ويجب بزل الأجرية السطحية المتورمة بشكل واضح قبل أن يتم حقن الستيروئيدات القشرية. ومن أجل الأجرية العميقة الجراب تحت الأخرمي أو المدوري يعطى القليل أو لا يعطى سائل وإن الحقن المباشر للستيروئيدات القشرية بدون محاولة البزل هو أكثر إراحة للمريض وينصح بالحذر عند المحاولة في بزل أو حقن جراب البسواس الحرقفي والجراب الاسكي الأليوي والجراب التوأمي نصف الفشائي (كيسة بيكر Beker) فهذه الأجرية تتوضع بشكل قريب أعصاب هامة أو بنى وعائية هامة ويجب أن يجري البزل من قبل أطباء خبراء.

### التهاب الوتر

#### التظاهرات السريرية

إن معظم متلازمات التهاب الأوتار تنجم عن التهاب لفافة الوتر. وإن فرط الاستخدام مع التمزق المجهرى في الوتر هو عامل الخطورة الأشيع في التهاب الأوتار لكن قد يكون السبب انضغاط الوتر بالمنافير

الجدول 88-3، متلازمة التهاب الأوتار

| الموضع                                       | الأعراض  | الموجودات  |
|--|--|--|
| باسطة الإبهام القصيرة ومبعدة الإبهام الطويلة | (التهاب الوترى الزليلي Dequervain) المتبقية      | ألم عند الانحراف الزندي للرسغ ومع مسك الإبهام من قبل الأصابع الأربعة |
| (اختبار Finkelstein)                         |  |  |
| الأوتار العاطفة للأصابع                      | الانفعال عند عطف الأصابع                         | عقيدة مؤلمة على الوتر العاطف   |
| اللقمة الإنسية                               | ألم مرفقي  | مضض في اللقمة الإنسية  |
| اللقمة الوحشية                               | ألم مرفقي  | مضض في اللقمة الوحشية  |
| وتر ذات الرأسين                              | ألم كحف  | مضض عبر ثم ذات الرأسين   |
| الرضفة                                       | ألم ركبة   | مضض عند اندخال الوتر الرضفي  |
| وتر آشيل                                     | ألم اخمص القدم                                   | مضض وتر آشيل   |
| العقبويات الخلفية                            | ألم كاحلي أنسي                                   | مضض تحت الكعب الأنسي مع قلب داخلي مقاوم للكاحل                       |
| شظويات                                       | ألم في القسم الأوسط الوحشي من القدم أو ألم كاحلي | مضض تحت الكعب الوحشي مع القلب الداخلي المنفعل                        |

الجدول 88-3، المعايير التصنيفية الجمعية للأمراض المزمنة  
لتأثير الألم الليفي العضلي  
تأثير المرض تصنيفه يقال له عند المريض أنه يقيس حاليه أو تحت المعايير  
الشخصية  
1. نسبة الألم مزمنه... يعبر الألم ممتداً عندما يوجد أكثر من واحد من  
في كلا الحليين من الجسم والمريض يعرف على أنه أكثر من مدة 3 أشهر  
2. الألم في 1 من 18 نقطة بالمحضر الأصغر الناحية التقوية، أعلى ورقة  
أيه الحرفة فوق التحدث السطح الثاني القصة الوحشية الطبيعية، المثير  
الكبير، الذكاء

لدرجات مختلفة حسن أعراضها، ولذلك فإن التأثير الاقتصادي عالي ويبدو أن انتشار الألم الليفي العضلي متشابهاً للمجموعات العرقية المختلفة. وحوالي ثلث المرضى يتعرضون إلى حادثة رضية سابقة وذلك كمعرض لظهور الأعراض وثلث المرضى يقولون بسابقة فيروسية وثلث المرضى لا يوجد عندهم معرض واضح. وقد وصف مجموعة مختلفة من التظاهرات الأقل نوعية وتتضمن التظاهرات العصبية مع خدر في توزيع غير قطاعي جلدي وتظاهرات مفصلية أكثر منها آلام عضلية وتظاهرات هيكلية محورية (مشابهة لأمراض الأقرص الفقرية التكتسية)، والكثير من المرضى خضعوا لفحوص تشخيصية غازية وفي بعض الحالات تم إجراء مداخلات غير مناسبة مثل تحرير النفق الرسغي أو استئصال الصفائح الفقرية القطنية أو الرقمية، ومن الحالات التي يجب أن توضع في التشخيص التفريق لمتلازمة الألم الليفي العضلي: الألم العضلي التعدد الرثوي Polymyalgia وقصور الدرق، التهاب المفاصل عديدة والذئبة الحمامية الجهازية المبكرة أو التهاب المفاصل الرثواني وبشكل عام، فإن الأعراض التي تظهر لعدة أشهر أو سنوات بدون أي دليل على علامات أو أعراض أخرى بمرض نسيج ضام أخرى يجعل التشخيص الأخرى قليلة الاحتمال وتكون عادة الدراسات المخبرية والشعاعية طبيعية عند مرضى متلازمة الألم الليفي العضلي. وإن استبعاد الحالات الأخرى مثل داء التكتسي والتهاب المفاصل الرثوي أو الذئبة الحمامية الجهازية بالتصوير الشعاعي وسرعة التثفل ومقاييس العامل الرثواني والأضداد المضادة للنوى وإن الاختبارات الأخرى لم تعد ضرورية لتشخيص تناذر الألم العضلي والذي يجب تشخيصه على أساس المعايير الإيجابية.

### المعالجة

إن علاج هذه المتلازمة يتضمن التطمين على أن هذه الحالة هي عبارة عن حال غير مترقية أو مهددة للحياة. وإن المشاركة بين وسائل العلاج بما يتضمن الوسائل الدوائية والجسدية مفيد عند معظم المرضى. وقد أظهر العلاج الدوائي أنه مفيد على المدى القريب وفي دراستين بمساعدة الدواء الوهم وأدوية Amitriptyline و Cyclobenzaprine. وإن الجرعات المنخفضة من هذه الأدوية (10-30 مغ من Amitriptyline و 10-30 مغ من Cyclobenzaprine) فعالة بشكل متوسط وجيدة التحمل.

والاندخلات الوترية لذلك يعتبر شكل من أشكال الرثية في النسيج الرخوة. وبالرغم من أنه موضوع مدروس حديثاً فهو وصف لتناذر موجود سابقاً في الأدب الطبي. وإن موضع الجدل ناجم عن الإقرار إلى الموجودات التشخيصية الملحوظة أو الإمبراضية.

### الفيزيولوجية الإمبراضية

لقد وصفت عدة فرضيات بآلية حدوث متلازمة الألم الليفي العضلي وقد شملت الدراسات العضلات وفيزيولوجيا النوم والوظيفة العصبية الهرمونية والحالة النفسية وبالرغم من أن الفيزيولوجيا الإمبراضية مازالت غير معروفة فتعزى إلى آليات عصبية مركزية أكثر منها محيطية عضلية، وقد كانت العضلات هي مركز التحديدات لعدة سنوات والدراسات التي شملت الدراسة النسيجية والكيمائية النسيجية قد اقترحت احتمال الاعتلال العضلي الاستقلابي، وعلى أي حال فإن الدراسات المحكمة الدقيقة أشارت إلى أن هذه الشذوذات ناجمة ببساطة عن عدم التأقلم Deconditioning. واقترحت الدراسات على النوم إن اضطرابات النوم العميق (المرحلة الرابعة) بما يسمى الاقتحام. ألفا - Intusion a (النمط الكهربائي الدماغي الطبيعي للاستيقاظ) ربما يلعب دوراً مسبباً. لكن وجد هذا في اضطرابات أخرى فيما بعد وهذا يشير إلى أنه تأثير أكثر من سبب. وإن عدداً من دراسات أخرى اقترحت إمكانية حدوث نقص وظيفة في المحور الكظري النخامي الوطاني في متلازمة الألم الليفي العضلي، وبالرغم من عدم التأكد من أن هذه التغيرات هي ناجمة عن هذا المرض أو مسببة له. وقد ربطت هذه المتلازمة لفترة طويلة الاضطرابات النفسية. وإن معظم الدراسات قد أثبتت معدلات عالية من الاكتئاب الكبير والتي تتراوح بين 34-71% وتسبب عالية من الشقيقة ومتلازمة الكولون المتهيج واضطرابات الهلع قد ترافقت أيضاً مع متلازمة الألم الليفي العضلي وهذا يقترح أن الألم الليفي العضلي قد يكون جزء الاضطرابات الشعورية.

### التظاهرات السريرية

### والتشخيص التفريقي

إن التظاهرات السرية لتناذر الألم الليفي العضلي هي بالبداية المخاتلة للألم العضلي الهيكل المزمع المنتشر المترافق بشكل وصفي مع الاعياء واضطرابات النوم. ويظهر الفحص السريري فحص عضلي هيكل طبيعي بدون تشوه أو التهاب أغشية زليلية وهناك مضض واسع الانتشار في أماكن الاندخالات الوترية (مشيرة إلى انخفاض عام في عتبة الألم) وقد نشرت الجمعية الأمريكية لأمراض المفاصل نتائج دراسات عديدة المراكز للتعرف على معايير التصنيف السريري لمتلازمة الألم الليفي العضلي والتي أظهرت حساسية ونوعية عالية (جدول 88-4). وإن هذه المعايير قد سهلت الدراسات المعتمدة على الناس والتي تشير إلى متلازمة الألم الليفي العضلي يصيب حوالي 2% من الناس و7% من النساء وحوالي 10% من المرضى المدروسين كان معقدين

وقد أظهرت الدراسات أن مضادات الاكتئاب الحديثة لصنف مثبطات قبط السيروتونين فعالة أيضاً خاصة عند المشاركة مع الجرعات المنخفضة في مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. ويجب أن يشجع المرضى أحياناً أن يأخذوا دوراً فعالاً في التعامل مع حالاتهم ويجب عليهم عند الإمكان البدء ببرنامح تمارين رياضية منخفضة المستوى متروقية لتحسين القوى العضلية والشعور بالصحة. وإن المقاربة المشاركة فعالة عند معظم المرضى في شفاء الأعراض بالرغم من أن القلة من المرضى يحتاجون لوسائل المعالجة المركزة مثل الإحالة إلى مركز العناية بالآلام أو الأمراض النفسية.

## التظاهرات المفصليّة لأمراض الجهازية

للأغشية الزلّيلة أو التمدد النقوي. وحوالي 6% من المرضى البالغين المصابين بالابيضاض يتظاهرون بتظاهرات رئوية والتي تسبق تشخيص الابيضاض بحوالي 3 أشهر وسطياً. ومن بين أكثر التظاهرات شيوعاً هو التهاب قليل المفاصل كبير المفاصل غير متناظر و يترافق عادة مع ألم أسفل الظهر. وحوالي 60% من الأطفال المصابين بالابيضاض الحاد يتظاهرون إما بالتهاب مفصل وحيد أو عديد. وبالرغم من أن اللمفوما تترافق عادة مع آفات عظمية فإن التهاب المفاصل هو تظاهرة نادرة وإن ترافق الألم العظمي الليلي والاضطرابات الدموية والمظاهر الشعاعية مثل ارتفاع السحق يجب أن يقترح احتمالية الابيضاض وإن علاج الابيضاض عادة يؤدي إلى شفاء المظاهر العظمية الهيكلية.

### التهاب المفاصل العديد السرطاني

في حالات نادرة قد تترافق الكارسينوما الانتقالية أو الخفية مع التهاب مفاصل عديد والتي لا تتجم حقيقة عن الارتشاح المباشر للورم بالغشاء الزليل. ويكون العمر عادة في الستينات ولا يوجد تأهب جنسي وتسيطر هنا الخباثات غير الصدرية. ويتضمن التشخيص التفريقي (HOA). التهاب المفاصل الرثواني. الألم العضلي العديد الرثوي. وإن علاج الخباثات المسببة تؤدي إلى شفاء التهاب المفاصل.

### الاضطرابات الدموية

#### الناعور

إن التدمي المفصلي Hemarthrosis هو من أشيع الاختلالات النزفية للناعور B (عوز العامل التاسع) وتحدث في حوالي ثلثي المرضى. وق تحدث عقوياً أو كنتيجة لمرض صغير وإن تكررها والعمر عند بدايتها بتعلقان بمستوى العوز في عامل التخثر. ومن أكثر التظاهرات شيوعاً التورم المؤلم في الركبتين والمرفقين والكاحلين. وتحدث أيضاً الاعتلال المفصلي مع التهاب زليلي ربما كنتيجة لتسريبات الحديد الزائدة في الغشاء الزليلي أو الفصروي وإن الموجودات الشعاعية هي تلك المتعلقة بأمراض المفاصل التنكسية مع تضيق المسافة المفصلي والتصلب تحت الفصروي وتشكل الكيسات. وتتضمن المعالجة الإعطاء السريع للعامل الثامن أو التاسع المركزي أو الأشكال الماشوية والحقن الستيروئيدية داخل

مفصلي العديد من الأمراض الجهازية لها تظاهرات عضلية هيكلية. تشابه الابيضاض العديد من التظاهرات الشائعة وربما الدليل للتشخيص الباكر والعلاج لهذه الاضطرابات (جدول 89-1).

### التناضرات الرئوية

#### المتراصفة مع الخباثات

#### الاعتلال العظمي المفصلي الضخامي

إن هذا الاضطراب (HOA) هو عبارة عن شكل من أشكال التهاب سمحاق العظام الطويلة المترافق مع التبقير في أصابع اليد والقدم. وحوالب 90% من الحالات تترافق مع سرطان الرئة ومن الاضطراب الأخرى المترافقة مع (HOA) التليف الكيسي، تليف الرئة، انتان رئوي مزمن ونواسير وريدية شريانية رئوية والميزوتليوما وأمراض القلب الولادية وتشمع الكبد والداء المعوي الالتهابي. وإن تبقير الأصابع المعزول (تشوه انتفاخي للنهاية البعيدة للإصبع مع فقدان الزاوية الطبيعية بين الظفر وسرير الظفر) يترافق مع أمراض رئوية جنبية في حوالي 80% من الحالات فقط نسبة قليلة من المرضى تبين أنهم مصابين بسرطان الرئة وإن التبقير المزمن لم يظهر أنه يؤدي إلى تطور HOA ومن أكثر العظام الطويلة إصابة بـ HOA هي أقصى الفخذ والظنوب والكعبرة. وإن الآلية الإراضية غير معروفة وفهمها معقد بسبب اختلاف الحالات التي تترافق مع HOA وإن زيادة الجريان الدموي إلى العظام والنسج الضامة المحيطة هي موجودة وصفية وربما تكون ناجمة عن آلية خلطية أو عصبية.

وإن اعتلال العظام الضخامي يؤدي إلى آلام عظمية ومفصليّة مع تورم يتجم عن التهاب السمحاق حول المفصلي. وتبدو المفاصل متورمة بدون تمي زليلي أو التهاب وتكون سوائل المفصل غير التهابية. ومن المظاهر الشعاعية التهاب السمحاق مع تشكل عظمي سمحاق جديد خاصة على طول الأرباع القاصية و/أو الدانية في العظام الطويلة وهي مشخصة ويتضمن العلاج علاج بسبب HOA.

### الابيضاض واللمفوما

قد يشابه الابيضاض العديد من التناضرات الرئوية، ذلك بإحداثها التهاب الأغشية الزلّيلة أو الألم العظمي الناجم عن الغزو المباشر

الجدول 89-1. الحالات الجهازية الشائعة مع تظاهرات رئوية

|                                |
|--------------------------------|
| الاضطرابات الخبيثة             |
| اعتلال المفاصل والعظام الضخامي |
| التمغوما                       |
| الابيضاص                       |
| التهاب عديد المفاصل السرطانية  |
| الاضطرابات الدموية             |
| الناعور                        |
| داء الخلايا المنجلية           |
| التلاسيميا                     |
| الورم النقوي المتعدد           |
| الداء النشواني                 |
| الاضطرابات الليفية             |
| اعتلال المفاصل الفقارية        |
| داء Whipple                    |
| الصناع الدموي                  |
| التشمع الصغراوي البطني         |
| الاضطرابات الفقدية             |
| الداء السكري                   |
| قصور الدرق                     |
| مرض تشاهد الدرق                |
| مرض تشاهد حذرات الدرق          |
| أسباب أخرى                     |
| الغروبية                       |

الهجمات المنجلية المتكررة وهو أكثر شيوعاً في داء (SS) وإن زيادة نسبة حدوث ذات العظم والنقي ترافقت مع داء الخلايا المنجلية وتكون السالمونيلات هي العينة الممرضة الأكثر شيوعاً لأن تعزل في حال ذات العظم والنقي.

وينجم النقرس افتراضاً عن زيادة تهدم النقي وإنتاج البولات وهو اختلاط غير شائع لأمراض الخلايا المنجلية.

### التلاسيميا

إن التلاسيميا بيتا - الكبرى (والتي تمرض أيضاً بفقر دم Cooley) هي من بين أشد أشكال فقر الدم الانحلالي وقد يؤدي إلى تظاهرات عضلية هيكلية بسبب التحدد المهم لنقي العظم المنتج للكريات الحمر. وهذا يتضمن هشاشة العظام والكسور المرضية والتشوهات المشاشية. وإن التلاسيميا الصغرى ترافقت مع التهابات مفصلية غير التهابية ربما كنتيجة أيضاً للتفاعل المفصلي للتمدد النقوي المزمن.

### الورم النقوي المتعدد والداء النشواني

إن الورم النقوي المتعدد هو من بين أشيع الحثول في الخلايا البلاسمية و يترافق عادة مع تظاهرات عضلية هيكلية والتي تتضمن الألم العظمي الناجم عن آفات عظمية منحلّة وكسور إمرضية وهشاشة عظام. وإن تشخيص الورم النقوي المتعدد يجب أن يفكر في أي من هذه المجموعات السريرية ويؤكد بوجود اعتلال غاما وحيد النسيلة وصفائح من الخلايا البلاسمية التشويّة غيراً لناضجة في خزعة نقي العظم. وإن الداء النشواني ذو النمط الأولي (AL) يترافق مع 15% من حالات الورم النقوي وأيضاً يحدث النشواني الأولي (AL) بدون تمي واضح في الخلايا البلاسمية في خزعة النقي لكنه يوجد عند المرضى أدلة على مثل الخلايا المصورة اعتماداً على وجود الاعتلال غاما وحيد النسيلة في المصل. وينتج الداء النشواني AL عندما يتسرب البروتين النشواني. المكون من لييفات مجهرية الناتجة عن السلاسل الخفيفة وحيدة النسيلة. في أعضاء مثل الكلى والقلب والأعصاب المحيطية والسبيل الهضمي. يجب اعتباره في التشخيص التفريقي عند الأشخاص فوق الـ 40 والذين يعانون من المتلازمة النفروية وقصور القلب الغير مفسر واعتلال الأعصاب الذاتي وضخامة الكبد. وبشكل غير شائع فإن الارتشاحات المفصليّة النشوانية تؤدي إلى اعتلال مفاصل عديدة صغيرة متناظرة بشكل يشبه الرثياني. وأحياناً فإن الارتشاحات الواضحة لمفاصل الكتف مع ترسبات نشوانية تؤدي إلى تشوه النسيج الرخوة للمفصل العضدي الكتفي سمي بعلامة (وسادة الكتف SHOULDER Pad). وإن تشخيص هذا الشكل من الداء النشواني هو سهل للغاية برشاقة الوسادة الشحمية البطنية مع إظهار التآلق الكاسر للضوء التفاحي الأخضر بملون أحمر الكونفو وإن العلاج المثالي للنشواني حالياً يتضمن جرعات عالية من المعالجة الكيماوية مع زرع الخلايا الحذمية.

وهناك ثلاثة أشكال جهازية أخرى للداء النشواني: الثاني (AA)، النشواني العائلي الرثائي (FAP)، النشواني المترافق مع Microgluhulin (B2M) B2 وإن النشواني الثاني هو اختلاط نادر للحالات الالتهابية المزمنة مثل الداء الرثائي والداء المعوي الالتهابي أو حمى البحر المتوسط العائلية. وقد ترافقت أشكال انتانية مزمنة مع

المفصل ووضع الثلج موضعياً والراحة والمعالجة الفيزيائية. ويستطب البزل إذا اشتبه فقط بانتان أو إذا كان المفصل متوتر بشكل غير عادي ويكون ذلك فقط بعد معاوضة العامل الثامن. ولا يوجد دليل يقترح أن الوقاية من النزف الحاد قد ينقص من نسبة حدوث التهاب الأغشية الزليلة المزمن وأذية المفاصل المستقبلية.

### أمراض الدم المنجلية

من بين اعتلالات الهيموغلوبين المنجلية فإن كل من فقر الدم المنجلي (SS)، والتلاسيميا بيتا المنجلية، وداء S التلاسيميا المنجلية (SC)، وداء D المنجلي (SD) يترافق مع اختلالات عضلية هيكلية والتي تتضمن هجمات الألم واعتلالات المفاصل والتهاب الأصابع والتخثر العظمي وذات العظم والنقي والنقرس. وإن هجمات المنجلية هي من بين أشيع المظاهر العضلية الهيكلية والتي تؤدي إلى ألم في الصدر والظهر والمفاصل. وإن إصابة المفاصل قد تؤدي إلى التهاب مفاصل مؤلم وخاصة فيا لمفاصل الكبيرة. وإن آلية حدوث الاعتلال المفصلي يمتد أنه تتجم عن التفاعل المفصلي للاحتشاء العظمي قرب المفصلي أو احتشاء الغشاء الزليلي، وتكون السوائل الزليلة غير التهابية. وينجم التهاب الإصبع عن الانسداد الوعائي من العظام ويمكن أن تحدث عند الأطفال الصغار مؤدياً إلى وذمة غير انطباعية مؤلمة حادة في القدمين. وإن التخثر العظمي لرأس الفخذ أو الكتف قد ينجم أيضاً عن

تظهر اندخالات داخل السيتوبلازما من مواد حبيبية غير منتظمة والتي تكون إيجابية في التلوين شيف الدوري. وهذه الموجودة الأخيرة غير نوعية في داء ويل وبيل ولذلك تفاعل سلسلة البوليمراز لتحري DNA العضوية هو تقنية مفضلة حالياً لوضع التشخيص.

وإن التهاب المفاصل في داء ويل يحدث في 60-90% من المرضى وبشكل تقليدي فإن التهاب المفاصل يكون متقطع مهاجر قليل المفاصل يدوم من عدة ساعات إلى أيام مع الشفاء العفوي وبعض المرضى عندهم آلام مفصلية فقط بينما الآخرون يعانون من التهاب عديد المفاصل Flord Polyarthrits مع نسبة عالية من الخلايا وحيدة النواة. وتتألف المعالجة من المعالجة بالصادات Tetracycline والذي يؤدي إلى شفاء تام خلال أسبوع إلى شهر.

### الصباغ الدموي

إن الصباغ الدموي الوراثي هو اضطراب جسمي متحي يترافق مع زيادة في امتصاص الحديد وترسبه والذي يؤدي عبر الهيموسدرين Hemosiderin إلى أذية جهازية متعددو وإن الصباغ الدموي هو من بين أشيع الأمراض الوراثية الشائعة بين الأوروبيون مع نسبة حدوث في تماثلي الأمشاج 0.3 إلى 0.5% ومتخالفي الأمشاج 6.7 إلى 10% و90% من المرضى المصابين بالصباغ الدموي الوراثي والبيض يكون تماثلي الأمشاج لنفس التطفل (C282 Y) من مورثة HFE. وإن بروتين HFE تشكل معقدات مستقبل Transferrin والتي تعتبر هامة لنقل الحديد وإن التطفل في HFE ينقص من الولع بالمستقبل ويؤدي إلى اضطراب نقل الحديد ويؤدي هذا إلى فرط حمل الحديد.

وإن المظاهر السريرية التقليدية للصباغ الدموي تتضمن التشمع الكبدي واعتلال القلب والداء السكري وقصور النخامة والتصبغات الجلدية ومتلازمة sicca. وإن الاعتلال المفصلي المتناظر للمفاصل السنية السلامية الثاني والثالث هو اختلاط يؤدي لاضطراب الوظيفة وتحدث عند حوالي 50% من المرضى. وإن التظاهرات الشعاعية مشابهة للداء التكتسي (انظر المقطع 87) وتتضمن عادة الكلاس الفضروفي. وأحياناً تسيطر الهجمات النقرسية الكاذبة على الصورة السريرية. وإن الداء الشبيه بالداء التكتسي الذي يحدث في الأشخاص في وسط العمر مع إصابة المفاصل السنية السلامية يجب أن تشير إلى احتمالية الإصابة بالهيموكروماتوز وسابقاً كان يقترح التشخيص بالمستويات المصلية العالية للحديد والفريت Ferritin والترانسفيرين ويؤكد بخزعة الكبد، ويمكن وضع التشخيص بالتعرف على متتالية المورثة المطفرة من DNA المأخوذة من الدم المحيطي.

### التشمع الصفراوي البدني

إن التشمع الصفراوي البدني هو مرض الأتية بالصفراوية داخل الكبد والتي تترافق عادة مع اضطرابات أخرى يفترض أنها مناعية ذاتية وتتضمن الصلابة الجلدية المحدودة (انظر المقطع 82) والداء الريثاني (انظر المقطع 78)، تاذر Sjogren (انظر المقطع 84). والتهاب الدرق المناعي الذاتي والحماض النيبكي الكلوي. وإن 90% من المرضى عندهم أضداد ومضادة للمعدنات من نوع IgG والتي تكون نادرة في

النشواني مثل الجذام السل وذات العظم والنقي. وإن ألياف النشواني تشق من بروتين النشواني A وهو ناجم عن تفاعل الطور الحاد، ويتظاهر المرض عادة كقيلة بروتينية وكأعراض هضمية بسبب الارتشاح في الكلية أو الجهاز الهضمي. ويتطلب التشخيص عادة الخزعة العضوية لأن حساسية رشاقة الوسادة الشحمية البطنية تعتبر أقل في حالة النشواني AA مما هي عليه في الشكل AL. وتتضمن المعالجة علاج الاضطراب المسبب المؤدي إلى العملية الالتهابية المزمنة. وإن الشكل العائلي من النشواني هو الشكل الأقل شيوعاً من النشواني، وهو مرض سائد جسمي نادر ينجم عن طفرة وحيدة النقطة في المورثة المشفرة Ttransthyretin وهو البروتين الناقل للهرومونات الدرقية. ويتربك Transthyretin بشكل أساسي في الكبد وإن ألياف النشواني في هذا الاضطراب تتألف من قطع Transthyretin المطفرة والذي يكون له القابلية لتشكيل الألياف النشواني. ويتظاهر المرض بشكل وصفي كالاعتلال عصبي محوري و/أو جذري في أواخر الحياة. ولرشافة الوسادة الشحمية حساسية عالية في تشخيص هذا النمط من النشواني. وتقترح الدراسات أن المعالجة المثالية تتضمن زرع الكبد سوي الوضع والذي تمنع الإنتاج الزائد من Transthyretin المطفرة.

وإن النشواني المترافق مع B2- Microglobulin يحدث دائماً في مرضى التحال الدموي طويل الأمد وهذا المرض يتظاهر بشكل وصفي بتناذر النفق الرسغي والترسبات على الوتر العاطف في اليدين أو في مدورات الكتف وقد وصف أيضاً توضعات عظمية كيسية في العظام الرسغية والوركين والأكتاف والعمود الرقبي. وإن الآلية الإمرضية في هذا النوع غير مفهومة بشكل كامل لكنها بدورها قد تكون نتيجة لاضطراب التحال البروتيني B2- Microglobulin في التحال الدموي طويل الأمد. وتتضمن المعالجة الوسائل الفيزيائية مثل تجبير Splinting متلازمة النفق الرسغي والمعالجة الفيزيائية في إصابات الكتف. وقد تساعد أيضاً مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية في شفاء الأعراض وإن الاستئصال الجراحي للتوضعات الكتفية أو الرسغية قد تكون مستطبة. وإن زرع الكلية هو الطريقة الأكثر فعالية لمنع تطور المرض.

## الأمراض الهضمية

### داء ويل وبيل

إن داء ويل وبيل هو مرض نادر، عديد الأجهزة يصيب الأشخاص في أواسط العمر إلى متقدمي العمر ويتميز بوجود الحمى والألم البطني والإسهال الدهني مع فقدان الوزن والاعتلال اللمفي والتهاب المفاصل ويعتقد أن هذا المرض ينجم عن الانتان ب Tropheryma. وقد تحدث أيضاً المصلبات المتعدد، ونقص الضغط الشرياني وفرط التصبغ والتظاهرات العصبية المختلفة التي تتضمن تغيرات الشخصية وفقدان الذاكرة والعتة والخزل التشنجي Paraparesis ويمكن كشف DNA العضوية في خزعة العفج. وقد استخدمت الخزعة لفترة طويلة لتحري العضويات القابلة للزرع في الخلايا الناسجة للصفحة الخصاة والتي

طويل الأمد. وأحياناً قد تتظاهر قبل الكشف الداء السكري وقد تخلفه ارتباكاً مع صلابة الأصابع بصلابة الجلد ذات المظهر المشابه ويتقد أن هذه التغيرات تتجم عن زيادة في الكحول السكري مثل السوربيتول Sorbitol مؤدياً إلى زيادة المحتوى المائي في الجلد مؤدياً إلى زيادة اليبوسة. وإن التقلصات المفصليّة Contractures، والتقلصات في الوتر العاطف، (متضمناً Dupuytren) والتمسك يؤدي إلى حالة تسمى اعتلال مفاصل اليد Cgironthropathy أو متلازمة تحدد الحركة المة صلية ويظهر أن متعلقة بمدة الداء السكري، وبالرغم أنها أكثر شيوعاً في الأصابع فيمكن أن تحدث في الأكتاف.

وقد يحدث اعتلال المفاصل العصبي أو الاعتلال المفصلي Charcot في اعتلالات الأعصاب ولكنه أكثر شيوعاً مع الداء السكري. والمفاصل المشطية السلامية هي الأكثر إصابة وإن الرض مع اضطراب حس الألم والحس العميق هي بين أكثر عوامل الخطورة في منشأ اعتلال المفاصل وإن أكثر التظاهرات الشعاعية هي تورم القد مع ألم خفيف أو تورم وأن العلاقات الشعاعية المميزة تتضمن ما يسمى بمظهر حلوى المصاص. وتتضمن المعالجة عدم حمل الأورام والتي تؤدي إلى التصاق المفاصل المصابة.

### قصور الدرق

حوالي ثلث المرضى المصابين بقصور الدرق الشديد يتظاهرون بموجات عضلية هيكلية موضوعية. وإن الإصابة المميزة تتضمن تظاهرات شبه التهاب المفاصل الرثوانية تصيب خاصة المفاصل الكبيرة. وقد يصاب الرسغ والمفاصل السنية السلامية والمفاصل بين السلامية القريبة، وتتظاهر بألم المفاصل واليبوسة والمساكة الزليلية الواضحة. ويكون السائل الزليلي غير التهابي بشكل عام. وقد يكون النقرس الكاذب أيضاً التظاهرة الأساسية لقصور الدرق. وإن الاعتلال العضلي خاصة الداني الشائع في قصور الدرق وعادة ترافق مع ارتفاع في مستويات CPK. وإن خزعة العضلة تظهر ضموراً في النمط الثاني من الألياف لكن بدون التهاب. وإن معاوضة الدرق يؤدي إلى تحسن تدريجي في كل من اعتلال المفاصل واعتلال العضلات في قصور الدرق.

### فرط نشاط الدرق

هناك أربعة تظاهرات رئوية أساسية تحدث في الانسمام الدرقي هي اعتلال العضلي الداني، التهاب ما حول المفصل الكتفي، Acropachy (تسمك الجلد مع تشكل عظمي سمحاق جديد) وهشاشة العظام وإن الاعتلال العضلي شائع وتحدث في 70% من مرضى فرط نشاط الدرق لكن من النادر أن يكون التظاهرة الأساسية. وإن التهاب ما حول المفصل التنفي (خاصة ثنائي الجانب) تحدث في حوالي 10% من المرضى. وإن Acropachy تتألف من التقرط وتورم النسيج الرخوي في اليدين والقدمين، وتظهر الدراسات الشعاعية تشكل العظام السنية الثاني والثالث وإن هشاشة العظام تتج عن زيادة هدم العظم التي ترافق حالة فرط النشاط الدرقي.

الأشكال الأخرى من الأمراض الكبدية. وحوالي 50% من المرضى المصابين بالتشمع الصفراوي البدئي عندهم تناذر Sjogren ثانوي والذي يمثل أكثر الأمراض الرئوية شيوعاً المترافقة مع التشمع الصفراوي البدئي. ومن المضاعفات العضلية الهيكلية الأخرى: (1) تلين العظام الناجم عن نقص امتصاص الفيتامين D. (2) هشاشة العظام المتسارعة، ويجب أن يشتبه تشخيص التشمع الصفراوي البدئي عند مرضى الحكة غير المفسرة أو ارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية. وإن اختبار الأضداد للمتقدرات الإيجابية يعطي دليلاً قوياً والذي يجب أن يؤكد بالخزعة الكبدية.

## الاضطرابات الغذائية

### الداء السكري

هناك العديد من الاختلالات العضلية الهيكلية للداء السكري (الجدول 89-2) ومن بين أكثر الاختلالات شيوعاً ما يسمى بمتلازمة اليد المثيبة) والتي تتميز بتمسك الجلد في الداء السكري. نمط 2و1

| الجدول 89-1. الحالات الجهازية المترافقة مع 2 ظهور وثوب. |   |
|---|---|
| المرض الغدي   | التظاهرات العضلية الهيكلية  |
| الداء السكري  | متلازمة النفق الرسغي<br>اعتلال المفاصل Charcot<br>التهاب المحفظة اللاصق<br>متلازمة تحدد حركة المفصل<br>الضمور العضلي السكري<br>الاحتشاء العضلي السكري<br>اعتلال العضلي الداني |
| قصور الدرق  | ألم المفاصل<br>الانصباب المصلي<br>متلازمة النفق الرسغي<br>الكلاس الفصروي<br>الاعتلال العضلي   |
| فرط نشاط الدرق  | ترقق العظام<br>Thyroid Acropachy<br>الاعتلال العضلي<br>الآلام المفصليّة<br>التهاب المفاصل التحري<br>الكلاس الفصروي  |
| مصحامة التهابات   | متلازمة النفق الرسغي<br>الاعتلال العضلي<br>ضامرة وينو<br>ألم الظهر<br>داء تكس باك   |
| متلازمة كوشينغ  | الاعتلال العضلي<br>هشاشة العظام<br>لنخرة الجافة   |



والتهاب المفاصل. وتحدث في حوالي 15% من أولئك الذين يتظاهرون بالغرناوية وإن التهاب المفاصل عادة متناظراً وهاجر وعادة يصيب الكاحلين بالرغم أنه قد يكون من الصعوبة تمييزه عن الحمامى العقدية والتهاب ما حول المفصل في الكاحل ويكون الانصباب المفصلي غير التهابي بشكل وضعي. وإن التهاب المفاصل يكون غير مشوه، غير تآكلي ومحدد لذاته ولا يستمر عادة لأكثر من 3-4 أشهر. وإن التظاهرات غير المفصليّة لمتلازمة Lofgren لها إنذار ممتاز أيضاً. وإن الاعتلال المفصلي المزمن الذي يصيب الركبة والكاحل والمرفق تحدث بشكل أقل ويترافق عادة مع مرض جهازى فعال. ويشيع حدوث التمسك الزليلي والانصباب وقد تظهر الخزعة الزليلية الحبيبيومات الوصفية غير المتجنبة. وإن علاج المفاصل الغرناوي الحاد يتضمن استخدام الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية أو أحياناً الستيروئيدات قصيرة الأمد. وإن علاج اعتلال المفاصل يعتمد على شدة التظاهرات خارج المفصليّة والتي ترافقها عادة، وتحتاج إلى الستيروئيدات القشرية عادة للتحكم بالمرض الجهازى.

## فرط نشاط جارات الدرق

إن التظاهرات العضلية الهيكلية شائعة في فرط نشاط جارات الدرق وتكون التظاهرة الأولية في حوالي 15% من المرضى. وإن النقرس الكاذب هو أشيع الاختلاطات الرئوية ويحدث في حوالي 10% من المرضى المصابين بفرط نشاط جارات الدرق. وبالرغم من ظهور التبدلات الشعاعية في أكثر من 40% من الحالات. وقد وصف أيضاً الداء الشبيه بالداء الريثاني مع إصابة الركبة والمعصم واليدين والكتف والكتف وحدوث التخثرات الشعاعية. ويعكس الداء الريثاني لا يحدث تمي الأغشية الزليلة ويبقى الفراغ العضلي سليم وتكون التآكلات على الجانب الزندي مميزة ومعاكسة للداء الريثاني والتي تحدث على الجانب الكعبري.

وإن فرك نشاط جارات الدرق الثانوي شائع في قصور الكلية المزمن وهو جزء من الحثل العظمي الكلوي وإن المظاهرة العضلية الهيكلية مشابهة لتلك المشروحة سابقاً.

## الغرناوية

إن الغرناوية هو اضطراب التهابي عديد الأجهزة يتظاهر بتشكيل الحبيبيومات غير المتجنبة. وقد تترافق مع تظاهرات رئوية حادة أو مزمنة. وتعرف المتلازمة الحاد بمتلازمة Lofgren ويتألف من الثلاثية الكلاسيكية من الاعتلال اللمفي في السرة الرئوية الحمامى العقدية

## الأمراض الخمجية



- 90 - العضويات التي تخمج الإنسان
- 91 - دفاعات المضيف ضد الخمج
- 92 - التشخيص المخبري للأمراض الخمجية
- 93 - المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة
- 94 - الحمى والمتلازمات الحموية
- 95 - تخرثم الدم
- 96 - أخماج الجملة العصبية
- 97 - أخماج الرأس والعنق
- 98 - أخماج السبيل التنفسي السفلي
- 99 - أخماج القلب والأوعية الدموية
- 100 - أخماج الجلد والأنسجة الرخوة
- 101 - الخراجات داخل البطن والتهاب البريتوان
- 102 - الإسهال الخمجي
- 103 - أخماج العظام والمفاصل
- 104 - أخماج السبيل البولي
- 105 - الأخماج المشفوية
- 106 - الأمراض المنتقلة بالجنس
- 107 - الخمج بالـ HIV، ومتلازمة عوز المناعة المكتسبة
- 108 - الأخماج في الثوي مثبت المناعة
- 109 - الأمراض الخمجية للمسافرين، والأخماج بالديدان والأوالي

## العضويات التي تصعب الإنسان

لفترات طويلة. تكون فيروسات الانفلونزا قادرة على إعادة ترتيب المورثات بشكل كبير مؤدية بذلك إلى تبدلات مهمة في بيئة المستضدات السطحية. وهذا ما يسمح للسلاسل الجديدة أن تتجنب استجابات الأجسام الضدية للمضيف والتي كانت موجهة نحو السلاسل الأبر.

يمكن لبعض الفيروسات عند خروجها من الخلية المضيفة خلال الخمج الفعال، أن تحمل المستضدات الخاصة بالخلية المضيفة، وهي بذلك تتزود بألية فعالة أخرى لتجنب دفاعات المضيف، وتسبب الفيروسات الأخرى مثل فيروس الـ HIV خللاً عميقاً في مناعة المضيف وبذلك تشل دفاعات المضيف.

### البريون Prions

البريون Prions هي بروتينات، ولو لم تكن كاملة، كبيرة ويعتقد أنها مسؤولة عن عدد من الأمراض العصبية المميتة بشكل متقدم عند الإنسان، مثل الـ Kuru و Creutzfeldt-Jakob-disease (CJD)، والأرق المميت الأسري، وأمراض حيوانية مثل scrapie والاعتلال الدماغى اسفنجي الشكل البقري (مرض جنون البقر). بخلاف العوامل القابلة للنقل الأخرى المدروسة، في هذا الفصل، فإن البريون يشفر encoded بمورثات الشوي، رغم أن بعض أمراض البريون (مثل CJD العائلي) مورثة، والبعض الآخر مثل kuru و CJD المتنوع الجديد، مكتسبة عبر استهلاك النسيج العصبي المخموج. لا يوجد معالجة معروفة لمثل هذه الاضطرابات.

### الجراثيم

تشكل الجراثيم مجموعة متباينة بشكل كبير جداً من المتعضيات القادرة بشكل عام على النمو بدون وجود الخلايا، على الرغم من أن بعضها يسبب الأمراض كطفيليات داخل خلوية. توجد طرق متعددة لتميط البكتريا تتضمن الشكل، القدرة على الاحتفاظ بأصبغة معينة، النمو في ظروف فيزيائية مختلفة، القدرة على استقلاب ركائز مختلفة، الحساسية للصادات، ورغم استعمال مجموعة من هذه الطرق لتحديد هوية الجراثيم في المختبرات الطبية الجرثومية، إلا أنه لأغراض التصنيف يعتمد على تشابه نسق الـ DNA.

### المتدثرة

تعتمد المتدثرة أيضاً من الطفيليات داخل الخلوية المجبرة، ولكنها وبخلاف الفيروسات فإنها تحوي دائماً كل من DNA و RNA، وتقسم بالانقسام الثنائي (أكثر من كونها تتكاثر بالتجمع) وتستطيع تركيب البروتينات وتحتوي على ريبوزومات، وهي غير قادرة على تركيب الأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP. وبذلك فهي تعتمد على القدرة الموجودة في خلايا المضيف كي تستمر بالبقاء إن أنواع المتدثرة الثلاثة التي تسبب

الأمراض التي تصيب الإنسان، والتي يكون معظمها قابلاً للشفاء و القاية يكون سببها عوامل خمجية. إن الأمراض الخمجية التي تثير سببها الأطباء والناس تتبدل بشكل دوري. مثلاً من السفلس إلى السل إلى الإيدز. لكن تبقى تحديات التعامل مع هذه القضايا على حالها. ويؤثر فهم الأمراض الخمجية بالنسبة للطالب تبصراً واسعاً في الطب بشكل عام. ويبقى القول المأثور عن أوسلر (مع بعض التحديث): من يعرف السفلس (و حالياً الإيدز) يعرف الطب.

### الفيروسات

تسبب الفيروسات طيفاً واسعاً من الأمراض السريرية. يتكون الفيروس من DNA أو RNA (وفي بعض الحالات كلاهما) مغلماً ضمن محفظة نووية بروتينية. يمكن للمحفظة النووية Nucleocapsid أن تغطى بغلاف مؤلف من غليكوبروتينات ولبيدات. يمكن للمورثات الفيروسية أن ترمز فقط لعدد محدد من البروتينات. ولا تملك الفيروسات أي آلية استقلالية. فهي معتمدة بشكل كامل على خلايا المضيف من أجل تركيب البروتينات والتكاثر فهي بذلك طفيليات داخل خلوية مجبرة. تعتمد بعض الفيروسات على فيروسات أخرى كي تحدث خمجاً فعالاً. ومثال ذلك العامل دلتا والذي يحدث المرض فقط بوجود التهاب كبد يائي. يجب على جميع الفيروسات الارتباط بالمستقبلات الموجودة على خلايا المضيف والدخول إلى الخلية عبر آليات منها: الالتقام الخلوي المتواسط بالمستقبلات، الاندماج والاحتشاء الخلوي. يفقد الفيروس غلافه عندما يصبح داخل الخلية متيحاً لحمضه النووي الفرصة لاستعمال الآلية الخلوية لخلايا المضيف كي يتكاثر (خمج فعال) أو يندمج مع خلية المضيف (خمج كامن). تسبب بعض الفيروسات مثل فيروس الانفلونزا المرض عن طريق انحلال الخلايا المخموجة، أما الفيروسات الأخرى مثل فيروس التهاب الكبد البائي HBV فلا يسبب تخرب الخلية بشكل مباشر بل قد تصيب الاستجابات المناعية للمضيف في الآلية الإراضية للمرض. أما باقي الفيروسات مثل فيروس HTLV (الفيروس البشري الأليف للخلايا التائية نمط II) فإنها تحرض التحول الورمي للخلايا المخموجة.

لقد طورت الفيروسات آليات متعددة لكي تتجنب آليات دفاع المضيف. ومن خلال تضاعفها ضمن خلايا المضيف، تستطيع الفيروسات تجنب الأجسام الضدية المعدلة ودفاعات المضيف الأخرى خارج خلوية. يمكن لبعض الفيروسات أن تنتشر إلى الخلايا غير المخموجة عبر جسور بين خلوية. وتكون بعض الفيروسات الأخرى وخاصة مجموعة الحلا وفيروس عوز المناعة الإنساني HIV قادرة على البقاء بدون تضاعف وبشكل استقلابي غير فعال ضمن خلايا المضيف

قصور كلوي. أنواع البوريليا *Borrelia* وهي ملتويات منتقلة بمفصليات الأرجل وهي العوامل المسببة لداء لايم *lyme* (انظر الفصل 94) والحمى الناكسة. تبقى هذه المتعضيات خلال الفترات اللاحموية الناكسة ضمن خلايا المضيف وتظهر ثانية بمستضدات سطحية معدلة. تسمح هذه التعديلات للجراثيم أن تتجنب الاستجابات المناعية للمضيف وإحداث حمى ناكسة وحمى دم متكرر. تعتبر *الحليزيرنيات spirillum* الناقصة أحد العوامل المسببة لحمى عضه الجرد.

### الجراثيم اللاهوائية

اللاهوائيات هي متعضيات لا تستطيع النمو عند وجود ضغط الأوكسجين الجوي. بعضها يموت في تراكيز الأوكسجين الضعيفة جداً. بينما يكون الباقي متحملاً للأوكسجين نسبياً، وكقاعدة عامة، الجراثيم اللاهوائية الممرضة للإنسان لا تكون حساسة للأوكسجين كغير الممرضة. وتكون الجراثيم اللاهوائية متعايشة بشكل رئيسي. وهي تعيش في الجلد، الأمعاء والسطوح المخاطية لدى جميع الأشخاص الأصحاء. وفي الواقع إن وجود اللاهوائيات قد يثبط استيطان الأمعاء قبل الجراثيم الممرضة الكامنة شديدة الفوعة. يحصل الخمج باللاهوائيات عادة في الحالاتين:

1. تلوث الأماكن التي تكون عقيمة عادة بمركبات حاملة لللاهوائيات، تتضمن الأمثلة: (a) استئشق اللاهوائيات الفموية إلى الشجرة القصبية. مسبباً ذات رئة منخرة باللاهوائيات. (b) التهاب البريتوان والخراج داخل البطن بعد انثقاب الأمعاء. (c) التهاب اللفافات وذات العظم والنقي بعد الأخماج سنية المنشأ أو الجراحة الفموية. (d) بعض حالات الداء الحوضي الالتهابي PID.

2. أخماج الأنسجة ذات الفاعلية الاستقلالية الناقصة بسبب ضعف التروية الوعائية. تتضمن الأمثلة: (a) أخماج القدم عند مريض سكري حيث أن الداء الوعائي يمكن أن يؤدي إلى أكسجة ضعيفة للنسج. (b) أخماج قرحات الضغط حيث أن اللاهوائيات الموجودة في الفلورا البرازية تصل إلى الأنسجة ذات التروية الدموية الضعيفة بسبب الضغط.

تؤدي عادة إمراضية الأخماج اللاهوائية. والملوثة بفلورا معقدة. إلى أخماج متعددة الأحياء الممرضة. وهكذا فإن ظهور أحد اللاهوائيات الاختيارية (قادرة على النمو الهوائي واللاهوائي) غالباً بشكل مشترك مع اللاهوائيات. تنتج بعض اللاهوائيات المعينة مثل *المطثيات* ذيفانات تسبب مرضاً جهازياً محدداً بشكل جيد مثل التسمم الغذائي. الكزاز، داء الوشقيات *Botulism*. يمكن أن تلعب الذيفانات الأخرى دوراً في أخماج النسيج الرخو (التاب الهلل الخلوي. التهاب اللفافات والنخر العضلي) والتي تنتج أحياناً عن أنواع *المطثيات*. تمتلك *العصوانيات الهشة* (والتي تشكل العامل الممرض الجرثومي الأكثر عدداً في الكولون البشري الطبيعي) محفظة عديدة السكاريد تثبط البلعمة وتثبط تشكل الخراجات. الدلائل التي تشير إلى خمج باللاهوائيات هي (1) رائحة كريهة (يمكن تشخيص ذات الرئة باللاهوائيات أحياناً بمجرد دخول الغرفة). (2) وجود الغاز والذي يمكن رؤيته شعاعياً أو بوجود فرقة عند الفحص (ومع ذلك ليست كل الأخماج المنتجة للغاز تكون لاهوائية). (3) وجود خليط من إيجابيات

أمراضاً معروفة لدى البشر، هي *المتدثرة التراخومية*. *المتدثرة الرئوية*، *المتدثرة البيغائية*. تسبب *المتدثرة التراخومية* التراخوم، وهو السبب الأكبر للعمى في البلاد النامية، إضافة إلى اضطرابات بولية تناسلية منتقلة بالجنس مثل التهاب الإحليل، التهاب الملتحقات والحببيوم اللمفي الإربي. تشكل *المتدثرة الرئوية* سبباً شائعاً لذات الرئة اللانموذجية، التهاب القصبات، التهاب الجيوب. يمكن *المتدثرة البيغائية*، والتي تشكل السبب لمرض خمجي شائع عند الطيور، أن تؤدي إلى مرض جهازى خطير مع تظاهرات رئوية واضحة في البشر. تغزو أمراض *المتدثرة* للتراسكليات والصادات الحيوية من زمرة الماكروليدات.

### الركتسيا *Ehrlichiae* و *Rickettsiae*

تعتبر الركتسيا أيضاً من المتعضيات الجرثومية الصغيرة، وهي كالمندثرة طفيليات داخل خلوية مجبرة. الركتسيا بشكل رئيسي هي عضويات ممرضة للحيوان وتحدث الأمراض عند البشر من خلال لدغة حشرة ناقلية مثل القراد، البرغوث، أو قمل، القارمة. تخمج معظم هذه المتعضيات بشكل خاص الخلايا البطانية الوعائية، وباستثناء الحمى Q وداء إريخ البشري، فإن الطفح المتسبب من التهاب الأوعية يعتبر من التظاهرات البارزة لهذه الأمراض الحموية المعقدة. تغزو هذه المتعضيات للتراسكليات الكلورام فينكول.

### المفطورات *Mycoplasmas*

إن المفطورات هي أصغر المتعضيات التي تعيش حرة، ويعكس الفيروسات، المتدثرة والركتسيا يمكن للمفطورات أن تنمو على وسط خال من الخلايا وأن تسبب المرض بدون اختراق الخلية. تملك هذه المفطورات غشاء مثل باقي الجراثيم ولكن بعكس بعض الجراثيم الأخرى فإنها لا تملك جداراً مثل باقي الجراثيم ولكن بعكس بعض الجراثيم الأخرى فإنها لا تملك أي تأثير على المفطورات. هناك 4 أنواع من المفطورات على الأقل تسبب المرض للإنسان. *المفطورات الرئوية* هي العامل المسبب لالتهاب الحنجرة وذات الرئة، بينما تعتبر المفطورات البشرية *hominis ureaplasma urealyticum* هي عوامل مسببة لمرض الجهاز البولي التناسلي. قد يسبب الأول أيضاً المرض المنتشرة وحمى الجروح، خصوصاً عند الأثوياء مضعفي المناعة، المفطورات حساسة لاريثرومايسين، التتراسكلين، أو كليهما.

### الملتويات *Spirochetes*

الملتويات هي متعضيات رفيعة متحركة حلزونية الشكل لا تشاهد بسهولة بالمجهر الضوئي ما لم تكون بالفضة أو تفحص عند إنارة ساحة عاتمة. لم يتمكن من زرع الكثير من هذه المتعضيات بعد في وسط صناعي أو في مزرعة خلوية. وتسبب أربع أنواع من الملتويات أمراضاً في البشر تتضمن أنواع *اللوليبات Treponema* العوامل الممرضة المسببة للسفلس، والأمراض اللازهرية المستوطنة الشبيهة بالسفلس مثل داء العليق والداء المبقع (بتنا) والبجل. تتميز هذه الأمراض المسببة باللوليبات بأنها مزمنة ولها فترة كمون طويلة في المضيف. ويكون البنسلين فعالاً ضد *اللوليبات*، وتكون أنواع *البريميات الرقيقة* العوامل المسببة لداء البريميات، وهو داء حموي حاد أو تحت حاد يؤدي أحياناً إلى التهاب سحايا عقيم، يرقان، (وفي بعض الحالات النادرة)

البنية السيلان البني. تسبب الموراكسيلا النزلية والتي تشكل جزءاً من الفلورا الفموية الطبيعية خمجاً للسبيل التنفسي السفلي.

### الجراثيم ايجابية الغرام

على الرغم من أن هذه المتعضيات (والتي تبدو أرجوانية بتلوين غرام) لا تملك ذيفاناً داخلياً، إلا أن الأخماج بالجراثيم ايجابية الغرام يمكنها أيضاً أن تحدث حمى ولا يمكن تمييزها سريرياً بشكل موثوق عن الأخماج المسببة بالجراثيم سلبية الغرام.

#### العصيات سلبية الغرام

تكون الأخماج الناجمة عن العصيات سلبية الغرام غير شائعة نسبياً خارج شروط معينة. يكون الخناق نادر، ولكن باقي الودتيات تسبب أخماجاً عند المرضى مضعفي المناعة وعلى الصمامات البديلة والمجازات. ولأن الودتيات تثير مستعمرات جلدية نظامية فإنها غالباً ما تلوث الزرع الدموي، لكن في الظروف الملائمة، يجب اعتبارها عوامل ممرضة كامنة. تشبه الليستريا وحيدة الخلية الودتيات لدى العزل الأولي، وتشكل هذه العوامل الممرضة المحمولة بالهواء سبباً متزايداً هاماً لالتهاب السحايا وتجرثم الدم عند المرضى مضعفي المناعة. تشكل العصيات الزرقاء cereus سبباً معروفاً للتسمم الغذائي. تحدث الأخماج الخطيرة بهذه العصيات والأنواع الأخرى للعصيات بين متعاطي المخدرات الوريدية. تمت مناقشة أخماج أنواع المطثيات سابقاً.

#### المكورات ايجابية الغرام

تعتبر العقنوديات المذهبة عاملاً ممرضاً شائعاً يمكن أن تخمخ أي جهاز أو عضو وتشكل سبباً شائعاً لتجرثم الدم وخمج الدم. تستمر المتعضية غالباً المنخر الأمامي خاصة عند السكريين المعالجين بالأنسولين ومرضى التحال الدموي ومتعاطي المخدرات وريدياً. يكون لهذه المجموعة قابلية أكبر للخمج بهذه المتعضية وبشكل العاملون في المشافي الذين لديهم مستعمرات للعنقوديات المذهبة سبباً لجائحات داء العقنوديات داخل المشافي.

تمتلك العقنوديات عادة عامل حماية ضد البلعمة وهو عبارة عن محفظة عديدة السكاريد، وهي تمتلك أيضاً الكاتالاز الذي يزيل مفعول بيروكسيد الهيدروجين (وسيط قاتل للجراثيم تفرزه العدلات). تميل العقنوديات لتشكيل الخراجات ويحدد الـ PII المنخفض ضمن جوف الخراج من فعالية خلايا المضيف الدفاعية. وتطور العقنوديات ذيفانات متعددة تتواسط التظاهرات الخاصة بالمرض. يعتبر ذيفان العقنوديات المعوي مسؤولاً عن التسمم الغذائي بالعنقوديات. أيضاً تتواسط ذيفانات العقنوديات متلازمة الجلد السمطي والتظاهرات متعددة الأجهزة لمتلازمة الصدمة السمية. تكون معظم العقنوديات منتجة للبنسلينات وتكون نسبة متزايدة منها مقاومة لنظائر البنسليناز المقاومة للبنسلين. رغم الإشارة لهذه الزمرة على أنها عقنوديات مذهبة مقاومة للميتسلين methicillin-resistant S aureus، إلا أنها مقاومة لجميع الـ Vamcomycin فعال ضد معظم السلالات. تكون بعض العقنوديات "متحملة" للصادات الفعالة ضد الجدار الخلوي مثل البنسلينات والفانكوميسين، ومثل هذه المتعضيات تثبط ولكن لا تموت بهذه الأدوية. الأهمية السريرية للتحمل ليست أكيدة.

وسلبات الغرام في نتحة قيجية ملونة بتلوين غرام وخاصة عند وجود نمو قليل أو عدم نمو في أطباق الزرع الهوائي. تكون الكثير من العوامل الممرضة اللاهوائية حساسة للبنسلين. والاستثناءات بعض سلالات العصوانيات الهشة (تكون حساسة عادة للميترونيدازول، كلينداميسين، أو أمبيسلين/سولباكتام) والمطثيات الصعبة التي تكون حساسة غالباً دوماً للميترونيدازول والفانكوميسين. وتكون سلالات الجراثيم المغزلية Fusibacterium أيضاً مقاومة نوعاً ما للبنسلين. كقاعدة عامة تكون الأخماج الناجمة عن متعضيات لاهوائية مصدرها من أفاكن تقع فوق الحجاب الحاجز أكثر حساسية للبنسلين (ولكن ليس دوماً) بينما تكون الأخماج تحت الحجاب الحاجز غالباً ناجمة عن متعضيات مقاومة للبنسلين وبشكل ملحوظ العصوانيات الهشة.

### الجراثيم سلبية الغرام

تحتوي الجدر الخلوية لهذه الجراثيم والتي تظهر بلون زهري في محضر ملون جيداً بتلوين غرام على عديد السكاريد الشحمي وهو محرض فعال للسيبتوكينات مثل العامل المنخر للورم TNF، وتكون مصحوبة مع حمى وصدمة خمجية، وتسبب هذه المتعضيات تشكيلة واسعة من الأمراض. تعتبر الجراثيم سلبية الغرام السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية. وتعتبر أنواع المستدميات عوامل ممرضة شائعة للسبيل التنفسي وتسبب التهاب الأذن الوسطى، التهاب جيوب، التهاب رغامى وقصبات، وذات رئة. تكون أخماج السبيل التنفسي السفلي لهذه المتعضيات شائعة بشكل خاص عند الأطفال. باستثناء أنواع المستدميات لا تشكل الجراثيم سلبية الغرام سبباً شائعاً لذات الرئة المكتسبة في المجتمع لكنها سبب شائع لذات الرئة المشفوية. باستثناء الخطر المميز للخمج بالزوائف عند متعاطي المخدرات وريدياً، فإن المتعضيات سلبية الغرام تشكل سبباً نادراً لالتهاب الشغاف على صمامات قلب طبيعية لكنها تصبح أكثر حدوثاً على الصمامات البديلة، تتضمن الزمرة الجرثومية الممرضة. Enterobacter, klebsiella, E.coli, serratia, shigella, وproteus. وجميعها عصيات كبيرة سلبية الغرام. باستثناء الوجود العرضي لفراغ واضح محيط ببعض الكبسيلا أحياناً (يمثل محفظة كبيرة) فإن هذه الجراثيم لا يمكن تمييزها عن بعضها بتلوين غرام ويمكن اعتبار الزمرة الجرثومية الممرضة المعوية معوية أو عوامل ممرضة للجهاز التناسلي. يمكن للسالمونيلا والتي هي سبب شائع نسبياً لالتهاب الأمعاء أن تخمخ أحياناً صفيحة عصيدية أو أم دم. تعتبر الشيغلا سبباً للزحار الجرثومي. تكون أنواع المتقلبات والتي تشطر البولة العوامل المترافقة مع حصيات قرن الوعل للجهاز الجامع البولي (الحويضة). وبشكل متزايد تشكل الجراثيم سلبية الغرام والتي تكون مقاومة غالباً للصادات المتعددة سبباً مهماً لأخماج المشافي.

تضم المكورات سلبية الغرام الممرضة عند الإنسان النابيسيريات وأنواع الموراكسيلا. لا يمكن تمييز المكورات الثنائية الكلوية الشكل (ذات شكل حبة الفاصولياء) عن بعضها بتلوين غرام. تشكل النابيسيريات السحائية سبباً مهماً لالتهاب السحايا، وتسبب النابيسيريا

الجسم البلعمي مع الجسم الحال أو عن طريق إفساد الجسم البلعمي. كل هذه الجراثيم تقريباً تنشط الاستجابات المناعية المتوسطة بالخلايا عند المضيف، وقد يكون ظهور المرض السريري متعلقاً بشكل كبير بتطبيق الاستجابة المناعية للمضيف. ينتج داء السل عن *المتفطرات السلية*. وقد تسبب المتفطرات الأخرى (المتفطرات غير السلية) أمراضاً تشبه السل. تسبب بعض المتفطرات سريعة النمو أخماجاً بعد الجراحة أو زرع البدائل. ويشكل معقد *المتفطرة الطيرية* (*M. avium*) سبباً هاماً للخمج المنتشر عند مرضى الإيدز. ويعتبر معقد المتفطرات الطيرية مقاوماً عادة للأدوية المستخدمة دوماً في معالجة السل. الجذام هو مرض تسببه المتفطرات يصيب الجلد والأعصاب المحيطية وينجم عن *المتفطرات الجذامية* غير القابلة للزرع.

### الفطور الشعية Actinomycetales

*النوكارديا Nocardia* والفطور الشعية *Actinomyces* هي جراثيم خيطية إيجابية الغرام بشكل ضعيف. *النوكارديا* مقاومة للحمض وهوائية بينما الفطور الشعية لاهوائية وليست مقاومة للحمض. تستعمر الفطور الشعية الفم والمعوي والمهبل وتسبب ذات عظم ونقي وجهية وخراجات، ذات رئتة وتقيح جنب وخراجات داخل البطن والحوض وتترافق الأخيرة غالباً مع استعمال الأجهزة داخل الرحمية المانعة للحمل (IUD) (اللولب). أكثر ما تسبب النوكارديا ذات رئتة وخراج دماغ، ويصاب تقريباً نصف المرضى المصابين بخمج النوكارديا بخلل أساسي في المناعة المتوسطة بالخلايا. إن الخمج بإحدى هاتين المتعضيتين يتطلب معالجة طويلة الأمد. تكون الفطور الشعية حساسة نسبياً للعديد من الصادات ويبقى البنسلين الخيار الأول في المعالجة. تعالج أخماج النوكارديا بجرعات عالية من السلفوناميدات.

### الفطور Fungi

تكون الفطور أكبر من الجراثيم. وتملك جدار خلوي قاسي يحتوي الكيتين بالإضافة إلى عديدات السكاريد بخلاف الجراثيم. تنمو الفطور وتتكاثر بالتبرعم عن طريق تطاول أشكال خيطية، و/أو تشكيل الأبواغ، وباستثناء *المبيضات* والأنواع المشابهة، فإنه نادراً ما تشاهد الفطور في المحضرات الملونة بالفرام لكنها تتلون بملون غوموري ميثينامين الفضة methenamine silver أو أبيض الكلوفور calcoflour white تكون الفطور مقاومة أيضاً لهيدروكسيد البوتاسيوم. ويمكن رؤيتها في العينات الرطبة للكشافة أو المفززات التي أضيف إليها عدة قطرات من محلول هيدروكسيد وبوتاسيوم 10%. تكون الفطور مقاومة للصادات الحيوية المستخدمة في معالجة الأخماج الجرثومية ويجب معالجتها بالأدوية الفعالة ضد جدارها الخلوي غير الاعتيادي. قد تتواجد معظم الفطور على شكل خميري (خلايا كروية إلى بيضوية يمكنها التكاثر بالتبرعم) وشكل فطر صغير، معشش من البنى الأنبوبية (الخيوط الفطرية) التي تنمو بالتفرع والامتداد.

أنواع *المبيضات candida* هي خمائر بيضوية غالباً ما تستعمر الفم، القناة الهضمية، والمهبل عند الأفراد الأصحاء، قد تسبب المرض عن طريق فرط نموها و/أو الاجتياح. يحدث التهاب الفم بالمبيضات (السلاق) غالباً في الأفراد الذين يتلقون معالجة بالصادات الحيوية أو الستيروئيدات القشرية أو الذين لديهم خلل في المناعة المتوسطة

تتميز باقي العنقوديات عن العنقوديات المذهبة بشكل أساسي بعدم قدرتها على إنتاج الـ Coagulase. بعض هذه الجراثيم الغير منتجة للـ Coagulase تسبب خمجاً للسبيل البولي (*العنقوديات الرمية*). تشكل *العنقوديات البشرية* الأخرى جزءاً من الفلورا الطبيعية للجلد، وسبباً هاماً بشكل متزايد لأخماج الأجسام الأجنبية مثل الصمامات البديلة للقلب والمجازات البطينية الأذينية والقشاطر داخل الوعائية. وكما في *التنديتات* فإن *العنقوديات البشرية* يمكن أن تكون مولثاً لزرع الدم، لكن وفي الظروف الملائمة يجب اعتبارها عاملاً ممرضاً كامناً. تكون *العنقوديات الرمية* حساسة لمختلف الصادات الحيوية المستخدمة في معالجة أخماج السبيل البولي. وبينما تكون *العنقوديات البشرية* مقاومة عادة لكل الـ  $\beta$  لاكتامات لكنها تبقى حساسة للفانكوميسين.

تصنف المكورات العنقودية في مجموعة حسب وجود محفظة سكرية محددة مصلياً (تصنيف لانسفلد). تسبب العنقديات، زمرة A أخماجاً جلدية والتهاب حنجرة تترافق هذه المتعضيات أيضاً مع الاضطرابات المناعية الوسيطة بعد الخمج بالعنقديات. التهاب الكلوي الكبيري والحمى الرئوية الحادة. تضم العنقديات D: المكورات المعوية وهي فريدة بين العنقديات في مقاومتها المنتظمة للبنسلين. وقد ظهرت حديثاً سلالات من المكورات المعوية المقاومة للفانكوميسين، إن الأخماج بهذه الجراثيم المقاومة للأدوية المتعددة لم تستجب جيداً للمعالجة المتاحة. ويشكل انتشار هذه المتعضيات داخل المشاي مشكلة متزايدة في العديد من المشاي في أمريكا الشمالية.

تصنف العنقديات بشكل آخر تبعاً لنمط انحلال الدم على الأغار الدموي. a لانحلال غير التام (ينتج لون أخضر على الأغار)،  $\beta$  للانحلال التام.  $\delta$  للسلالات غير الحالة للدم.  $\alpha$  السبب الأشيع لذات الرئة الجرثومية وسبباً هاماً لالتهاب السحايا والتهاب الأذن الوسطى. تشكل المقاومة للبنسلين في المكورات الرئوية المعزولة مشكلة متزايدة مهمة. بينما في معظم حالات ذات الرئة بالمكورات الرئوية لا تزال تعالج بنجاح بجرعات عالية جداً من البنسلين. يجب استعمال مضادات الجراثيم الأخرى من أجل التهاب السحايا بالمكورات الرئوية (انظر الفصل 96). تبقى *العنقديات الرئوية* المقاومة للبنسلين حساسة عموماً للفانكوميسين. هناك مجموعة مغايرة من العنقديات يشار إليها بشكل خاطئ على أنها *عنقديات مخضرة viridans* (قد تبدي هذه المتعضيات انحلال دم نمط  $\alpha$  أو  $\gamma$ ) تتضمن أنواع متعددة من العنقديات هي فلورا معوية أو فموية شائعة وهي عامل هام لالتهاب الشغاف الجرثومي، الخراجات، والأخماج السنية.

### المتفطرات Myrobacteria

المتفطرات هي مجموعة من المتعضيات عصوية الشكل تتلون بشكل ضعيف بتلوين غرام. هذه المتعضيات غنية بالمحتوى الليبيدي وتتميز في العينات النسيجية بقدرتها على الاحتفاظ بالصبغ بعد الفسل بالكحول الحمضي (مقاومة للحمض). هذه الجراثيم بطيئة النمو عادة. (يحتاج بعضها أكثر من 6 أسابيع حتى يظهر النمو على وسط صلب). وهي هوائية مجبرة. تسبب هذه الجراثيم عادة مرضاً مزمناً وتستمر بالبقاء حية لمدة سنوات كطفيليات داخل خلوية ضمن البالعات وحيدة الخلية. ينجو بعضها من آليات القتل داخل الخلوية عن طريق إعاقه التحام

المرضى المصابين بخلل في المناعة المتواسطة بالخلايا يكونون معرضين لخطورة التهاب السحايا بالمستغفيات، إلا أن بعض المرضى المصابين بهذه المتلازمة لا يكون لديهم عوز مناعي واضح. وتكون المعالجة بالأمفوتريسين B بالمشاركة مع الفلورسيتوزين. يعتبر الفلوكونازول الفموي طويل الأمد فعالاً في الوقاية من النكس عند الأشخاص المصابين بالإيدز (الفصل 107).

تعتبر *الفطور البرعمية الجلدية* خمائر أيضاً وتستوطن في أحواض نهر المسيسيبي وأوهايو. يتلو الخمج الرئوي المحدد لذاته في بعض الحالات النادرة مرض منتشر والداء الجلدي هو الأكثر شيوعاً، لكن يمكن أن يصاب السبيل البولي التناسلي والعظام أيضاً. يستعمل الأمفوتريسين B لمعالجة الداء الجهازى.

*الرشاشيات Aspergillus* هي فطور تسبب أمراضاً متعددة مختلفة عند البشر. وداء *الرشاشيات* القصبى الرئوي الحاد هو فرط حساسية متواسطة بالفلوبولين المناعي IgE تجاه *الرشاشيات* المستعمرة للسبيل التنفسي. تسبب هذه الحالة وزيزاً وارتشاحات رئوية منتشرة في المرضى المصابين بالربو. قد تستعمل *الرشاشيات* أحياناً جوفاً رئوياً موجوداً مسبقاً وتؤدي إلى فطروم أو كرة فطرية. النفث الدموي هو المضاعفة الأكثر أهمية لمثل هذا الخمج.

نادراً ما يكون داء *الرشاشيات* الغازي مزمنياً عند الأثوياء المشبطين، لكن غالباً هو سبب لذات الرئة الحادة المهددة للحياة عند المصابين بقلّة العدلات أو عند متلقي أعضاء مزروعة. الأمفوتريسين B هو الدواء الرئيسي في معالجة داء *الرشاشيات* الغازي إن الفطور المقترنة (الفضية) هي فطور خيطية شريطية الشكل تسبب المرض عند مرضى السكري غير المسيطر عليه أو مرضى الخباثات الدموية أو عند متلقي الأعضاء المزروعة. والتظاهرة الأكثر شيوعاً هي الداء الغازي للحنك والجيوب الأنفية والذي قد يمتد لداخل القحف، لكن قد تحدث ذات رئة. تعالج هذه الأخماج عموماً بالاستئصال الجراحي مع الأمفوتريسين B.

اعتقد مرة أن *المتكيسة الرئوية الكارينية Pneumocystis carinii* هي من الأوالي لكن التحليل الوراثي صنف *المتكيسة الرئوية الكارينية* على أنها من الفطور. تسبب هذه المتعضية ذات رئة مهددة للحياة

بالخلايا. يمكن أن يحدث التهاب الفرج والمهبل الناجم عن *المبيضات* في تلك المجموعات لكنه يرى أيضاً بين النساء المصابات بالداء السكري أو بدون أية عوامل مؤهبة واضحة. يمكن *للمبيضات* أيضاً أن تستعمر وتخمج السبيل البولي خصوصاً في حال وجود قثطرة بولية مديدة.

قد تتمكن أنواع *المبيضات* أن تدخل بالصدفة مجرى الدم وتسبب خمج دموي. ويحدث هذا غالباً عند المجموعات التي يكون لديها قلة عدلات بعد العلاج الكيماوي. حيث يكون طريق الدخول هو السبيل الهضمي، أو عند الأشخاص الذين يتلقون تغذية داخل وريدية حيث تكون القثطرة لديهم هي مصدر الخمج. يمكن معالجة داء *المبيضات* المخاطي بأدوية الإيميدازول الموضعية (كلوتريمازول) أو الجهازية (فلوكونازول)، أما داء *المبيضات* الجهازى فإنه يعالج عادة بالإيميدازول أو الأمفوتريسين B حقناً.

تعتبر *النوسجات المغمدة Histoplasma capsulatum* فطراً مستوطناً في وديان نهر المسيسيبي وOhio وتسبب متلازمة حموية خفيفة عند معظم الأفراد. وذات رئة محددة لذاتها عند بعضهم. أحياناً ينشأ عند المرضى داء منتشر كامن قاتل. وقد يحدث عند بعض الأفراد المصابين بأمراض رئوية مزمنة، ذات رئة مزمنة بسبب هذه الخميرة. المرضى الذين لديهم ضعف في الجهاز المناعي خصوصاً مرضى الإيدز قد يطورون داء منتشر مميت (الفصل 107). يعالج الداء المتقدم الجهازى بالأمفوتريسين B أو الايتراكونازول حقناً.

تعتبر *الفطور الكروانية الماثلة Coccidiosis Immitis* مستوطنة في الولايات المتحدة الجنوبية الغربية وتسبب كما في *النوسجات* المغمدة، خمجاً تنفسياً محدداً لذاته أو ذات رئة في معظم الأفراد المضعفين، ويكون الأشخاص المشبطين مناعياً معرضين لخطورة عالية لانتشار جهازى قاتل. يستعمل الفلوكونازول أو الأمفوتريسين B في معالجة الداء المتقدم أو خارج الرئوي.

فطور *المستخفية الحديثة Cryptococcus neoformans* هي خمائر ذات محفظة عديدة السكايد ضخمة. وهي تسبب ذات رئة محددة لذاتها أو مزمنة، ولكن التظاهرة السريرية الأكثر شيوعاً للخمج بهذه الفطور هي التهاب السحايا المزمن. وعلى الرغم من أن

الجدول 90-1 بعض أمراض الأوالي عند البشر

| الأوالي  | المرض السريري  | الانتقال               | التشخيص                                |
|--|--|------------------------|--|
| <i>المتصورات Babesia microti</i>                             | ملاريا، حمى، انحلال دم   | الناموسور. نقل الدم    | لطاخة دم محيطية                        |
| <i>المشعرات المهبيلة المقوسات القندية*</i>                   | حمى، انحلال دم، التهاب مهبل                                      | القراد/نقل الدم        | لطاخة دم محيطية                        |
|  | حمى - ضخامة عقد لمفية، التهاب دماغ خراج دماغ عند المشبطين مناعاً | الاتصال جنس            | لطاخة مهبيلة                           |
|  |  | اللحم النيئ/براز القطة | العرض المصلي، خزعة النسيج              |
| <i>المتحول الحال للنسج الجيارديا لامبليا الميوغاث الخفية</i> | التهاب كولون، خراج كبدي  | برازي - فموي           | لطاخة براز، فحص مصلي                   |
|  | إسهال، سوء امتصاص  | برازي - فموي           | لطاخة براز، رشافة الأمعاء الدقيقة      |
| <i>متماثلة الأبواغ الجبرسية البوفياء*</i>                    | إسهال، سوء امتصاص  | برازي - فموي؟          | طفو سكر، براز يلوث بمقاوم الحمض، خزعة  |
|  | إسهال، سوء امتصاص، انتشار  | برازي - فموي؟          | لطاخة رطبة أو تلوين مقاوم للفحص للبراز |
|  |  | برازي - فموي؟          | خزعة الأمعاء الدقيقة                   |
|  |  |                        | المجهر الإلكتروني                      |

\*عوامل ممرضة انتهازية هامة عند المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب (انظر الفصل 107)

معوي). والديدان الأسطوانية (التهاب معدة وأمعاء، انتشار لدى مضغفي المناعة). من المهم تحديد خطورة أمراض الديدان الأخرى عند المسافرين العائدين من مناطق مستوطنة (انظر الفصل 109).

عند المرضى المصابين بخلل في المناعة المتوسطة بالخلايا، وهي العامل المرض الانتهازي الأكثر شيوعاً عند مرضى الإيدز (انظر الفصل 107).

### الأوالي Protozoans

إن الأوالي الممرضة الموضوعة في الجدول 1-90 كلها عوامل ممرضة هامة في الولايات المتحدة. وتشخص الأخماج الناجمة عن هذه المنغضيات كما يظهر في الجدول 1-90. وستناقش بشكل أوسع في الفقرة الخاصة بها.

### الديدان Helminths

تكون الأمراض الناتجة عن الديدان من الأمراض الأكثر انتشاراً في البلاد النامية، لكنها أسباب غير شائعة للمرض في أمريكا الشمالية. وبمكس العوامل الممرضة التي نوقشت مسبقاً فإن الديدان هي طفيليات عديدة الخلايا. وتضم أمراض الديدان الموجودة في أمريكا المتحدة الاسكاريس (سوء هضم، انسداد) الديدان الشصية (فقر دم

### التشيرة التمهيدية للمقبل

يجب على الأطباء توقع هوية العامل الممرض المسبب للمرض

- الميكروبات المنتشرة لم يعرف سابقاً كعامل امراض
- اكتشاف العوامل الممرضة المنتشرة لم تحدد مسبقاً.
- تدفق العوامل الممرضة محتجمات حديدة منتشرة في أي مكان



## دفاعات المضيف ضد النجم

أجل البقاء مع الأحياء الدقيقة التي لها قدرة كبيرة على التكيف المورثي السريع من أجل هذا التحدي. يعتمد عدد الطفرات في السلسلة الجرثومية مع الوقت على زمن التوالد، نتيجة كل توالد، ومعدل الخطأ المكتسب في سلسلة البوليميراز RNA أو DNA من أجل التكرار الجينومي genomic replication في كل من هذه المؤشرات، الأحياء الدقيقة لها ميزة تكيف واضحة. كمثال، يجب على البشر أن يبقوا 10 سنوات على الأقل أو أكثر قبل أن يصبحوا قادرين على إعادة الإنتاج reproduction ثم يمكن أن يولدوا عدد قليل من الذرية offspring قبل الموت. بالمقابل، تستطيع الجراثيم النمو عفويًا، مع أزمان توالد تقاس بالدقائق إلى ساعات، وترمز الفيروسات لآلاف من السنل progeny مع حلقات تضاعف يمكن أن تكون كامنة خلال ساعات إلى أيام. تملك سلاسل البوليميراز DNA البشرية معدل خطأ 1 زوج قاعدي كل  $10^{12}$  في كل انقسام خلوي تقريبًا، تملك سلاسل البوليميراز DNA الجرثومية معدل خطأ 1 زوج قاعدي كل  $10^8$ ، والانتساخ العكسي لفيروس عوز المناعة البشري نمط 1 (HIV-1) يملك معدل خطأ تقريبًا 1 زوج قاعدي كل  $10^3$  إلى  $10^4$ . في كل تضاعف، هذه الطفرات هي عشوائية ممتدة كثيرة، ولها أثر كبير في انخفاض الوظيفة أو عدم التوافق مع الحياة. لأنه نحن البشر نعلن البقاء بكل من ذريتنا. سلسلة البوليميراز المطابقة للأصل مهمة لنوعنا. بالمقابل، تحضر الأحياء الدقيقة لتوليد عضويات ناقصة عديدة مع طفرات باطلة غالبًا لتأكيد نشوء الطفرات النادرة المانحة لميزة البقاء، يعكس النشوء السريع للمقاومة لمضادات الأحياء الدقيقة قدرة المرونة المورثية لها. على أي حال، لكي نضمن أن البشر والنوع الآخر الأكثر تعقيداً مع تطور في السلسلة الجرثومية غير نظامي وبطيء، يستطيع أن يتنافس مع وتستجيب للتحديات الخمجية الحادثة بالتضاعف الأكثر سرعة والأحياء الدقيقة المتطورة، يجب أن تكون هناك آلية تسمح باستجابات مرنة وسريعة للأحياء الدقيقة المتطورة بسرعة. والذي تطور منذ نشوء الجهاز المناعي الدفاعي القابل للتكيف لدى jawed fish والذي يسمح "بتطور" سريع لدفاع الثوي ضد العوامل الخامجة بدون الحاجة إلى إعادة نتاج أو طفرة السلسلة الجرثومية. نحصل على حالة للمفاويات B، الطفرة الجسدية) للمورثات المشفرة لمستقبلات للمفاوية B و T والقدرة على تمديد النسائل لهذه الخلايا النوعية للأحياء الدقيقة. القائمة للتعرف المناعي المكيف.

### دفاعات الثوي ضد آليات الأمراض الجرثومية: الكفاح من أجل البقاء

الكفاح من أجل البقاء كما تقترح خبرتنا وكما تشير السجلات المستحثة. فإن الحياة هي استمرار الكفاح من أجل البقاء. تصطدم آليات الأمراض والغزو لأحياء الدقيقة بآليات دفاع المضيف المناعية والمتأصلة المتعددة والمتعاونة مع بعضها في بعض الحالات. "ينتصر" العامل الممرض بتعطيم المضيف وفي أحيان أخرى تسيطر مناعة المضيف بالقضاء على الطفيلي نهائياً. غالباً ما يحدث هجوم يتميز بالخمج الكامن أو الاستعمار بدون أمراضية حقيقية للثوي. وتكون العلاقة عرضية بالفعل في بعض الأحيان. مع مشاركة كل من الثوي والعامل الممرض. في حالات كمون أو استعمار العوامل الممرضة، تملك هذه الأحياء الدقيقة القدرة على التفعيل وإحداث المرض إذا أصبحت دفاعات الثوي ضعيفة. إن الكثير من فهمنا لدفاعات الثوي وعلاقتها بالأمراضية الجرثومية اشتقت من معرفة طيف الأخماج الحاصلة لدى الأشخاص الذين لديهم ضعف نوعي في دفاعات الثوي. يميل مثل هؤلاء الأشخاص الذين لديهم أعواز في العدلات أو عيوب في وظيفة العدلات لاكتساب أخماج فطرية وجرثومية، وأولئك الذين لديهم عيوب ضدية هم على خطورة للأخماج الحادثة بالجراثيم المحفوظة بشكل خاص. أما الأشخاص الذين لديهم ضعف في المناعة المتوسطة بالخلايا فهم على خطورة للخمج بالعوامل الممرضة التي تتضاعف ضمن خلايا الثوي بشكل خاص. تمكس أهمية تلك الرؤيات، في الأيام المبكرة لمتلازمة عوز المناعة المكتسب (AIDS) الوبائي، يميز الأطباء الماهرون مباشرة أنواع الأخماج المشاهدة لدى المرضى المصابين بالإيدز أولاً والمتورطة في ضعف المناعة المتوسطة بالخلايا، تسرع هذه الرؤية البحث عن أمراضية وآلية الإيدز.

### الفائدة التطورية للعضويات القابلة للتكيف

إن أساس فهمنا للتطور هو فكرة أن العضويات الأكثر قدرة على التكيف مع الكروب المحيطية هي الأكثر احتمالاً لأن تبقى، لأن تتوالد، ولأن تتطفل، مثل هذه الطفرات العشوائية في السلسلة الجرثومية التي تمنح ميزة البقاء تمر عبر الأجيال الناجحة والمتكيفة. من المذهل أنه تستطيع عضويات معقدة كما في البشر أن تتنافس من

## أصناف - دفاعات الثدي والمخاطر من أجل الخمج

كونفرتاز، التي تحفز تحلل البروتين لا C3. وبالتالي فإن المانوز الرابط لليكتين mannose-binding lectin، يستطيع أن يرتبط إلى بقايا سكر المن السطحية على الفيروسات والعوامل المرضية الأخرى وتستطيع أيضاً تفعيل C3 كونفرتاز. ترتبط المتممة مع الجراثيم وتسهل ارتباطها مع مستقبلات C3b على البالعات. وبذلك تتكون الجملة الطاهية العطوية بالحرارة heat-labile opsonic system (الطهي المتواسط بالضد. بالمقابل. ثابت بالحرارة). ترتبط C3b أو C3b الموجودة على سطح الجراثيم إلى مستقبلات المتممة (CR1، CR3، CR4) الموجودة على العدلات والبالعات الكبيرة وتحرض البلعمة. يعتبر C5a جاذباً كيميائياً للعدلات الكبيرة وهو ينشط فعالية الاندفاع المؤكسد oxidative burst كما يعتبر C5a و C5a أيضاً منبهين لتحرير الهيستامين من الخلايا البدينة وبالتالي تحريض الالتهاب. وأخيراً، يسرع C3b إزالة المعقدات المناعية بواسطة ربطها مع CR1 على سطح الكريات الحمر. يتقارب كل السبيل التقليدي والبديل حيث يتم تشكيل المعقد المهاجم للفشاء membrane attack complex ويضم من C5 إلى C9. يحدث هذا المعقد ثقباً في غشاء الكائن الحي الدقيق ويعرضها للانحلال التناضحي. إن نظام المتممة بالتالي قادر على طهي الجراثيم. وتحطيمها بشكل مباشر. ويستطيع أيضاً حث الالتهاب من خلال تحرير أجزاء فعالة جاذبة كيميائياً. الأشخاص الذين لديهم عوز في المتممة. خصوصاً في المكونات النهائية، هم على خطورة بشكل خاص على الخمج المتكرر بالجراثيم المحفوظة سلبية الغرام. خاصة نوع الناييريا Neisseria

### الأضداد

الأضداد هي عديدات ببتيد كبيرة تنتجها للفاويات B والخلايا المصورية التي هي نتاج مكونات الاستجابة المناعية المتكيفة (الجدول 91-1). تميز جزيئات الضد العناصر التركيبية للسطوح الجرثومية. وعندما تحيط بها، فإنها تحصر قدرة التركيب الجرثومي على التفاعل وجمع الخلية (تعديل). ويمكن تسهيل هضم الجرثوم بالبلعمة (الطهي). أو يمكن أن ترتبط وتعمل المتممة (مدروس سابقاً)، وبالنتيجة قتل جراثيم معينة. أخيراً، تستطيع الأضداد تمييز الجراثيم أو المستضدات الغريبة المعبر عنها على سطح الخلية وتسهيل تدمير هذه الخلية بخلايا الثوي الدفاعية بالاشتراك مع القدرة الحالة للخلايا (السمية الخلوية المعتمدة على الضد [ADCC]). الأصناف الخمسة للأضداد ملخصة في الجدول 91-1 ويمثل الغلوبولين المناعي M الاستجابة المناعية الأبعد وغالباً ما تسيطر في استجاباتها لعديدات السكر. IgG هو الغلوبولين المناعي الأكثر سيطرة في الدم. IgA يوجد في الدم وعلى السطوح المخاطية، وهو مفتاح الحماية المناعية للمخاطية. يمكن أن يخدم IgM و IgD كمستضدات مستضدية للفاويات B، ويلعب IgE دور هام في الأرجية بحث تفعيل الخلايا البدينة. وهو هام أيضاً في توسط الاستجابات للاحتشار الطفيلي. وكباقي مكونات الاستجابة المناعية المتكيفة. تمتاز الأضداد بتنوع كبير في ميادين التعرف. وتسمح بنتيجة هذا التنوع بحصار الهدف "الطاقة" وتوليد الذاكرة المناعية تزود الأضداد الحماية ضد الجراثيم بشكل أساسي عندما تتواجد المتعضيات في

مع تطور النوع، تطورت آليات عديدة لمنع العضويات الكبيرة من الخمج أو التطفل إلى الآخر. صنفت هذه الآليات إلى آليات تشريحية، خلطية، أو خلوية. بالانسجام مع هذا التخطيط فإن الدفاعات التشريحية هي أولية ومتأصلة أو غير متكيفة، بينما المكونات الخلوية والخلطية لدفاعات الثوي يمكن أن تكون دفاعات متأصلة أو استجابات مناعية متكيفة، توجد الدفاعات المتأصلة في العديد من العضويات البدائية، وتشمل استجابة سريعة (البدئية غالباً). للغزو بالأحياء الدقيقة، بينما الاستجابات المتكيفة يمكن أن تكون أكثر تأخراً في بدنها، ولكن في النهاية تكون أكثر نوعية في توجيهها ويمكن أن تعطي (الذاكرة) لتقدم الحماية ضد رجوع الخمج، من المهم التمييز بين هذين النوعين من دفاعات الثوي، كلا الآليات المناعية المتأصلة والمتكيفة متداخلة بحيث تقدم في كثير من الحالات حماية واضحة ضد الخمج.

### الدفاعات التشريحية

تحمي الدفاعات التشريحية بشكل مباشر من الخمج والاستعمار بالأحياء الدقيقة. تتوضع هذه الدفاعات بشكل رئيسي في مواضع التماس مع البيئة مباشرة فالجلد والسطوح المخاطية غنية بالدفاعات الممتدة من اتصال الظهارة المحكم بشدة لمقاومة الاختراق بالأحياء الدقيقة، إلى وجود منعكسات التهوع gag والسعال لطرد المفزرات المستنشقة، ووجود عوامل كيميائية مثل الحموض ذات الخصائص المضادة للأحياء الدقيقة. السماح لاستعمار هذه السطوح بالميكروبات منخفضة الإمراضية يمنع الاستعمار والخمج بالعضويات كبيرة الفوعة. في بعض الحالات السريية، يمكن أن يزيد التداخل مع الآليات الدفاعية التشريحية خطورة الخمج. فالحروق المترافقة مع ترمية الحاجز الظهاري. الأمراض أو الانسمامات التي تثبط منعكسات التهوع والسعال، المعالجة بالعوامل التي تخفض PII المعدي، والمعالجة بالصادات التي تعكر الفلورا المخاطية المطاعمة تزيد من مخاطر الخمج الميكروبي.

### الدفاعات الخلطية ضد الخمج

#### نظام المتممة

تلعب الدفاعات الخلطية المتضمنة المركبات المنحلة الموجودة في البلازما الدموية والسوائل خارج الخلوية الأخرى أيضاً أدواراً مهمة في الدفاع ضد الميكروبات. الأكثر أهمية من هذا الدفاع الخلطي هو نظام المتممة. تتجم فعالية المتممة عن التداخل المتتالي لعدد كبير من البروتينات المتفاعلة على سطح الخلية والبلازما. يتفعل السبيل التقليدي للمتممة بواسطة الأهداف المغطاة بالأضداد أو معقدات ضد . مستضد . يرتبط مستقبل FC للجزيئات الضدية المقفلة . المستضدية وبفعل CI يتفعل السبيل البديل للمتممة في حال غياب الضد بمكونات السطح الجرثومي، المتضمنة عديدات السكر، ويولد C3

الجدول 91-1. خصائص الغلوبولينات المناعية الإنسانية

| IgG                | IgA       | IgM               | IgD     | IgE       | خط السلسلة II                 |
|--------------------|-----------|-------------------|---------|-----------|-------------------------------|
| γ                  | α         | μ                 | δ       | ε         |                               |
| 150,000            | 170,000   | 900,000           | 180,000 | 1,000,000 | الوزن الجزيئي (تقريبي)        |
| —                  | 0         | 0                 | 0       | 0         | تثبيت المتممة (التقليدي)      |
| —                  | —         | —                 | 0       | 0         | فعالية الطهو (الديزل)         |
| 0                  | 0         | 0                 | 0       | 0         | الفعالية الراحنة              |
| 1500               | 350-150   | 150-100           | 2       | 0         | التركيز المصلي (مقريبي مغ/دل) |
| 23                 | 0         | 0                 | 3       | 0         | نصف العمر المصلي (يوم)        |
| استجابة الاستجابة  | استجابة   | الاستجابة الأولية | 3       | 0         | الوظائف الرئيسية              |
| الطهي              | الافرازية | تثبيت المتممة     | 0       | 0         |                               |
| الساعة غير المتبعة |           |                   |         |           |                               |

المستضد الببتيدي المقدم بمستضدات الكريات البيض الإنساني الموجود على سطح خلايا الثوي (HLAs). تفشل الخلايا التائية ذات الإلفة الناقصة أو ذات الإلفة الشديدة جداً لـ HLAs الثوي أن تبقى بالتطور التيموسي، وبالتالي تحفظ الخلايا التائية الباقية بالنضج التيموس بتنوع حتى يتم اصطفاء TCRs القادرة على التعرف على نظام واسع من الببتيدات عندما تقدم بجزيئات HLA على سطح الخلية. يميز TCR الخلايا التائية CD4+ الببتيدات المهضومة المقدمة بجزيئات HLA الصف II. بينما تربط جزيئات III.2 الصف I الببتيدات المركبة ضمن الخلية بواسطة عوامل ممرضة غازية حتى يتم تمييزها عبر TCR الخلايا التائية CD8+. ولذلك، وبعد انشغال TCR. تحطم الخلايا التائية CD8+ الخلايا المخمجة المعبرة عن الببتيدات الغريبة، بينما تتفعل الخلايا التائية CD4+ بشكل كبير وتظهر سيتوكينات الخلايا التائية المساعدة التي تحفز وظيفة الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا CD8+ T. الخلايا القاتلة بطبيعتها (NK)، البالعات الكبيرة، واللمفاويات البائية. تحطم الخلايا الهدف بالخلايا التائية CD8+ الحالة للخلايا يمكن أن يتواسطه التفاعل الرابط للمستقبل receptor- ligand interaction، وبذلك ارتباط المستقبلات على الخلية الهدف (مثل fas) بربطة على الخلايا الفعالة ينجم عنه تفعيل الموت الخلوي المبرمج (apoptosis) للهدف. ربما الأكثر أهمية أن الخلايا الحالة للخلايا غنية بالبيريفورين perforin الذي يشبه المكونات الانتهازية للمتممة، ينجم عنه ثقب في غشاء الخلية الهدف، والأنظمة التي تكسب الدخول إلى الخلايا الهدف عبر هذه الثقوب وتحريض الموت الخلوي المبرمج للهدف. لذلك، فإن الضعف في عدد الخلايا T أو وظيفتها يزيد وبشكل خاص من خطورة الخمج بعوامل ممرضة تتضاعف ضمن خلايا الثوي. بسبب الدور المركز في التوسط بالمساعدة المناعية، فإن انخفاض تعداد أو وظيفة الخلايا CD4+ T تنقص أيضاً العديد من الظواهر الأخرى لدفاعات الثوي. مثل الاستجابات الضدية.

الفراغ خارج الخلوي. حالم يدخل الجرثوم إلى داخل الخلية، فإنه يصبح محجوب عن الدفاعات المتواسطة بالأضداد. الأشخاص الذين لديهم عيوب في تشكل الأضداد هم على خطورة كبيرة للخمج بالجراثيم المحفوظة مثل المكورات الرئوية.

## الدفاعات الخلوية ضد الخمج

### الخلايا البالعة

تُجذب الخلايا البالعة - العدلات والبالعات الكبيرة بسرعة إلى مواقع الفزو الجرثومي بتسويق من السيتوكينات الجاذبة كيميائياً تدعى الكينات الكيميائية chemokines وهي قادرة على هضم (البلمعة) الجراثيم مباشرة، والشكل الأكثر فعالية، عندما تطهي الجرثوم (يُغلف بالصد أو المتممة)، بواسطة الاتصال بمستقبلات نوعية على سطح الخلية البالعة. وحالما يهضم، يُقتل الجرثوم بنظام من الأنزيمات والأنظمة المضادة للجراثيم الأخرى. هذه الخلايا هي وسائط فعالة في الدفاع ضد العديد من الجراثيم والفطور. انخفاض تعداد أو وظيفة العدلات يزيد من خطورة الخمج الفطري والجرثومي. تخدم البالعات الكبيرة أيضاً "كخلايا مقدمة للمستضد محترقة" (انظر في الأسفل) وتستطيع تفعيل الدفاعات المناعية المتواسطة بالخلايا بتقديم الببتيدات الجرثومية المهضومة للخلايا T.

### اللمفاويات التائية T

اللمفاويات التائية هي خلايا مساعدة وفعالة حاسمة في الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا المتكيفة التي تتشكل عبر عملية معقدة من الاصطفاء في غدة التيموس. في التيموس، يعاد ترتيب المورثات المشفرة لمستقبل المستضد للخلايا التائية، وبالتالي ينشأ تنوع كبير من تراكيب (TCR) لمستقبل الخلية التائية. وتميز الخلايا التائية

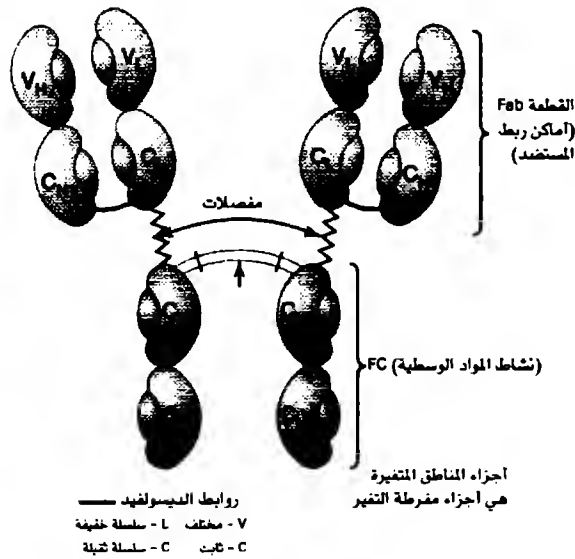
## الخلايا القاتلة بطبيعتها

عند الثوي، وبالنسبة لإضعاف سريع للتضاعف الفيروسي. يفعل الانترفيرون  $\gamma$  أيضاً الفعالية الحالة للخلايا التي تتمتع بها الخلايا T وخلايا NK ويفعل الوحيدات.

## كيف يكون التنوع الكبير في التعرف المناعي ممكناً

بسبب وجود تنوع كبير في ترتيب وتسلسل العوامل المرضية الجرثومية، يجب على دفاعات الثوي أن تملك المقدرة على توليد والحفاظ على التنوع repertoire المتنوع في الدفاع ضد العوامل المرضية الغازية القوية. تتفعل أسلحة الاستجابة المناعية المتكيفة المتضمنة المناعة الخلطية (البائية) والمناعة الخلوية (التائية) بالتفاعل النوعي للمستضد الغريب مع المستقبلات الخلوية، في حالة الخلايا B، يكون المستقبل هو جزئية (الضد) Ig السطحية التي تتعرف على ثلاثة تراكيب قياسية، في حالة الخلايا التائية T، يتعرف المستقبل على الببتيدات الغريبة القصيرة المؤلفة من 8 إلى 20 حمض أميني طولاً والتي ترتبط إلى جزئيات HLA للثوي. إن المرونة في إعادة ترتيب مستقبلات الخلايا B والخلايا T تسمح للجهاز المناعي المتكيف أن يستجيب لعدد كبير من التراكيب المستضدية. ويبدو أن الخلايا B والخلايا T تستعمل آليات مشابهة في إظهار هذا التنوع المطلوب لمثل هذا الطيف الواسع من الاستجابات المستضدية النوعية.

يمكن تمييز خمسة أنواع من الأضداد (الأنماط سوية isotypes) الجدول (91-1)، يتكون الضد IgG من سلسلتين خفيفتين (كابا أو لامبدا) وسلسلتين ثقيلتين.



الشكل 91-1. صورة للبنية الكلية للغلوبولين المناعي G (IgG) والذي يشكل النموذج البنيوي الأساسي لكل الغلوبولينات المناعية (راجع النص) وقد رسم لإيضاح المناطق الفعالة المختلفة وتأكيد الخصائص الكروية المسيطرة لجزيء الغلوبولين المناعي.

NK هي خلايا لمفاوية كثيرة حبيبية. تشبه الخلايا التائية CD8<sup>+</sup>، لها وظيفة حالة للخلايا. تستطيع هذه الخلايا قتل الخلايا الورمية أو الخلايا الطبيعية المخموجة بالفيروسات. هذه الخلايا أكثر فعالية ضد الخلايا الهدف التي تعبر عن جزئيات HLA الصف I بشكل قليل، والتي إن وجدت فإنها تفعل الجزئيات المثبطة على سطح خلية الـ NK. بسبب أن معظم الفيروسات تنقص من ظهور HLA الصف I عند الثوي لتتجو من التعرف للمفاوي التائي الحال للخلايا، حيث اعتقد أن خلايا NK يمكن أن تخدم في تحديد وصل الخلايا المقاومة للحل الخلوي المتواسط بالخلايا التائية النوعي للمستضد. كما أنها فعالة في دفاع الثوي المتأصل أو غير المتكيف، وجد أنها مهمة أيضاً في الاستجابات الباكورة للأخماج الفيروسية وفي الدفاع ضد الخباثة، تملك خلايا NK أيضاً مستقبلات لا IgG، حيث أنه عندما ترتبط خلايا NK بالخلية الهدف، فهي تستطيع تفعيل حل الخلية الهدف (ADCC). وبشكل نادر، فإن الأشخاص الذين لديهم نقص في عدد خلايا NK، وجد لديهم بالتجربة أخماج بفيروس الحلا شديدة ومعاودة.

## كيف تتصل الخلايا بالخلايا الأخرى

التفاعلات الخلوية حاسمة من أجل دفاع الثوي ضد الجراثيم وتحتاج الخلايا إلى إشارات من خلايا أخرى حتى تتجذب معها إلى مواقع الخمج، تستطيع الخلايا أن تتسلح وتفعل خلايا أخرى لتقوم بوظائفها، والتفاعلات الخلوية ضرورية لتوليد وتضخيم الاستجابات المناعية المتكيفة للثوي. تؤثر الخلايا على هذه الاتصالات بطريقتين أساسيتين: بالاتصال المباشر بإظهار عوامل قابلة للانحلال - السيتوكينات التي ترتبط بالمستقبلات الخلوية ثم تؤثر في نشوء إشارات داخل خلوية تؤثر على وظيفة الخلية. بعض مستقبلات السيتوكين نوعية جداً لسيتوكين مفرد (مثل مستقبل الأنترلوكين 2 عالي الألفة والأنترلوكين 2)، بينما يمكن حث المستقبلات الأخرى بسيتوكينات متعددة (كما يشاهد غالباً في مستقبلات الـ Chemokine). الكينات الكيميائية chemokine هي سيتوكينات تحرض على الحركة الخلوية وتلعب أدواراً مهمة في تحريك الخلايا إلى المواقع المناسبة. يمكن أن تظهر نماذج خلوية مختلفة نفس السيتوكينات، وسيتوكين واحد يمكن أن يوجه إلى نماذج خلوية عديدة. محدثاً تأثيرات مختلفة في كل نموذج إذا الشبكة المكونة من التداخلات interactions الخلوية قد تكون معقدة فعلاً في دفاع الثوي.

## الانترفيرونات

الانترفيرونات هي سيتوكينات مضادة للفيروسات يمكنها التنبه كاستجابة للخمج الفيروسي. لهذه السيتوكينات أيضاً تأثير قوي على الخلايا الدفاعية للثوي. ينتج النمط الأول من الانترفيرون ( $\alpha$  و  $\beta$ ) من قبل الخلايا المخموجة بالفيروس، بينما ينتج النمط الثاني من الانترفيرون ( $\gamma$ ) من قبل الخلايا التائية وخلايا NK. يتنبه النمط الأول بواسطة RNA المعياري. المضاعف الذي لا يوجد عادة في الخلايا الغير مخموجة، وهذا يحدث فوراً بعد حدوث الخمج الفيروسي. يظهر الانترفيرون بواسطة الخلايا المخموجة ويعمل على مستقبلات الانترفيرون حتى يفعل عدد من الآليات المضادة للفيروس

السلاسل  $\gamma$  و  $\delta$ . بينما يوجد اختلاف في إعادة ترتيب هذه السلاسل، وهو أقل بكثير من ذلك المشاهد بين الخلايا التائية  $\alpha\beta$ . يمكن أن لا تستجيب الخلايا التائية  $\gamma\delta$  للبيتيدات المقدمة بجزئيات الـ HLA الأعممية ولكن تميل بدلاً عن ذلك لأن تتفاعل مباشرة بالمستضدات الفوسفوليبيدية، بروتينات الصدمة الحرارية، وجزئيات الـ HLA الصغرى. لذلك تتضمن هذه الخلايا الدفاع المتوسط بين دفاعات الشوي المتكيفة وداخلية المنشأ intrinsic.

## التفاعل الجرثومي - الشوي

### المواجهة البدنية ودور الدفاعات المتأصلة

يمثل الجلد والأغشية المخاطية السطح الأولي الفاصل عن العالم الخارجي وفلورا الأحياء الدقيقة التي تعيش فيه. في هذه الأماكن. تساعد الحواجز التشريعية التي تتضمن أيضاً الدفاعات داخلية المنشأ والفلورا الجرثومية الطبيعية بالإضافة إلى الضد المفرز، في الدماغ ضد تطور المرض الفاي، يمكن للاستعمار المخاطي بالجراثيم الممرضة، مثل المكورات الرئوية في البلعوم الفمي، أن ينبه الاستجابة المناعية المتكيفة. إذا حدثت الاستجابة قبل حدوث الغزو النسيجي، فيمكن للاستعمار أن يحدث اكتساب لاستجابة ضدية واقية. على كل حال، العوامل التي تمزق دفاعات الشوي الطبيعية مثل depressed sensorium الحاصر لمنعكسات السعال والتعوع gag، التدخين المثبط للتصفية الهدبية، الخمج بفيروس الانفلونزا الشائع الذي يعري الظهارة الرغامية، كل هذه العوامل ترفع من إمكانية حدوث استعمار بالجراثيم الممرضة والتي تتسبب في الخمج الفاي، حالما يتم اختراق الحواجز التشريعية ويزداد وصول الجرثوم الفاي إلى النسيج. تبدأ بقية دفاعات الشوي داخلية المنشأ بالعمل مباشرة. تتضمن هذه الاستجابات السريعة الخلايا البلعمية التي تظهر "كقرع الناقوس" tall-like مستقبلات لعديدات السكر السكاريد الشحمية الجرثومية، منتجات الجدار الخلوي، أو تتالي النيكلويد الجرثومي. بعد ذلك تتفاعل الخلايا البلعمية لتتضمن الجراثيم القريبة وتحت على ظهور سيتوكينات جاذبة كيميائية التي تسهل دخول خلايا النهاية إضافية إلى موقع الاختراق الجرثومي. بعض الجراثيم تكون متسلحة لمقاومة هذه الدفاعات، كما هو الحال في الجراثيم ذات المحفظة التي تقاوم البلعمة. تستطيع متممة الشوي أن تصبح فعالة لربط هذه المحافظ، وتساعد في طهي الجراثيم لحد البلعمة، وأيضاً لتعزيز دخول الخلايا الالتهابية إلى الموقع. وبسبب أن الجهاز المناعي المتكيف يحتاج عموماً لعدة أيام إلى أسابيع قليلة لتحريك وتوليد فعالية حقيقية لحماية الشوي: يأتي دور المفتاح للجهاز المناعي المستأصل لتقديم طريقة لحد التضاعف الجرثومي والإمراضية حتى تتم تعبئة قوة أكبر واستجابة مناعية متكيفة وحت الانتروفيرونات المضادة للفيروس، كلها يمكن أن تلعب دوراً في دفاع الشوي المتأصل الباكر ضد الغزو الجرثومي. على أي حال، يجب التأكيد على وجود تفاعلات تعاون متعددة بين الآليات الدفاعية المتكيفة المتأصلة لتأمين سلاح مثالي لدفاعات الشوي.

كل ضد لديه مناطق ثابتة مطابقة في التركيب لجميع أضداد تلك الزمرة، وأماكن التعرف على المستضد مميزة والتي تكون متغايرة البنية. يملك جزيء الـ IgG موقعين هائلين رابطتين للمستضد. تتعرف المواقع الرابطة للمستضد على جزئيات الصد على البنية ثلاثية الأبعاد للمستضد وترتبط مع المستضد بطريقة القفل والمفتاح من خلال عدة روابط لا تكافؤية ضعيفة. تتكون المناطق المتبدلة من حوالي 110 حمض أميني تنتهي بالنهاية N. في كل سلسلة خفيفة وثقيلة يوجد 3 مناطق قصيرة متغايرة بشدة. تشكل المناطق الستة شديدة التبدل الموقع الرابط.

يمكن فهم نشوء التنوع الكبير للأضداد في المستوى الجزيئي. يكون الجزء المتغاير من السلسلة الثقيلة مرمزاً بثلاث مورثات مختلفة: (J,D,V) وقد قام الباحثون بتحديد 500 إلى 1000 مورثة V مختلفة، 10 مورثات D، و4 مورثات J. بينما تكون الأجزاء المتغايرة من السلاسل الخفيفة مرمزة بمورثات V و J. أثناء عملية تمايز الخلايا البائية يتم تبادل مواقع في الصيغيات الجسمية وتتقن بشكل عشوائي مورثات السلسلة الثقيلة V,D,J. ومورثات السلسلة الخفيفة V,J. والتي سيتم نسخها في الخلية المتمايزة. يعتبر التنوع الحاصل بهذه الطريقة هائلاً. تتيح الطفرات الجسمية في الخلايا البائية إمكانية تحسين التلاؤم بين الضد والمستضد، كما أن التعرض المتكرر أو المطول للمستضد ينتقي خلايا B القادرة على إنتاج الأضداد والتي تتمتع بإلفة رابطة أكبر، وتجول هذه الخلايا في الدوران كخلايا ذاكرة.

يمكن تقسيم الخلايا للمفاوية التائية إلى مجموعتين فرعيتين حسب السلاسل عديدة الببتيد المكونة لمستقبل المستضد. تملك الخلايا التائية  $\alpha\beta$  والتي تؤلف المجموعة الأكبر ( $\approx 95\%$ ). مستقبلاً مكوناً من قطعتين متغايرتين من سلاسل عديدة الببتيد. يتكون الجزء المتغاير من الخلايا التائية  $\alpha\beta$  من حوالي 100 حمض أميني ينتهي بالنهاية N. ينشأ التنوع الكبير عن طريق تبادل المواقع المورثية D,V, J. يحدث هذا التنوع أثناء نضج الخلايا في التيموس، أثناء النضج التيموسي، تصطف الخلايا التائية وتصدر إلى المحيط وفقاً لإلفتها لجزئيات HLA الذاتية والخلايا التي لها إلفة كبيرة جداً للبيتيدات الذاتية وجزئيات الـ HLA، والخلايا التي لها إلفة منخفضة جداً للـ HLA الذاتي، لا تبقى. الخلايا التائية التي يمكن أن تملك "مناعة ذاتية" ارتكاسية وتلك التي لها ولع منخفض جداً في تمييز أي ببتيد محاط بجزئيات الـ HLA للشوي تحذف بكثرة من جمعية الخلايا التائية الدورانية.

إن TCR معنى بالبيتيدات الأجنبية المحاطة بجزئيات الـ HLA الموجودة على سطح الخلايا. يمكن تقسيم الخلايا التائية  $\alpha\beta$  حسب التعبير السطحي للغليكوبروتينات إلى CD4 و CD8. يختلف CD4 و CD8 في التقييد الوراثي والوظيفة. يتم التعرف على البيتيدات المقدمة بالـ HLA الصف I بالخلايا التائية CD8+، بينما البيتيدات المقدمة بالـ HLA الصف II فيتم التعرف عليها بالخلايا التائية CD4+. يتعرف الـ TCR على البيتيدات الخطية ذات الطول 8 إلى 20 حمض أميني. تؤلف المجموعة الفرعية الثانية من اللمفاويات التائية وهي خلايا  $\gamma\delta$ . تقريباً 5% من اللمفاويات التائية الجائلة في الدوران، لا تظهر هذه الخلايا CD4 أو CD8. TCRs التابع لها يحتوي قطعة متغايرة من

## نشوء الاستجابات المناعية المتكيفة

## الاستجابات المتواسطة بالخلايا (الخلايا الثانية)

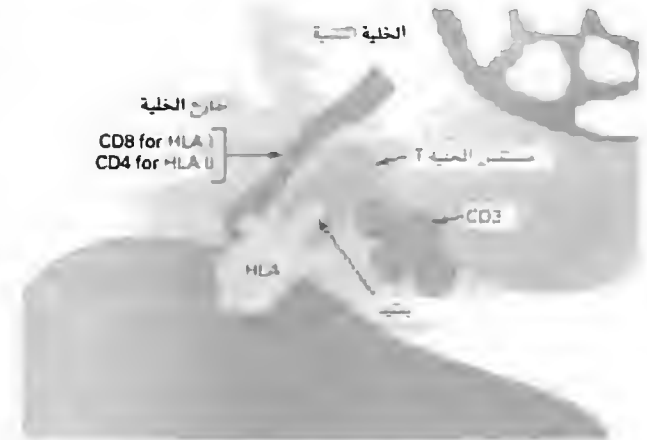
$CD4^{+}$  أيضاً للمستضدات غير الطويلة. "naïve" ولكن تتفعل هنا لتظهر سيتوكينات مساعدة، وسوف يطور بعضها وظيفة "ذاكرة" طويلة الأمد. تفرز هذه السيتوكينات التي ظهرت بخلايا  $CD4^{+}$  المساعدة فعالية الخلايا المناعية الأخرى مثل الخلايا الثانية  $CD8^{+}$  السامة للخلايا وخلايا الـ NK وهي حاسمة أيضاً في تطوير ونضج للمفاويات البائية في توليد الاستجابات الضدية، تتداخل الخلايا الثانية المساعدة أيضاً بشكل مباشر بالخلايا ذات التقصات، مؤثرة في نضجها ووظيفتها.

## الاستجابة الضدية

في الأنسجة للمفاوية، تستطيع المستضدات الأكثر تعقداً، والمتضمنة جميع الأحياء الدقيقة، أن ترتبط بالمستضد النوعي المتشكل بواسطة المفاويات البائية، التي تملك المستضد الغشائي المستقبل - الرابط للأمينوغلوبولينات (IgD و IgM). هذا الارتباط، تستطيع الجزئيات أن تهضم بالخلايا البائية وتندرك، ثم تظهر هذه الببتيدات الجرثومية على سطح الخلايا البائية بالترافق مع جزئيات الصف II للـ HLA. تخدم هذه الخلايا للمفاوية البائية كوظيفة مقدمة للمستضد من أجل التعرف عليها بالخلايا الثانية  $CD4^{+}$  - من أجل مستضدات أكثر. لذلك، فإن جذب الخلايا الثانية  $CD4^{+}$  المساعدة ضروري للسماح للمفاويات البائية بالتمدد وفي النهاية بتركيب الضد. كما في حالة التفاعل بين الخلايا الثانية  $CD4^{+}$  وبقيّة الخلايا المقدمة للمستضد المحترقة، ترسخ التداخلات ربيطة - مستقبل المتعددة التفاعل بين الـ TCR وجزئية الببتيد III.A التي يتعرف عليها على سطح الخلايا البائية وتنفعل الخلايا الثانية  $CD4^{+}$  في موقع التفاعل لتظهر سيتوكينات مساعدة تائية التي تفعل الخلايا البائية، محرضة الانقسام الخلوي والنضج. في هذه الببتيدات الجرثومية المعدلة التي يتم التعرف عليها بواسطة الخلايا الثانية  $CD4^{+}$  تحرض على "المساعدة" التي يحتاج إليها في توليد وتضخيم الاستجابة الضدية ضد الميكروب. لقد نجم عن التعرف على هذا المبدأ الأساسي تطور في "اللقاحات المقترنة" الذي بواسطته يستطيع تسلسل الببتيدات المحرصة - المساعدة المناعية للسكاكر الجرثومية (التي لا تحرض بنفسها الاستجابات الخلوية الثانية)، أن يميز الاستجابات الضدية لهذه السكاكر. تستعمل هذه اللقاحات المقترنة حالياً لمنع الخمج بالمستدميات والمكورات الرئوية.

تتفعل الخلايا للمفاوية البائية بالتالي بارتباط المستضد بمستقبلاتها السطحية ويساعد ذلك تداخلها مع المفاويات الثانية  $CD4^{+}$  لتبدأ الخلايا بالتضاعف النسيلى والنضج. يضخم التضاعف "كتلة" الخلايا البائية المتفاعلة للمستضد، ويتضمن النضج كلا تحول الخلايا البائية إلى خلايا بلاسمية مفرزة للضد وحث "class-switching" التي منها تفتح حقول الضد الرابط للمستضد المتغيرة بواسطة إعادة ترتيب المورثة على الحقول domains الثابتة للصفوف المختلفة للجزئيات الضدية. تتبع هذه الاستجابة البديّة بـ IgM باستجابة بالـ IgG مع نوعية مشابهة في نماذج التعرف المستضدي. (اكتشاف المخبر لمستوى IgG عالي يمكن أن يساعد في إثبات وجود خمج حديث). تحدث هذه الأحداث بشكل كبير في المراكز المنتشرة ضمن الأنسجة للمفاوية التي هي غنية أيضاً في الخلايا المتفصنة الجريبية. تستطيع هذه الخلايا المتفصنة الجريبية، لفترات إلى سنوات، أن تحتجز وتعيق المستضدات السليمة على سطحها وتسهل نضج المفاويات البائية.

يحوي الجلد والنسيج المخاطي أعداداً ضخمة من الخلايا ذات التقصات، مثل خلايا لانغرهانس، التي تظهر أيضاً مستقبلات شبيهة بالتول toll-like، تهضم هذه الخلايا المستضدات الغريبة والأحياء الدقيقة الغريبة ويمكن أن تهضم أيضاً الخلايا الالتهابية المنموتة التي هضمت الأحياء الدقيقة الغازية. وحالما تهاجر إلى الأنسجة للمفاوية، تتضج هذه الخلايا ذات التقصات، مفسدة degrading المستضدات المهضومة، وظهور هذه الببتيدات الجرثومية على سطح الخلية مع جزئيات الـ HLA. في نفس الوقت، تفقد هذه الخلايا قدرتها على هضم مواد إضافية وتبدأ بالتعبير عن المستقبلات اللبية co receptors الكثيرة التي تعزز قدرتها على التداخل مع المفاويات الثانية المفعلة. في النسيج للمفاوية، تواجه هذه الخلايا المقدمة للمستضد المحترقة الخلايا الثانية التي تملك إعادة ترتيب مورثة TCR في التيموس. وعدد قليل من هذه الخلايا سوف يظهر (بالصدفة) شكل TCR التي يتعرف على الببتيد المحاط بالـ HLA. لأي سبب ضخم "يحصّر" اتساع التعرف المناعي قدرة الببتيد أن يرتبط إلى جزئية HLA الخاص. لذلك جزئيات الـ HLA المختلفة تستطيع أن ترتبط إلى ببتيدات مختلفة، وتحدد قدرة الربط المتغيرة (لا تتم التعرف كثيراً بالخلية T) قدرة الشخص على التعرف على الببتيد الغريب وحجم الاستجابة المناعية اتجاهه. الخلايا الثانية التي لها إلفة عالية للببتيدات الذاتية أو التي لها إلفة منخفضة جداً لجزئيات الـ HLA الذاتية تحذف ضمن التيموس. تداخلات الإلفة المنخفضة بشكل نسبي بين TCR والببتيد الرابط للـ III.A تدعم بربطة co receptor متعددة وتدخلات جزئية الالتصاق بين الخلية الثانية والخلية المقدمة للمستضد التي لها دور أيضاً في تفعيل الخلية الثانية (الشكل 91-2). وبذلك تتفعل الخلية Tndive تقسم الوقت والوقت ثانية. مع ازدياد سريع في عدد الخلايا الثانية مع نفس النوعية المستضدية النسيلى، تتفعل الخلايا الثانية



الشكل 91-2. الأحداث الجينية عند تقديم المستضد. الببتيدات ضمن جزئيات المستضد البيرس البشري (HLA) على الخلية المقدمة للمستضد (APC) مرتبط بشكل ضعيف بالسلاسل  $\alpha$  و  $\beta$  لمستقبل الخلية الثانية. يتم تثبيت وتسهيل هذا التفاعل بارتباط  $CD4$  بالصف II من الـ HLA أو بارتباط  $CD8$  بالصف I من الـ HLA. بقيّة التداخلات الجزئية النوبية بين APC والخلايا الثانية موضحة لذلك.

المضيف ضد المكورات السحائية. ولتوضيح هذا المبدأ: إن الحدوث الخاص بالعمر لانتهاج السحايا بالمكورات السحائية خلال السنوات 12 الأولى من الحياة يكون متناسباً عكسياً مع التواتر المرتبط بالعمر للأضداد المصلية القاتلة للجراثيم والموجهة ضد مستضدات المحفظة والجدار الخلوي الجرثومية. وبذلك يكون وجود أضداد قاتلة للجراثيم مترافقاً مع الوقاية ضد المكورات السحائية. في الحالات الباثية، 40% من الأشخاص الذين أصبحت لديهم مستعمرات من الذراري الشائعة والذين تعوزهم الأضداد القاتلة للجراثيم سيصابون بالمرض. يتم الحصول على الضد المصلي الواقي عن طريق مستعمرات بواسطة ما يلي: (1) سلالات ذات محفظة أو لا تحوي محفظة من المكورات السحائية ذات الفوعة المنخفضة والتي تحفز تفاعل الأضداد المتصالب مع السلالات ذات الفوعة (2) أنواع الايشيريشيا كولاي E.coli والعصيات Bacillus التي تتصالب مع عديدات السكاريد المحفظة. وقد يكون انعدام الفعالية القاتلة للخلايا في مصل المراهقين والبالغين الذين يبدون حساسية للنايسيريا السحائية بسبب حصار الضد IgA. إن قابلية المرضى الذين يعوزهم كل من C6, C7, C8 للإصابة بجمع المكورات السحائية يعطي دليلاً هاماً على أن الآلية الوقائية المسيطرة ضد هذه المتعضية تستلزم انحلالاً جرثومياً متوسطاً بالمتممة.

### المقاومة ضد الطفيليات داخل الخلية الاختيارية: المتفطرات السلية

يؤمن تفعيل بالعات المضيف الآلية الدفاعية الحاسمة ضد المتفطرات السلية. يتطور الخمج الأولي موضعياً في المضيف غير مفرط الحساسية، لأن المتعضيات المبتلعة تستمر وتتضاعف ضمن البالعات وحيدة النوى. تتجنب الجراثيم الهضم داخل الخلوي بفضل المكونات (سلفاتيدات، سورامين، الحمض الغلوتامي عديد ال D) التي تثبط اندماج الجسم الحال والبلعمي. لا تتجنب المتفطرات المغطاة بالأضداد الاندماج بين الجسم البلعمي والحال ولكنها تقاوم التحلل. ربما بسبب الحماية التي تؤمنها محتوياتها العالية من الدسم. إن تطور المناعة الخلوية يؤدي إلى تفعيل البالعات الكبيرة المعتمدة على المفاويات الثانية وإلى قتل المتعضيات العضوية السلية داخل الخلية. تراجع الآفات السلية الأولية، لكن تبقى البؤر الكامنة وتبقى إمكانية إعادة تفعيل الخمج المتأخر خطراً مدى حياة المضيف.

### المقاومة ضد الطفيليات داخل الخلية الإجبارية: الفيروسات

تتميز دفاعات المضيف ضد الفيروسات بالتراكب overlap والفزارة، التي تسمح باستجابة فعالة لمعظم العوامل الفيروسية. يتنوع العنصر الأساسي في الاستجابة تبعاً للفيروس. المكان والوقت، يتحدد الخمج بشكل أولي في المكان المحلي بواسطة الانتروفيرون نمط I والتي تزيد مقاومة الخلايا المجاورة لانتشار الخمج. تعدل المتممة بعض الفيروسات ذات المحفظة بشكل مباشر، كما تحطم الخلايا NK الخلايا المخموجة وتتقوى هذه العملية بواسطة الانتروفيرونات. حالما يتم إنتاج الضد النوعي، يقوم ال IgA بتعديل الفيروس في السطوح المخاطية كما يقوم ال IgG بتعديل الفيروس المنتشر جهازياً إلى المواقع

أثناء المرحلة المبكرة من توليد الأضداد، فإن ولع الجزيئات الضدية بمستضداتها يمكن أن يزداد. إلفة التضج هذه تحدث أثناء التمدد السريع للمفاويات الباثية نتيجة لفرط التضج الجسمي للتتالي ضمن المناطق مفرطة التغير للمورثات الضدية. ذرية المفاويات الباثية مع إلفة (مستقبل) للفلوبولينات السطحية أكبر للمستضد سوف تتفعل بشكل أسرع للأنقسام وسوف تكون لمفاويات باثية " خارج التافس out compete " مع إلفة أقل للمستقلات. وبذلك فالأضداد المفرزة بواسطة ذرية الخلايا البلازمية تصبح أكثر قدرة على ربط المستضدات الجرثومية مع إلفة أعلى. تتضمن هذه الاستجابة المناعية الخلطية في وقت حقيقي، الاختيار للخلايا الباثية المنتجة للأضداد مع إلفة عالية بشكل متقدم للعوامل الممرضة الجرثومية.

## الإمراضية الجرثومية ضد دفاعات الثوي - استمرار الدراما

### المقاومة ضد الجراثيم خارج الخلوية: المتعضيات ذات المحفظة

#### المكورات العقدية الرئوية

تعتبر المحفظة عديدة السكاريد الخاصة بالنوع، عامل فوعة أساسي بسبب خصائصها المضادة للبلعمة. ويكون الضد الموجة ضد عديد السكاريد قادراً بذاته على منع مرض المكورات الرئوية، كما ظهر في الدراسات التجريبية وفي فعالية لقاح عديد السكاريد الخاص بالرئويات. في غياب المناعة، لا يتم كبح المكورات الرئوية التي تصل إلى الأنسح بشكل فعال من قبل المضيف. حيث أن بلعمتها من قبل العدلات تكون غير كافية لأنه يجب حصر المتعضيات مقابل سطح كي تتم بلعمتها (البلعمة الخلوية بالسطح). إلا أن المكورات الرئوية تحفز استجابة التهابية بالعدلات، تنشيط المتعضية المتممة بالسبيل البديل وتداخلات البروتين الارتكاس C. في المصل مع محفظة المكورات الرئوية عديدة السكاريد. تعتبر قطع المتممة المفعلة (C567, C3a, C3b) وقيللات الببتيد الجرثومية جاذبات كيميائية للعدلات. تسهل قطع المتممة الطاهية (C3b) التي تغطي المكورات الرئوية ارتباطها مع العدلات لكنها أقل فعالية في تحفيز البلعمة والقتل من الأضداد النوعية. تدعم المشاهدات السريرية أيضاً مباشرة الدور الرئيسي للأضداد في المناعة. يؤدي ظهور أضداد نوعية في الأيام (5 إلى 9) لذات الرئة بالمكورات الرئوية وغير المعالجة إلى تغير مفاجئ (أزمة) crisis سريري مع زوال مشير للأعراض. وينشط ظهور المكورات العقدية الرئوية بواسطة البلعمة وفعالية الاندفاع المؤكسدة وتحطيم المتعضية.

#### النايسيريا السحائية

يمثل عديد لسكاريد المحفظة عامل فوعة هام في المكورات السحائية. كما تنتج الأنواع الممرضة من الناييسيريا أنظيم البروتيناز IgA الذي يفصل القطعة FC عن الجزء Fab في جزئي IgA الإفرازي والمصلي وبذلك يتداخل في الخصائص المؤثرة لجزئي الضد. يعتبر قتل الخلايا المعتمد على الأضداد المتواسط بالمتممة الدفاع الأكثر أهمية عند

للخلايا  $CD8^+$ . العديد من الفيروسات التي تسبب الخمج المزمن مثل فيروسات الحلاّ و HIV، تستطيع أن تحافظ على الخمج الكامن. بذلك، في حال غياب تركيب البروتين الفيروسي، لا يوجد أهداف ببتيدية فيروسية للتعرف عليها من قبل اللمفاويات التائية السامة للخلايا. تملك الفيروسات الأخرى تنالي مورثة مكتسب يرمز بشكل مماثل لسيتوكين الثوي أوسيتوكين مورثات المستقل التي يمكن أن تساعد في نفاذ الفيروسات من المراقبة المناعية للثوي أو تساهم في الأمراض الفيروسية.

خارج الخلوية ويسمح بعملية امتصاص وتحطيم هذه الفيروسات عن طريق الخلايا المؤثرة الحاملة لمستقبل القطعة FC. بعد ذلك، تنتشر اللمفاويات التائية السامة الفعالة وتتفعل كي تحل خلايا الثوي التي تظهر مستضدات فيروسية في سياق منتجات معقد التوافق النسيجي HLA. وبذلك يوجه الثوي دفاعات متعددة ضد الخمج الفيروسي. تتفعل الدفاعات ضد المعدل بمستويات عالية كافية قبل الخمج، ظهور الخمج السرري تماماً. تلعب الدفاعات المتواسطة بالخلايا أدواراً حاسمة كبيرة في إضعاف حجم التضاعف الفيروس أثناء الخمج المزمن. وبنفس الوقت تملك الفيروسات آليات كبيرة لمنع أو حصر دفاعات الثوي المضادة للفيروس. هناك فيروسات عديدة تستطيع إقصاء ظهور الصف T من جزئيات الـ HLA على الخلايا المخموجة، وبالتالي يتحدد تعرف هذه الخلايا بواسطة اللمفاويات البائية السامة



## التشخيص المذهري للأمراض الخمجية

بتكبير (400×) عن البحث عن أشكال فطرية. يحل KOH جزئياً الخلايا المضغفة والجراثيم ولكنه يعف عن الفطور والألياف المرنة.

### مستحضرات تزانك Tzanck Preparation

يتم نزع سطح الحويصلات المشكوك بأنها تخفي فيروسات الحلأ (سواء حلأ نطاقي أو حلأ بسيط) بواسطة مشروط ويتم كشط القاعدة بلطف. توضع الكشاطات على شريحة زجاجية وتجفف بالهواء وتلون بملون رايت أو ملون غيمزا أو ملون سريع مثل أزرق الميتلين ثم تفحص الشريحة بعد ذلك بتكبير خفيف (100×) لتحري وجود خلايا عملاقة متعددة النوى. يتم بعد ذلك إثبات شكلها المميز بتكبير عال (400×). على الرغم من أن هذه التقنية السريعة المباشرة تحدد استجابة المضيف للخمج (انظر فيما بعد) وليس المتعضية بحد ذاتها، إلا أن إظهار الخلايا العملاقة مشخص لخمج فيروسات الحلأ.

يمكن استعمال طرق أخرى لكنها تتطلب تقنيات متطورة. يستطيع تلوين الفضة باستعمال تقنية غوموري ميثينامين أن تشخص معظم الفطور ومن ضمنها المتكيس الرثوي الكاريني. يمكن للمشرحين المرضيين الخبراء أن يشخصوا المتكيس الرثوي الكاريني في عينات من القشع المحرض ملونة بغمزا. يستطيع المجهز ذو القعر المظلم أن يشخص اللولبية الشاحبة. كما يستطيع المجهز الإلكتروني غالباً اكتشاف الجزيئات الفيروسية في الخلايا المخمجة.

### التشخيص بواسطة

#### تحري المستضدات الجرثومية

يمكن تحري بعض العوامل الجرثومية وذلك بفحص العينات لكشف المستضدات الحية الدقيقة (الجدول 92-1)، يمكن إنجاز هذه الدراسات بسرعة. غالباً خلال ساعة واحدة. يمكن تشخيص التهاب السحايا الناجم عن المكورات الرئوية أو بعض سلالات المستدميات النزلية أو النابيسيريا السحائية بسرعة، وذلك عن طريق تحري المستضد عديد السكاريد النوعي في السائل الدماغي الشوكي CSF باستعمال الترصاص باللاتكس. على الرغم من إمكانية إجراء هذه التشخيص بواسطة محضرات ملونة بملون غرام أو الحبر الهندي إلا أن تحري المستضد يكون فعالاً بشكل خاص عندما تكون محاولات الرؤيا المباشرة للعامل الممرض غير مشخصة (مثلاً عند مريض مصاب بالتهاب سحايا معالج جزئياً).

عند استعمال خمس تقنيات مخبرية أساسية في تشخيص الأمراض الخمجية (1) الرؤيا المباشرة للمتعضية، (2) تحري مستضد الكائن الحي الدقيق (3) البحث عن "أدلة" تنتج من خلال استجابة المضيف للمتعضية الدقيقة المهددة، (4) تحري النتائج النووية لكائن حي دقيق، (5) عزل المتعضية بالزرع. لكل تقنية فوائدها وأخطارها يمكن للمخبر أن يزود الطبيب عادة بتشخيص سريع ودقيق. وإذا استعمل بحكمة فسوف يكون رخيصاً.

### التشخيص عبر الرؤيا المباشرة للمتعضية

يمكن في العديد من الأمراض الخمجية رؤيا المتعضية مباشرة بواسطة لفحص المجهر لسوائل نسيجية محضرة مسبقاً. وباستعمال تلوين غرام أو الملونات المقاومة للحمض يمكن التعرف على الجراثيم، المتقطرات والمبيضات. يمكن عادة لمخبر الحبر الهندي أن يظهر المستخفيات، كما تستطيع محضرات هيدروكسيد البوتاسيوم (KOH) أن تظهر أحياناً العوامل الممرضة الفطرية الأخرى.

لم يتم إيضاح طرق تلوين غرام والملونات المقاومة للحمض لأن العامل الفني المخبري هو الذي يقوم بها الآن. لكن شرحت التقنيات الثلاثة التالية بسبب استمرارها في إعطاء مقارنة بسيطة وغير مكلفة للتشخيص السريع للأخماج الهامة سريرياً.

### محضر الحبر الهندي

توضع قطرة من السائل الدماغي الشوكي المثل على شريحة مجهرية بالقرب من قطرة حبر هندية، ثم توضع ساترة فوق القطرتين وتفحص منطقة امتزاج السائل الدماغي الشوكي مع الحبر الهندي بتكبير (100×). يتم التعرف على المستخفيات عن طريق محفظتها الضخمة والتي لا تأخذ الحبر الهندي (الشكل 92-1).

### محضر KOH

توضع قطرة من القشع، أو كشاطة جلد أو لطاخة مهبلية أو نخة فموية على شريحة مع قطرة واحدة من KOH (5% إلى 40%). ثم توضع ساترة على العينة وتسخن الشريحة لمدة 2-5 ثواني على لهب. يُخفض مكثف المجهر. وتفحص العينة بتكبير (100×) عند البحث عن الألياف المرنة (التي بدل وجودها في القشع على ذات رثة منخرة) أو

الجدول 92-1 الأمراض الخمجية عادة بقشري المستضدات الحية الدقيقة

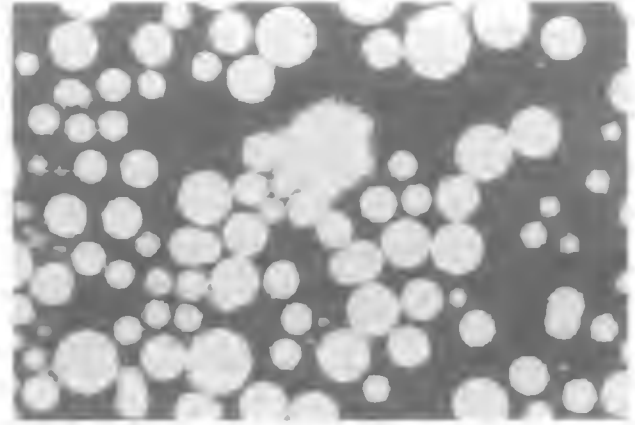
| المرص                     | المقاسة                  | العامل المتحري عنه   |
|---------------------------|--------------------------|--|
| التهاب السحايا            | الترص بالانتكس           | المكورات الرئوية، المستدميات النزلية، النابتريبات السحائية |
| خمج السبيل التنفسي        | الوئام الثاني            | البروتيتا شامووية، النابتريات الرئوية، فيروس الأنفلونزا    |
| خمج السبيل البولي التنفسي | المقاسة المناعية الأنظمة | الفيروس المحلوي الرئوي، الفيروس القدي                      |
| التهاب الكبد البائي       | المقاسة المناعية الضعيفة | أنواع الكلاميديا فيروسات الحلا المسببة 1 و2                |
|                           |                          | المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي                  |

## التشخيص بواسطة فحص استجابات المضيف المناعية أو الالتهابية

يظهر الفحص التشريحي المرضي للنسيج المأخوذ منها عينات أو المقطوعة، غالباً أنماطاً من الاستجابة الالتهابية للمضيف تستطيع تقليل الاحتمالات التشخيصية. وكقاعدة عامة يشير ارتشاح الكريات البيض عديدة النوى PMN إلى وجود عملية جرثومية حادة، بينما يشير وجود ارتشاح لمفاوي إلى عملية أكثر إزماناً وهي تشاهد بشكل مميزة في الأخماج الفيروسية، المتفطرية والفطرية. وبشكل مشابه فإن فحص السوائل المخموجة مثل الـ CSF سوف يقدم مفاتيح للآلية. تحرض الأخماج الجرثومية على كثرة البيض عديدة النوى مع ارتفاع نسبة البروتين وانخفاض تراكيز السكر، بينما تحرض الأخماج الفيروسية غالباً على كثرة اللمفاويات، مع انخفاض مستوى البروتين بشكل ملحوظ، ومستوى سكر طبيعي عادة.

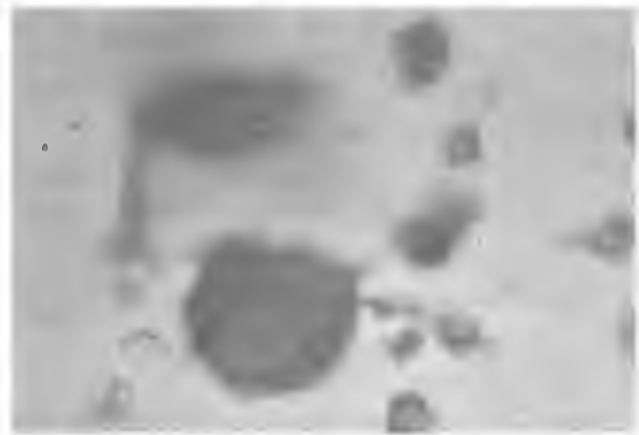
ويشير وجود زيادة حمضات الدم إلى الاحتشاشات الدودية. تشير التشكلات الحبيبية إلى المتفطرات وأخماج فطرية معينة. تملك بعض الأمراض مثل الإفرنجي (التهاب نهايات الشرايين الساد) وداء خرمشة القطعة (تبدلات مختلطة حبيبية، قحبية، وفرط التسج اللمفاوي) والحبيبوم اللمفي الإربي (الخراجات الكوكبية) مظاهر نسيجية مميزة نوعاً ما.

تسبب العديد من الأخماج الفيروسية تبدلات مميزة في خلايا المضيف يمكن تحريها بواسطة الفحص الخلوي. فمثلاً يمكن تشخيص أخماج الجلد أو الجهاز التنفسي بفيروسات الحلا أو ذات الرئة الناجمة عن الفيروس المضخم للخلايا CMV أو فيروس الحصبة، بدقة معقولة بواسطة الفحص الخلوي (مثلاً، محضرات تزانك في خمج فيروسات الحلا). يمكن استخدام استجابات المضيف المناعية المتواسطة بالخلايا للمساعدة في تشخيص معينة. تشير إيجابية الاختبارات الجلدية لفرط الحساسية من النمط المتأخر لمستضدات المتفطرات أو الفطور إلى خمج فعال أو سابق بهذه العوامل. يمكن مشاهدة اختبار جلدي سلبي على الرغم من وجود خمج فعال عند الأفراد المصابين بكبت المناعة المتواسطة بالخلايا (عطالة Anergy). وكذلك يمكن أن تطبق الاختبارات الجلدية المشاهدة باستخدام المستضدات المصادفة بشكل شائع (مثل المبيضات، النكاف، المشعرات) وذلك بهدف تأكيد ما إذا كان المريض يستطيع أن يعطي استجابة فرط حساسية من النمط المتأخر. أحياناً تكون الاستجابة لمستضد مسبب لمرض معين مثبطة بشكل تلقائي. يمكن استخدام الاستجابات الخلوية



الشكل 92-1. محضر الحبر الهندي للسائل الدماغي الشوكي يظهر المستخفيات ذات المحفظة. لاحظ المحافظ الضخمة المحيطة بالمتعضيات الأصغر.

تحدد طرائق الومضان المناعي التي تستخدم الأضداد الموجهة ضد المتعضيات. العوامل الممرضة مثل *Bordetella pertussis* و *Coccidioides immitis* في الممرضات الرئوية. كما يمكن استعمال الومضان المناعي في تحديد الخلايا المخموجة بفيروس الأنفلونزا، والفيروس الخلوي الرئوي RSV، والفيروسات الغدية. وثبت ظهور المستضد السطحي لفيروس التهاب الكبد البائي في الدم وجود الخمج بهذا الفيروس.



الشكل 92-2. مستحضرات تزانك لتشخيص الخمج بفيروسات الحلا. لاحظ وجود الخلايا المعلقة متعددة النوى (الأسفل) المميزة للخمج بفيروسات الحلا.

### تشخيص الخمج

في خمج HIV الحاد، يمكن لكشف RNA التابع لفيروس HIV1 في المصل أن يعطي تشخيصاً لهذه المتلازمة قبل أسابيع من ظهور الأضداد النوعية المشخصة لـ HIV (راجع الفصل 107). يمكن أن يؤمن كشف نتائج فيروس الحلاّ البسيط ضمن السائل الدماغي الشوكي (CSF) تشخيصاً حساساً ونوعياً لالتهاب الدماغ بالحلاّ البسيط، لقد استعملت مقاييسات مماثلة لتشخيص الخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV والإفرنجي في الجهاز العصبي المركزي، وخمج الـ Bartonella henselae. ومن المتوقع أن يصبح بالإمكان تشخيص العديد من الأمراض الخمجية بحساسية أكبر بواسطة هذه التقنية، لكي قد تعطي الحساسية الدقيقة لهذه التقنية بعض النتائج الإيجابية الكاذبة ما لم تُجرى هذه المقاييسات بعناية كبيرة وتكون مطابقة للمعايير.

### القياس الكمي للخمج بالأحياء الدقيقة

لقد تم تحسين المقاييسات التشخيصية الجزيئية وأصبحت مطابقة للمعايير بهدف إنجاز تعداد كمي موثوق للتالي المورثي الجرثومي في العينات السريرية. لقد أعطت هذه المقاييسات الكمية دليلاً على أن حجم التضاعف الجرثومي ينبئ عن نتيجة المرض في الخمج بالـ HIV. وعلاوة على ذلك، تستطيع التطبيقات التالية لهذه التقنيات على العينات السريرية أن تراقب فعالية المعالجة ضد HIV و HCV.

### تحري العلامات المورثية للمقاومة للصادات

تعتبر مقاومة الأحياء الدقيقة للمداخلات العلاجية مشكلة متزايدة في الأمراض الخمجية. عندما يتم التعرف على النتائج المورثية التي تعطي المقاومة للعلاجات يصبح بالإمكان تطبيق المقاييسات لتحري هذه النتائج في العينات السريرية وإعطاء معلومات يمكن استخدامها لاختيار الحميات المشاركة العلاجية. لقد أعطت التحاليل المباشرة لنتائج HIV المصورية معلومات مورثية يمكن أن تتنبأ بفشل نماذج معينة من العلاج، ويمكن تطبيق هذه المعلومات لاختيار الحميات العلاجية لتعزيز احتمال فعالية المعالجة.

### التشخيص بواسطة عزل المتعضية في الزرع

يعتبر عزل كائن حي دقيق واحد من مكان مخموج دليلاً على أن الخمج ناجم عن هذه المتعضية. لكن يجب تفسير المعلومات المأخوذة من الزرع تبعاً للمعطيات السريرية، على سبيل المثال، يمكن أن تكون الزرع المأخوذة من أمكنة ملوثة عادة (مثلاً المهبل والبلعوم) زائدة النمو لعوامل متعايشة غير ممرضة وتكون المتعضيات شديدة الحساسية مثل النايسريات البنية صعبة التمييز إلا إذا زُرعت على وسط انتقائي لنموها. وبشكل مشابه، يمكن أن تكون الزرع المأخوذة من القشع المصبوق أيضاً غير قابلة للتفسير إذا ما كانت ملوثة بشكل كبير باللحاح. يعتبر زرع المتعضية من أماكن عقيمة عادة دليلاً منطقياً على الخمج بهذه المتعضية وبالمقابل، فقد ينجم الفشل في زرع متعضية

لدى المضيف في تشخيص أخماج معينة وخاصة تلك الناجمة عن متعضيات صعبة الزرع (مثل، Ehrlichia chaffeensis) أو خطرة بالنسبة للمخبري (مثل Francisella tularensis). بشكل عام، يتم الحصول على مصلين خلال فترة فاصلة أسبوعين على الأقل. ويدل ارتفاع عيارات الأضداد لأربعة أضعاف (أو أكثر) بشكل عام على خمج حديث. كما تدل الأضداد من النوع IgM على خمج حديث.

## المقاييسات التي تتحرى المتواليات النووية للأحياء الدقيقة

إن تحري المتواليات النووية الميكروبية يمكن أن تؤمن وسيلة نوعية وحساسة لتحديد العامل الممرض في العينات السريرية، تستطيع هذه التقنيات التشخيصية الجزيئية الوراثية أن تؤمن استنواً سريعاً لمعزولات الأحياء الدقيقة بطيئة النمو. وتستطيع هذه التقنيات أيضاً أن تعطي قياسات كمية. سريعة للعوامل الممرضة، وهذا يفيد في تحديد الإنذار وتحديد فعالية نماذج المعالجة أيضاً. أخيراً يستطيع التحليل المورثي تحديد العلامات المورثية لمقاومة الصادات والتي تؤدي إلى انتقاء العلاج.

تعتبر الحساسية والنوعية الدقيقتين لهذه التقنيات نتائج لنوعية ازدواج أسس الـ DNA والتضخيم المفاجئ للإشارات التي تؤمنها هذه التقنيات مثل تفاعل سلسلة البوليميراز.

polymerase chain reaction (PCR) وتحليل تضخيم إشارة السلسلة المتفرعة branched-chain signal amplification analyses لقد أحدثت حساسية هذه التقنيات تغيراً جذرياً في التشخيص المخبري. فعلى سبيل المثال، لا تستطيع معظم التقنيات القياسية المستعملة لتحري المستضدات الجرثومية أن تكشف بشكل موثوق أقل من 100.000 جزيء في العينات السريرية، وبشكل معاكس يمكن استخدام التقنيات الوراثة المذكورة سابقاً الآن بشكل روتيني لكشف جزيئات قليلة 20-50 جزيئات في العينة السريرية كما يمكن تعديلها بحيث يصبح لها حساسية أكبر.

### التطبيقات السريرية للتشخيصات الجزيئية

#### الاستنوا Speciation

يحد التضاعف البطيء للمتفطرات من إجراء استنوا سريع لهذه المتعضيات بعد كشفها في العينات السريرية. في بعض الحالات السريرية المعنية كالتى قد تحدث عند الأشخاص المصابين بعوز المناعة المكتسب (HIV) يصبح التمييز بين المتفطرات السلية والمتفطرات اللاسلية هاماً بشكل خاص. تستطيع المسابر الوراثية Probes التي تميز بين هذه المتعضيات أن تؤمن استنواً سريعاً بعد نمو قليل فقط.

المفطورات النمو على أوساط انتقائية، إلا أن فترة الحضانة الطويلة التي تحتاجها تجعل من التشخيص المصلي أداة قليلة الأهمية.

### عزل الجراثيم

يمكن تحقيق عزل العوامل المرضية الجرثومية الشائعة بسهولة في معظم مخابر المشايخ، يجب أخذ العينات مباشرة إلى المخبر، في الحالات حيث تكون الجراثيم المعزولة شديدة الحساسية (صعبة الزرع) مثل الجراثيم السحائية، وعندما تكون المخابر مغلقة، يجب وضع العينة مباشرة على وسط الزرع مع الحرص الكبير على طرق التعقيم.

يكون عزل الجراثيم عادة ذو أهمية حاسمة في التشخيص السريري. يمكن سحب العينة (فقيح وسائل) عند الشك بالجراثيم اللاهوائية بواسطة محقنة وتفرغ من الهواء ثم تطلق فوهة المحقنة قبل نقلها إلى المخبر. وإلا فإنه يجب أخذ العينة مباشرة إلى المخبر أو توضع في وسط نقل لاهوائي مناسب لاستمرار حياة العوامل المرضية. يجب عدم زرع القشع لاهوائياً ما لم تكن العينة مأخوذة بواسطة الرشف الرئوي عبر الجلد أو عبر الرغامى وذلك بسبب سهولة تلوثه باللاهوائيات الفموية.

### عزل الفطور والمتفطرات

يجب معالجة عينات زرع المتفطرات والفطور وزرعها في مخابر الأحياء الدقيقة. وعلى الرغم من أن بعض الفطور والمتفطرات سريعة النمو تنمو بسهولة على الأغار النظامي المستخدم للعزل الروتيني للجراثيم، إلا أن الباقي مثل المتفطرات السرية والنوسجات ذات المحفظة يجب أن تزرع على أوساط خاصة لفترة قد تمتد لعدة أسابيع.

ببساطة عن الظروف الغير كافية للزرع (على سبيل المثال، قيع عقيم مأخوذ من خراجة في الدماغ وزرع فقط على وسط هوائي). معظم خراجات الدماغ تنتج عن الجراثيم اللاهوائية التي لا تنمو في الشروط الهوائية. وبذلك يجب على الطبيب عند تقديم العينات للزرع أن ينبه المخبر للعوامل المرضية المحتملة.

لا تعتبر تلويحات غرام للعينات المقدمة للزرع غالباً أنها مساعدات قيمة في تفسير نتائج الزرع. يمكن أن يكشف تلوين القشع بملون غرام بسهولة التلوث باللحاح وذلك في حال رؤية خلايا بشروية قشرية في العينة. ومن جهة أخرى فإن ظهور جراثيم بتلوين غرام رغم الزرع السلبي يدل على الخمج بالمتعضيات بكثافة عالية وضمن العدلات يدل أيضاً على أن هذه الجراثيم المتوافقة المعزولة تسبب مرضاً أكثر من كونها مستعمرة للمريض أو ملوثة للعينة. يمكن لتلوين العينة السريية الأساسية بملون غرام أن يساعد في تحديد الأهمية النسبية للجراثيم المعزولة المختلفة عندما تظهر المزارع وجود فلورا مختلطة.

### عزل الفيروسات

إن عزل الفيروسات مكلف مرهق، وذلك لأن كل العوامل المرضية الفيروسية التي يمكن زرعها تتطلب وجود خلايا حقيقية النوى كي تنمو ضمنها. يجب نقل غسول البلعوم والمسحات الشرجية أو الزرع المأخوذة من الأمكنة المخموجة إلى المخبر بسرعة. وإذا لم يكن ذلك ممكناً، يجب وضعها في وسط نقل الفيروسات وتجميدها طوال الليل حتى يصبح بالإمكان زرعها في المخبر. تزرع بعض الفيروسات المحددة مثل فيروس عوز المناعة البشري HIV والفيروس المضخم للخلايا CMV غالباً من عينات من كامل الدم. يسمح تنبيه المخبر بالعوامل المرضية المشكوك بها بانتقاء أفضل لخطوط الخلايا أو أجهزة الزرع. يجب أن يكون الطبيب واعياً للفيروسات التي يمكن لمخابر المشايخ أن تعزلها. يدل الارتفاع مع عيارات الأضداد الخاصة بالفيروسات المعزولة بمقدار أربعة أضعاف على أن الفيروس هو المسبب للمرض أكثر من كونه مستوطناً في المنطقة التي أخذت منها العينة.

### عزل الركتسية، الكلاميديا،

### والمفطورات

تزرع الركتسية بشكل رئيسي في المخابر المرجعية. يوضع تشخيص داء الركتسية عادة اعتماداً على الأسس السريية، ويمكن تأكيد مصلياً. على الرغم من أن المتدثرات قادرة على التكاثف في الزرع الخلوية المستعملة في معظم المخابر الفيروسية في المشايخ، إلا أن خمج المتدثرة غالباً ما يشخص من خلال تقنيات تحري المستضد. تستطيع

#### أق أص صم تقبلية

- الاستعمال الكبير للطرق المبردة في تشخيص ومراقبة الأمراض الخمجية.
- الاستعمال الكبير للمحوصات السريعة جانب السرير من أجل تشخيص الأمراض الخمجية.

## المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة

المعالجة الموجهة نحو العامل (أو العوامل) الممرض الأكثر احتمالاً بدقة. يؤدي الاستعمال الواسع الانتشار للصادات واسعة الطيف غالباً إلى ظهور سلالات مقاومة. وبالمقابل، فإنه كلما كانت حالة المريض أسوأ والطبيب غير متأكد من العامل الممرض المسؤول، كان من الضروري جداً البدء بتغطية المريض السريعة بالصادات التجريبية واسعة الطيف أيضاً تستطب المعالجة التجريبية عادة في المرضى المثبتين مناعياً، والمصابين بالحمى (مثلاً، مريض مصاب بنقص العدلات الشديد بسبب المعالجة الكيماوية). عندما يتم عزل العامل الممرض وتتم معرفة حساسيته للصادات يجب أن تتحى المعالجة التجريبية جانباً، لتحل محلها صادات معينة ذات فعالية مثالية ضد العامل الممرض المعين.

### مكان الخمج

يعتبر مكان الخمج هاماً في تحديد اختيار وجرعة الصاد. تتطلب الأخماج العميقة وأخماج تجرثم الدم جرعات من الصادات أعلى من الأخماج السطحية في الجلد والسبيل التنفسي العلوي والسبيل البولي السفلي على سبيل المثال. ويختلف اختراق الصادات لمواقع مثل السحايا والعين والبروستات بشكل كبير، وهكذا فإن معالجة الأخماج في هذه المواقع تتطلب انتقاء صادات تخترق هذه النسيج بتركيز كافية لتثبيط أو قتل العامل الممرض. تعتبر السحايا مقاومة نسبياً لاختراق معظم الصادات، إلا أن الالتهاب تجعل السحايا أكثر نفوذية نوعاً ما، وهكذا فإن الجرعات العالية من الصادات هي الأساس في معالجة التهاب السحايا. يجب معالجة الأخماج الجرثومية في مواقع معينة مثل صمامات القلب أو السحايا بالصادات التي تقتل الميكروب (قاتلة للجراثيم Bactericidal) وليس بالصادات التي تثبط نموها فقط (مثبطة للجراثيم Bacteriostatic) وذلك لأن دفاعات المضيف الموضعية في هذه المواقع تكون غير كافية لتخليص المضيف من المتعضيات الخاملة. تكون الأخماج المرافقة للأجسام الأجنبية غير قابلة للشفاء بدون إزالة الجسم الأجنبي.

لا تكون الصادات عادة كافية لوحدها في معالجة الخراجات الكبيرة، على الرغم من أن العديد من الأدوية تحقق تراكيز مقبولة في جدران الخراج إلا أن الـ PH المنخفض يعاكس فعالية بعض هذه الأدوية (مثل الأمينوغليكوزيدات) وبعض الأدوية ترتبط مع كريات الدم البيضاء أو منتجاتها وتثبط بها. كما يزيد الغدد الضخم من المتعضيات واستقلابها المنخفض في هذا الوسط غير الملائم والطبيعة المألوفة متعددة الجراثيم لبعض الخراجات، من احتمال وجود بعض

بعض نحث. المعالجة بمصادات الأحياء الدقيقة التقدم الأكثر إثارة في الطب الحديثة في القرن العشرين. صادات الأحياء الدقيقة هي عوامل تتدخل في الأحياء الدقيقة مما يؤدي إلى تثبيط النمو أو موت الجراثيم، الفيروسات، الفطور، الأولي والديدان. بعضها مثل البنسلين هي منتجات طبيعية من أحياء دقيقة أخرى أو البعض الآخر مثل أدوية السلها فهي عوامل كيميائية مركبة في المخبر، أما الصادات الباقية فهي نصف تركيبية مع تعديلات كيميائية على المواد الموجودة بشكل طبيعي، مما يسبب زيادة الفعالية (مثل Nafcillin) و/أو نقص التأثيرات السمية.

تتميز الصادات الأكثر فعالية بفعاليتها الانتقائية نسبياً ضد الأحياء الدقيقة. بعض الصادات مثل البنسلينات والأمفوتريسين B، تتدخل مع تركيب الجدار الخلوي للحوي الدقيق، والذي يكون غائباً في الخلايا البشرية. البعض الآخر مثل التري ميبوتريم وأدوية السفا تثبط التركيب الإلزامي لوسائط وسيل الحموض النووية الأساسية في الأحياء الدقيقة التي لا تحتاجها الخلية البشرية. أما الباقي مثل الأسيكولوفير وهو مضاد فيروسسي لا يكون فعالاً نسبياً إلى أن تستقلب بالأنظيمات المشتقة من العوامل الممرضة. إن العوامل المضادة للفيروسات المطورة حديثاً تثبط انتقائياً الأنظيمات الفيروسية الضرورية من أجل التضاعف. على الرغم من أن العوامل المضادة للأحياء الدقيقة تكون انتقائية نسبياً في فعاليتها ضد الأحياء الدقيقة إلا أنها تملك درجة معتدلة من السمية للخلايا البشرية. ولذلك من المهم المراقبة بحثاً عن وجود سمية خلال المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة.

### العامل الممرض

إذا تم تحديد العامل الممرض بوضوح (راجع الفصل 92) يكون عندها استخدام دواء ذو طيف فعالية ضيق (انتقائي بشدة للعامل الممرضة المسؤول عن مريض المريض عندها يجب على الطبيب أن يختار مشاركة دوائية من الأدوية الفعالة ضد العوامل الممرضة الأكثر احتمالاً في الحالة الخاصة. وفي كل حالة يجب على الطبيب أن يتبع نماذج مقاومة الصاد الشائع في المجتمع وفي مشاي معينة. بعض العوامل الممرضة (مثل المكورات العقدية المجموعة A) تكون حساسة غالباً دوماً للصادات ضيقة الطيف مثل البنسلين. تكون العوامل الممرضة الأخرى مثل العنقوديات مقاومة بشكل متفاوت للبنسلينات لكنها تكون حساسة غالباً دوماً للفاونكومايسين. وقد تتراوح المقاومة وخاصة بين الجراثيم المكتسبة في المشاي بشكل كبير وتكون هامة في تدبير خطط المعالجة بالصادات بالحمى من أجل تقييم المشكلة السريرية بعناية وتحديد

## الانتشار والإطراح

تخترق الأدوية المنحلة بالدم مثل الكلورام فينكول والريفامبين معظم الأغشية ومن ضمنها السحايا بسهولة أكثر من المركبات الشاردية مثل الأمينوغليكوزيدات. يعتبر فهم انتشار الدواء ومعدل ومكان استقلابه وطريق إطراره، أساسياً في اختيار الدواء والجرعة المناسبين. وتكون الأدوية التي تطرح عن طريق البول بدون تغير جيدة بشكل خاص لمعالجة أخماج السبيل البولي السفلي أو في معالجة الأخماج الجهازية في حال وجود قصور كلوي. تستقلب بعض الصادات في الكبد ويجب أن تضبط بشكل مناسب في حال وجود خلل في الوظيفة الكبدية.

المتعضيات التي تكون مقاومة للمعالجة بالصادات، يجب تفجير معظم الخراجات خارج القحفية في كل مرة يسمح الوضع التشريحي بذلك.

## مزايا الصادات

يجب على الطبيب معرفة الحرائك الدوائية للدواء (مثلاً امتصاصه، اختراقه أمكنة مختلفة، استقلابه، وإطراره) وتأثيراته السمية بالإضافة إلى طيف الفعالية ضد الأحياء الدقيقة الخاصة به، وذلك قبل اختيار استعماله (الجدول 93-1).

الجدول 93-1 خصائص المواد الأكثر استخداماً

| الوصف الدوائي                                     | موقع العمل           | الإطراح والاستقلاب   | الاستعمالات/الفعالية  |
|---|----------------------|----------------------|---|
| <b>الصادات الجرثومية</b>                          |                      |                      |   |
| <b>β لاكتامات</b>                                 |                      |                      |   |
| البنسلين  | الجدار الخلوي        | كلوي                 | العقديات، النيسيريا، اللاهوائيات الفموية  |
| البنسلينات المقاومة لـ β لاكتاماز (مثل Nafcillin) | الجدار الخلوي        | كلوي و/أو كبدي       | العنقوديات الحساسة لـ Methicillin   |
| الأمينوبنسلينات                                   | الجدار الخلوي        | كلوي                 | المتعضيات إيجابية الغرام، دون العنقوديات، بعض سلبيات الغرام   |
| البنسلينات موسعة الطيف (مثل Mezlocillin)          | الجدار الخلوي        | كلوي                 | واسع الطيف، متعضيات إيجابية وسلبية الغرام ومن ضمنها الزوائف ولكن ليس العنقوديات   |
| منبطات الـ β لاكتاماز (مثل حمض الكلافولانيك)      | تثبيط الـ β لاكتاماز | كلوي/استقلابي        | يستعمل مع الأميسلين، البيرسلين أو التيكارسلين. يوسع طيف الفعالية ليشمل اللاهوائيات. العديد من سلبيات الغرام والعنقوديات الحساسة للميتسلين |
| السيفالوسبورينات                                  | الجدار الخلوي        | كلوي                 | واسع الطيف  |
| الجيل الأول (مثل cefazolin)                       |                      | كلوي                 | بعضها له فعالية ضد اللاهوائيات (مثل cefoxitin)  |
| الجيل الثاني (مثل cefuroxime)                     |                      | كلوي                 |   |
| الجيل الثالث (مثل ceftriaxone)                    |                      | كلوي أو كبدي         |   |
| الوحدات الباكتم Monobactams                       |                      |                      |   |
| أزترينونام Aztreonam                              |                      |                      |   |
| الكاربابينيمات carbapenems                        |                      |                      |   |
| Imipenem/cilastatin                               |                      |                      |   |
| فانكوميسين vancomycin                             |                      |                      |   |
| سلفوناميدات/تري ميتوبريم                          | تثبيط تركيب الحمض    | كلوي                 | العصيات الهوائية إيجابية الغرام طيف واسع جداً، بعض المكورات المعوية والعنقوديات الحساسة للميتسلين   |
| الفلوروكينولونات                                  | الأنظيم للـ gyrase   | بعض الاستقلاب الكبدي | العنقوديات إيجابية وسلبية الكواغولاز، الجراثيم إيجابية الغرام الأخرى  |
| الميترونيدازول                                    | تخريب الـ DNA        | استقلاب كبدي         | العصيات سلبية الغرام، السالمونيلا، المتكيس الرئوي الكاريني، التوكارديا  |
|   |                      |                      | واسعة الطيف، تشمل الفيلقيات، العوامل الأحدث فعالة أيضاً ضد العقديات أو اللاهوائيات  |
|   |                      |                      | اللاهوائيات، المطثيات الصعبة، المتحولات الأميبية، المشعرات.   |

الجدول 93-1 خصائص الصادات الأكثر استخداماً

| الوصف الدوائي                       | موقع العمل                       | الإعطاح/الاستقلاب | الاستعمالات/الفعالية   |
|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------|--|
| الريفامبين                          | الانتساخ                         | استقلاب كبدي/كلوي | الوقاية من المتفطرات السلية، المكورات السحائية والمستدميات النزلية.        |
| الأمينوغليكوزيدات                   | الريبوزوم                        | كلوي              | العصيات سلبية الغرام. لا تملك فعالية في الظروف اللاهوائية                  |
| الكلورامفينيكول                     | الريبوزوم                        | استقلاب كبدي/كلوي | واسع الطيف. معند خاصة ضد السالمونيلا، اللاهوائيات، الركتسيا.               |
| الكلينداميسين                       | الريبوزوم                        | استقلاب كبدي/كلوي | لاهوائيات، المكورات ايجابية الغرام   |
| التتراسكلينات                       | الريبوزوم                        | استقلاب كبدي/كلوي | واسعة الطيف. مضيدة خاصة في الملثويات، الركتسيا                             |
| ◆ الماكوليدات والأزليدات            |                                  |                   |  |
| الايترومايسين                       | الريبوزوم                        | كبدي              | مكورات ايجابية الغرام. الفيلقيات، المفطورات                                |
| الايترومايسين والكلاريترومايسين     | الريبوزوم                        | كبدي              | التراكيز داخل الخلوية العالية عززت فعاليتها ضد المتفطرات والمقوسات         |
| مضادات الفطور                       |                                  |                   |  |
| Polynes                             |                                  |                   |  |
| الأمفوتريسين β                      | يربط الارغوسترول                 | §                 | معظم الفطور  |
| فلوسيتوزين                          | يحصّر تركيب DNA                  | كلوي              | داء المبيضات، المستخفيات بالمشاركة مع الأمفوتريسين β                       |
| Azoles                              | تحصّر التركيب الحيوي لارغوستيرول | كلوي              |  |
| كيتوكونازول                         |                                  | كبدي              | داء المبيضات المخاطي، داء النوسجات الرثوي (وليس السحائي)                   |
| ايتراكونازول                        |                                  | كبدي              | داء النوسجات، داء الفطار البرعمي   |
| فلوكونازول                          |                                  | كلوي              | داء المبيضات، داء المستخفيات، داء الفطار الكرواني                          |
| مضادات الفيروسات                    |                                  |                   |  |
| اسيكلوفير                           | بوليميراز ال DNA                 | كلوي              | الحلأ البسيط ومنه التهاب الدماغ، الحلأ النطاقي في الأفراد المثبطين مناعياً |
| Famciclovir                         | بوليميراز ال DNA                 |                   | الحلأ البسيط، النطاقي  |
| Ganciclovir                         | بوليميراز ال DNA                 | كلوي              | الفيروس المضخم للخلايا CMV، فيروسات الحلأ                                  |
| Foscarnet                           | بوليميراز ال DNA                 |                   | الفيروس المضخم للخلايا CMV، فيروسات الحلأ، HIV §                           |
| Cidofovir                           | بوليميراز ال DNA                 | كلوي              | الفيروس المضخم للخلايا، فيروسات الحلأ                                      |
| أمانتدين/ريمانتادين                 | إزالة الغطاء §                   | كلوي              | معالجة الأنفلونزا A والوقاية منها  |
| Zanamavir                           | الأمينداز العصبي                 | كلوي              | أنفلونزا A و B   |
| Oseltamavir                         | الأمينداز العصبي                 | كلوي              | أنفلونزا A و B   |
| الريبافيرين                         | تركيب RNA §                      | كبدي/كلوي         | RSV، التهاب الكبد C (مشتركاً مع الانترفيرون α)                             |
| الانترفيرون α                       | معدل مناعي                       |                   | التهاب الكبد B و C، HIV §  |
| مضادات الفيروسات العكسية            |                                  |                   |  |
| مثبطات النسخة العكسية للنوكليوزيد - | النسخة العكسية                   | كلوي و/أو كبدي    | HIV-1  |
| مثبطات النسخة العكسية للنوكليوزيد + | النسخة العكسية                   | كبدي              | HIV-1  |
| مثبطات البروتياز φ                  | بروتياز HIV-1                    | كبدي              | HIV-1  |

\* كقاعدة عامة، تملك السيفالوسبورينات الجيل الأول فعالية أفضل ضد المكورات ايجابية الغرام، لكن له اختراق أصغري في الجملة العصبية المركزية. بينما تملك السيفالوسبورينات الجيل الثاني فعالية أفضل نسبياً ضد الجراثيم سلبية الغرام وقد تستطيع اختراق CNS. أخيراً تملك السيفالوسبورينات الجيل الثالث طيف الضعالية الأوسع ضد الجراثيم سلبية الغرام وتخرق عادة CNS، لكنها ذات فعالية أقل نسبياً ضد المكورات ايجابية الغرام.

~ وتشمل Abavavir, Lamivudine, zalcitabine, Didazodine, Stavidine, Zidovodine.

~ وتشمل Dilavirdine, Nevirapine, efavirenz.

\* وتشمل Amprenovir, Saquinavir, Ritonavir, Nelfimavir, Indinavir.

CNS = الجملة العصبية المركزية، HIV = فيروس عوز المناعة البشري RSV = التهاب الفيروس الخلوي التنفسي.

## فعالية الدواء

الطريق الوريدي للإعطاء يسمح عادة بإعطاء جرعات دوائية أكبر من تلك التي يمكن تحملها عبر الطريق الفموي. يمكن أن يؤدي الإعطاء داخل العضلي لبعض الصادات إلى امتصاص دوائي ممتاز لكن يجب تجنبه في حالات وجود انخفاض ضغط (امتصاص شاذ) وحالات اضطرابات التخثر (تشكل أورام دموية). إن الإعطاء المتكرر للحقن داخل العضلية مزعج ويمكن أن يؤدي إلى تشكيل خراجات عميقة (مثل Pentamidine).

## مدة العلاج

يجب أن تبدأ المعالجة بالصادات كجزء من خطة العلاج ولفترة محددة. في بعض الظروف يمكن تحديد مدة المعالجة المثالية بالصادات (مثلاً: إن إعطاء البنسلين الفموي لمدة 10 أيام وليس 7 أيام يمنع حدوث حمى رئوية بعد التهاب للبلعوم بالمعديات)، لكن في ظروف أخرى عديدة تكون مدة المعالجة تجريبية وتوضع أحياناً على أساس المسير السريري والجراثيمي. يمكن معالجة أخماج الدوران الدموي بدون وجود التهاب شفاف أو أخماج بؤرية أخرى لمدة 10 إلى 14 يوماً عادة. بينما تعالج ذات الرئة بالثرثويات وبفعالية لمدة 7 إلى 10 أيام.

## المشاركات الدوائية

تستلزم مشاركات الصادات في الأخماج الخطيرة حيث أنها تؤمن فعالية ضد العامل الممرض أكبر من أي صاد بمفرده. تستعمل المشاركات الدوائية في بعض الحالات لمنع ظهور المقاومة (مثل أخماج المتفطرات السلية). في الحالات الأخرى تستعمل المشاركات لأنها تؤمن فعالية متآزرة ضد العامل الممرض (مثلاً، البنسلين، وهو صاد فعال في الجدار الخلوي يسهل امتصاص الأمينوغليكوزيدات من قبل المكورات المعوية. في الحالات الباقية تستخدم المشاركات في المعالجات التجريبية لتغطية طيف واسع من العوامل الممرضة الكافية عندما لا يكون العامل الممرض محدداً أو عندما يكون الخمج بسبب خليط من المتعضيات (مثل تلوث البريتوان بالبرازيات). إن استعمال أكثر من دواء يزيد إمكانية حدوث التأثيرات السمية كما يزيد الكلفة، وغالباً ما يزيد من خطر حدوث الخمج الإضافي.

## مراقبة المعالجة بالصادات

يجب أن يكون الطبيب والمريض واعين للتأثيرات السمية الكافية. ويجب أن يكونا جاهزين لإيقاف الدواء في حال حدوث تأثيراً سمية خطيرة. في بعض الصادات تكون نسبة التراكيز الفعالة إلى التراكيز السمية للدواء منخفضة كما في الأمينوغليكوزيدات. وهكذا فإنه يجب مراقبة المستويات المصلية للدواء للتأكد من الجرعات المناسبة. في بعض الأخماج المحددة (مثل التهاب الشفاف الخمجي بمتعضيات مقاومة نسبياً). إن مراقبة فعالية الصادات في المصل بعد إعطاء الدواء بقليل (الذروة) وتتماً قبل إعطاء الدواء (النقطة الدنيا) قد تساعد في اختيار الصادات واستعمالاتها. على الرغم من أن هذه التقنيات غير معيارية جيداً إلا أن الأطباء غالباً ما يضبطون الأدوية والجرعات بهدف الحفاظ على عيارات مصلية قاتلة للجراثيم تساوي 8:1 على الأقل أثناء معالجة

يجب على الطبيب أن يعرف طيف فعالية الدواء ضد العوامل الممرضة المعزولة وآلية عمل هذا الدواء وفيما إذا كان قاتلاً للجراثيم أو مثبطاً لها في التراكيز الممكن تحقيقها. وكفاءة عامة، يغلب على الأدوية الفعالة في الجدار الخلوي أن تكون قاتلة. تكون الأدوية القاتلة للجراثيم ضرورية في معالجة الأخماج البعيدة عن استجابات المضيف الالتهابية الفعالة كما في التهاب السحايا والتهاب شفاف القلب. باستثناء الأمينوغليكوزيدات وبعض المضادات الحيوية التي تحوي الآزاليدات والمكروليدات، تكون عادة الأدوية المثبطة لتركيب البروتينات في المواقع الريبوزومية مثبطة للجراثيم.

## التأثيرات السمية للدواء

يجب أن يكون لدى الطبيب فهم شامل بمضادات استطباب الدواء كذلك التأثير الرئيسي السمي ومدى تكراره العام، هذا سوف يساعد في تقييم خطورة المعالجة وفي إرشادات المريض حول الارتكاسات الجانبية الممكنة. يجب البحث عن قصة فرط تحسس للدواء قبل وصف أي صاد، يجب تسجيل وجود أو غياب الارتكاسات السابقة للبنسلين لكل مريض. يجب اعتبار المرضى الذين لديهم سوابق فرط تحسس مباشر للبنسلين (مثل الوزيز، الشرى، انخفاض الضغط، تشنج الحنجرة أو وذمة وعائية في أي مكان) معرضين لخطر حدوث صدمة تأقية. يجب ألا يأخذ هؤلاء المرضى البنسلينات أو الأدوية المشابهة (السيفالوسبورينات أو الإيميبينيم Imipenem) إذا وجدت البدائل الملائمة، يمكن استخدام محددات الأرج للبنسلين العظمى والصغرى (منتجات التحلل والتي ترتبط مع بروتينات المصل لتشكيل النواشب) للتحري والكشف عن معظم الأشخاص الذين لديهم خطورة حدوث فرط حساسية خطير، إذا تبين وجود ارتكاس للاختبار الجلدي لهذه المحددات ولا توجد بدائل مناسبة للمعالجة بالبنسلين أو المركبات المشابهة يمكن إجراء إزالة تحسس للبنسلين لهؤلاء المرضى باستعمال بروتوكول مدرج من البنسلين داخل الجلد - يجب أن تجري عملية إزالة التحسس فقط بوجود استشارة من طبيب أمراض تحسسية خبير. المرضى الذين لديهم قصة اندفاعات حصبية الشكل غير مختلطة أو طفح متأخر بعد العلاج بالبنسلين يكون لديهم احتمال أقل لخطر حدوث فرط حساسية مباشر ويمكن أن يعالجوا بالسيفالوسبورينات حيث يبلغ خطر حدوث فرط حساسية متصالب للبنسلينات 5٪ تقريباً. وهناك دليل على أن حدوث فرط حساسية متصالب مع Aztreonam ويكون أقل شيوعاً.

## طريق الإعطاء

إن الإعطاء الفموي للصادات يستطيع غالباً الوقاية من المراضة و الكلفة المرافقة للإعطاء الخلالي (عبر الوريد أو داخل العضل). على الرغم من أن بعض الصادات (مثل الأموكسيسيلين والفلوروكينولونات) تمتص بشكل جيد جداً بعد الإعطاء الفموي إلا أن معظم المرضى في المشافي المصابين بأخماج شديدة يجب أن يعالجوا ولو مبدئياً على الأقل بالصادات داخل الوريدية، لا يمكن التنبؤ عادة بالامتصاص المعوي للصادات كما أن



## اختبار المقاومة للصادات

عندما تزداد خيارات المعالجة يمكن التنبؤ بظهور مقاومة للمعالجة بالصادات. ولهذا يجل على الأطباء أن يكونوا متأهبين لتقييم نماذج المقاومة في عوامل ممرضة معينة. يجري حالياً اختبار المقاومة بشكل روتيني في العوامل الممرضة الجرثومية وهو يستعمل بشكل متزايد في وضع خطط المعالجة ضد الفيروسات العكسية (راجع الفصل 107). لم تتم معايير بعض مقاييسات المقاومة بشكل كامل بعد، وجميعها تتطلب بعض الخبرة لتسهيل تفسير نتائجها، وهكذا فإن تفسير مقاييسات المقاومة يؤدي إلى تحديد قرارات العلاج سواء في الأخماج الخطيرة الجرثومية أو الفطرية أو الفيروسية، كما يجب مناقشتها بشكل عام مع طبيب أمراض خمجية خبير.

### أفق مساق مساق

- الصفوف الأحدث للأدوية المضادة للفيروسات الموجهة ضد التيمانات الكبد والفيروسات الأخرى.
- الصفوف الأحدث للأدوية المضادة للفيروسات العكسية الموجهة للأطوار المتعلقة من انتضاعف انميويسي
- الصفوف الأحدث لصادات الحرائية الموجهة للعضويات المقاومة للصادات.

حالات معينة من التهاب الشفاف الخمجي (مثل المكورات المعوية) حيث تكون نماذج مقاومة المتعضيات الدقيقة للصادات متباينة تماماً.

## العوامل المضادة للفيروسات

بما أن الفيروسات عوامل ممرضة داخل خلوية مجبرة فهي تعتمد على التداخلات مع الآلية الخلوية للمضيف بهدف إتمام دورة حياتها. وهكذا فإن العديد من خطط المعالجة المضادة للفيروسات تتحدد بسبب التأثيرات السمية على خلايا المضيف. يمكن الحصول على النوعية للفيروسات أو الخلايا المخموجة بالفيروسات عن طريق التداخل في عمل مركبات فيروسية مميزة (مثلاً البروتين M2 في فيروس الأنفلونزا والذي يعتبر هدفاً للأمانتيدين والريمانتادين) أو عن طريق تطوير أدوية مثل الأسيكلوفير الذي يجب أن يتفاعل مع الأنظمة الفيروسية (وفي هذه الحالة تتم فسفرته بواسطة التيميددين كيناز الخاص بفيروس الحلأ) قبل أن يصبح فعالاً. لكن بعكس الأدوية الصادة للجراثيم فإن العوامل المضادة للفيروسات تملك عادة طيفاً محدداً من الفعالية حيث يكون كل عامل فعال ضد عدد صغير من الفيروسات. لقد حدثت في التسعينات من القرن العشرين زيادة مثيرة في عدد وأنواع الأدوية الفعالة في معالجة الأخماج الفيروسية. لقد شكلت هذه الزيادة ثورة في مجال معالجات الأخماج الفيروسية (راجع الفصل 107). كما يتوقع حدوث تطورات إضافية في معالجة الفيروسات الأخرى (مثل التهاب الكبد B وC).

## العوامل المضادة للفطور

يعتبر العديد من الأدوية فعالاً في معالجة الأمراض الفطرية. معظمها يستهدف الفشاء الخلوي الحاوي على الارغوستيروول سواء عن طريق تثبيط تركيبه (الأزولات) أو عن طريق التجميع بقرب الارغوستيروول وزيادة نفوذية الفشاء (البولينيات). يثبط الفلوسيتوزين تركيب DNA الفطري. إن زيادة المقاومة ضد الأزولات والفلوسيتوزين بين الفطور الطبية المتعلقة بالطب تحد من استعمال هذه الأدوية عند المرضى الذين يحتاجون إلى معالجة مزمنة.

## الحمى والمتلازمات الحموية

### تنظيم درجة حرارة الجسم

على الرغم من أن حرارة جسم الإنسان الطبيعية تتراوح بشكل كبير إلا أن قياسات الحرارة الفموية الأكثر من 37.2°م (100.0°ف) تكون عادة غير طبيعية عند الأشخاص الأصحاء يتم الحفاظ على درجة حرارة الجسم المركزية ضمن مدى ضيق. ولهذا بالنسبة لكل شخص تجاوزت لديه اختلافات درجة الحرارة اليومية 1-1.5°م يعتبرون بلا ريب غير طبيعية. يتم ضبط هذا الثبات الحراري بواسطة نوى تحت المهاد التي تحدد مجموعة من النقاط لدرجة حرارة الجسم. يتأثر الثبات الحراري بتوازن معقد بين الآليات المولدة للحرارة والآليات الحافظة للحرارة التي ترفع درجة حرارة الجسم. وبالمقابل الآليات التي تشتت الحرارة وتقلص درجة حرارة الجسم. تتولد الحرارة بانتظام كحصول ثانوية لاستهلاك الحرارة الجبري (مثلاً الاستقلاب الخلوي، تقلص عضلة القلب، التنفس). عندما يحتاج الجسم إلى زيادة في درجة الحرارة تولد الارتعاشات. التقلصات العضلية الغير موجهة، كمية كبيرة من الحرارة، تنقبض الأوعية المحيطية لكي تقلل من فقد الحرارة باتجاه الوسط المحيط. وينفس الوقت يشعر الشخص بالبرد. ينشط هذا التفضيل الحراري السلوك المحافظ على الحرارة مثل التدثر ببطانية.

يحدث فقد الجبري للحرارة باتجاه المحيط عبر الجلد وعن طريق تبخر الماء من خلال التعرق والتنفس. عندما يحتاج الجسم للتبريد تتفعل آلية فقد الحرارة. يؤدي توسع الأوعية الجلدية إلى تبغ الأوعية الشعرية في الجلد و ارتشاح مؤقت في درجة حرارة الجسم لكن في النهاية تنخفض درجة الحرارة المركزية بسبب فقد الحرارة المتزايد عبر الجلد باتجاه الوسط المحيط الأقل حرارة. يعزز التعرق لفقد السريع للحرارة من خلال التبخر وبنفس الوقت يشعر الفرد بالدفء وينزع البطانية أو يقوم بفعاليات أخرى بهدف تعزيز فقد الحرارة.

### الحمى وفرط الحرارة

الحمى هي ارتفاع في درجة حرارة الجسم ناجمة عن زيادة في نقطة التحكم المنظمة للحرارة في ما تحت المهاد. وهكذا فإنه على الرغم من أن الحمى قد تنجم عن مواد خارجية المنشأ مثل النواتج الجرثومية إلا أن الزيادة في درجة الحرارة الجسم تتحقق من خلال آليات فيزيولوجية. وبشكل معاكس فإن ارتفاع الحرارة هي زيادة في درجة حرارة الجسم التي تتجاوز آليات الثبات الحراري الطبيعية، وكقاعدة عامة، نادراً ما تحدث درجات حرارة تزيد عن 41°م (105.8°ف) فيزيولوجياً وهي تدل على حدوث فرط حرارة. يمكن أن يشاهد فرط الحرارة بعد التعرّيات المجهدة، أو في المرضى المصابين بضربة حرارة.

ويحدث كرد فعل وراثي للمواد المخدرة (فرط الحرارة الخبيث). أو في الاستجابة للفينوتيازينات (متلازمة التقبض العصبي الخبيث) وأحياناً في المرضى المصابين باضطرابات الجملة العصبية المركزية مثل الشلل السفلي Paraplegia (راجع الفصل 117). يكون المرضى المصابين بالجلادات أيضاً غير قادرين على نشر الحرارة وبذلك فهم يعانون من فرط الحرارة (الاستحراق).

الحمى عادة هي استجابة طبيعية للخمج أو الالتهاب. تتفعل وحيدات النوى أو البالعات الكبيرة النسيجية بمعرضات عديدة لتحرير سيتوكينات متنوعة تملك فعالية مولدة للحمى (الشكل 94-1). يعتبر الانترلوكين 1 (IL-1) أيضاً عاملاً مساعداً أساسياً في بدء، الاستجابة المناعية. وهناك سيتوكين آخر مولد للحرارة هو العامل المنخر للورم TNF $\alpha$ ، أو cachectin وهو يفعل لليبوبروتين. ويمكن أن يلعب أيضاً دوراً في الانحلال الخلوي المناعي. كذلك يملك سيتوكين العامل المنخر للورم TNF $\beta$ ، أو ما يسمى اللمفوتوكسين. خصائص مشابهة. يملك العامل الرابع وهو الانترفيرون  $\alpha$  فعالية مضادة للفيروسات. راجع الفصل 91. كما أن الانترلوكين 6 (IL6) الذي يقوي الخلايا البائية المكونة للفلوبولينات المناعية، يملك أيضاً فعالية مولدة للحمى. تفعل مولدات الحمى داخلية المنشأ النوى أمام البصرية الأمامية فيما تحت المهاد لترفع نقطة التحكم بحرارة الجسم. إن الأخماج بجميع أنماط المتعضيات الدقيقة يمكن أن تترافق مع الحمى. كما أن الأذية النسيجية المترافق مع الالتهاب الناتج كما يشاهد في احتشاء العضلة القلبية أو الاحتشاء الرتوي أو بعد الرض يمكن أن تسبب حمى. وقد تترافق بعض الخبايا مثل اللغموما واللوكميما وكارسينوما الخلية الكلوية والكارسينوما الكبدية مع الحمى أيضاً. تعزى هذه الحالة في بعض الحالات التي تحرير مولدات الحرارة Pyrogen داخلية المنشأ من وحيدات النوى الموجودة في الاستجابة الالتهابية المحيطة بالورم. يمكن في حالات أخرى أن تحرر الخلية الخبيثة مولدات حرارة داخلية المنشأ. تتميز العديد من الاضطرابات المتوسطة مناعياً كأمراض النسيج الضام، داء المصل وبعض الارتكاسات الدوائية بالحمى. تكون آلية حدوث الحمى في معظم حالات الحمى الناجمة عن الدواء غير معروفة. عملياً يمكن لأي اضطراب مترافق مع استجابة التهابية (مثلاً التهاب المفاصل النقرسي) أن يترافق مع حمى. كما يمكن لنقص الاضطرابات الغدية كالانسمام الدرقي، القصور الكلوي، وورم القواتم أن تؤدي إلى حمى.

إن اشتراك الحمى مع الأخماج أو الاضطرابات الالتهابية يزيد الشك حول فائدة الحمى للمضيف. مثلاً يعتبر الانترلوكين 1 (IL-1) (مولد للحرارة داخلي المنشأ) حاسماً في بدء الاستجابة المناعية. كما تتميز بعض الاستجابات المناعية في الزجاج جزئياً بارتفاع الحرارة.



الشكل 94-1. الآلية الإمراضية للحمى.

الكولاجين الوعائي. يمكن أن يحدث لدى المرضى المصابين بالبرداء حمى ناكسة مع نوبات قشعريرة ارتعاشية، وحمى عالية، وتفضل بين فترات الحمى فترات من 1-3 أيام تكون فيها حرارة الجسم طبيعية ووضع عام جيد نسبياً. يكون المرضى المصابين بالسل مرتاحين نسبياً وغير واعين لحرارة جسمهم المرتفعة بشكل واضح. تكون درجة حرارة أجسام المرضى المصابين بتبولن الدم uremia، الحمض الكيتوني السكري، أو القصور الكبدى أخفض بشكل عام. ولذلك فإن قراءات درجة الحرارة الطبيعية عند هؤلاء الأفراد يمكن أن يشير إلى خمج. وبشكل مشابه يكون المرضى المسنون المصابون بخمج ما غير قادرين على الرد باستجابة حموية وقد يوجد بدلاً من ذلك نقص في الشهية، تخليط ذهني، أو حتى هبوط ضغط بدون حمى - إن إعطاء الأدوية المضادة للالتهاب (مثل الأسبرين، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الستيروئيدات القشرية) أيضاً يؤدي إلى تقليل أو حتى انعدام الاستجابة الحموية.

### المتلازمات الحموية الحادة

تعتبر الحمى أحد الشكاوى الأكثر شيوعاً التي تدفع المريض للحضور إلى الطبيب ويكون الاختيار في تمييز الأفراد القلائل الذين يحتاجون إلى معالجة خاصة من بين الكثيرين المصابين بأمراض حميدة محددة لذاتها. يمكن تبسيط المقاربة بتصنيف المرضى إلى 3 مجموعات: (1) المرضى الذين لديهم حمى بدون أعراض أو علامات موضعية. (2) الذين لديهم حمى واندفاعات. (3) والذين لديهم حمى واعتلال عقد لمفية، يناقش هذا الفصل فقط الحمى الناجمة عن الأحياء الدقيقة المرضية. ومن الواضح أنه يمكن لأمراض المناعة الذاتية والورمية وحالات إمراضية أخرى أن تسبب الحمى أيضاً.

### الحمى فقط

معظم المرضى الذين تكون الحمى شكواهم الوحيدة تفارقهم الحمى عفواً أو تترافق بأعراض سريرية موضعية أو موجودات مخبرية خلال 2-3 أسابيع من بدء المرض (الجدول 94-1). يمكن اعتبار المريض بعد فترة 3 أسابيع مصاباً بحمى مجهولة السبب (FUO) وهذا دلالة على مجموعتها المحددة باعتبارات علاجية كما سيناقتش لاحقاً.

وتفضل بعض المتعضيات الخامة درجات الحرارة الأقل. لكن ليس من المؤكد كون الحمى مفيدة للبشر في أي مرض خمجي إلا في حالة ممكنة وهي الإفرنجي العصبي. تكون الحمى ضارة في بعض الحالات. يمكن للحمى في المرضى المصابين بأمراض دماغية باطنة وحتى في الأشخاص الأصحاء المسنين أن تسبب تخليطاً ذهنياً وعدم توجه. يمكن للحمى وتسرع القلب الناجم عنها أن تثبط المرضى. وخاصة المسنين. المصابين بأمراض قلبية تنفسية خطيرة. يمكن أن تؤدي الحمى لدى الأطفال الصغار إلى نوب اختلاجات. يجب ضبط الحمى خاصة عندما يكون المريض منزعجاً بوضوح أو عندما تشكل الحمى خطراً خاصاً على المريض. يجب أن تعالج الحمى عند الأطفال الذين لديهم سوابق نوب اختلاجات حموية أو المرضى المصابين بقصور قلب احتقاني أو باحتشاء عضلة قلبية حديث. بمضادات الحمى مثل الساليسيلات أو الاسبيتامينوفين. تستطع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) أو الاسبيتامينوفين عند الأطفال بسبب دور الساليسيلات المسبب لمتلازمة Raye's.

تنتج ضربة الحرارة غالباً دوماً عن التعرض المديد لحرارة ورطوبة عاليتين في الوسط المحيط، وبطريقة أخرى تترافق عادة في الأفراد الأصحاء مع التعاريف العنيفة. تتميز هذه الحالة بدرجة حرارة جسم أكبر من 40.6 (F °105) حتى تبلغ درجة الحرارة المركزية (39°C) المقاربة العلاجية الأولية الأكثر فعالية ويجب أن يتبعها تسريب وريدي بالسوائل المناسبة لتصحيح فقد السوائل والشوارد المذكورة سابقاً.

### أنماط الحمى

ينتج عن التبدلات اليومية الطبيعية في حرارة الجسم حدوث ذروة حرارة في فترة بعد الظهر المتأخرة أو الصباح الباكر. وتبقى هذه التبدلات غالباً عندما يصاب المريض بالحمى. في بعض الحالات قد تكون نماذج الحمى مساعدة في الدلالة على سبب الحمى. تدل العرواءات Rigors. وهي قشعريرة ارتعاشية حقيقية. على وجود عملية جرثومية أو خاصة في حالة خمج في مجرى الدم، رغم إمكانية حدوثها في حالات الخمج الفيروسي وكذلك في الارتكاسات الدوائية أو التالية لنقل الدم. يمكن أن تشير الحمى المعاودة Hectic fever والتي تتميز بتأرجحات واسعة في درجة الحرارة إلى وجود خراج سل منتشر أو داء

الجدول 94-1. الأحماج التي تتظاهر بحمى كمظهر مفرد مسيطر

| العامل الخامج  | الوبائيات قصة تعرض   | موجودات سريرية ومخبرية   | التشخيص   |
|--|--|--|---|
| فيروس<br>الفيروس الأنفي، العددي نظير<br>الأنفلونزا، المعوي، إيكو               | لا توجد ( لفيروس العددي في الاوبئة)<br>طبيب، حائجة   | أعراض خمج طريق تنفسي علوي<br>عالباً وأحياناً التهاب سحايا<br>عقيم، طفح، ألم جنب، خناق<br>حلثي          | زرع شرطي وبلعومي، مصلبات  |
| الأنفلونزا<br>CMV, EBV   | الشتاء، حائجات<br>راجع النص  | صداع، ألم عضلي، ألم مفصلي  | زرع بلعوم، مصلبات   |
| حمى قراد كولوزادو  | في المناطق الحبيبية العربية الشمالية<br>العربية، التعرض للقراد                                   | مرض ذو طورين<br>قلة بيض  | زرع دم و"CSF، المستضد الميروسسي<br>المرافق للكريات الحمر (ومضان<br>مناعي غير مباشر) |
| جرثومي<br>عنفوديات مدعبة   | متعادلي الحشرات الوريدية، المرضى<br>الموسع لديهم قنية بلاستيكية<br>وريدية، تحال دموي، التهاب جلد | يجب نمي التهاب الشفاف  | زرع الدم  |
| الميسيريا وحيدة الحلية<br>السالمونيلا التيفية والسالمونيلا<br>نظيرة التيفية    | صعف المناعة المتواسطة بالخلايا<br>الماء أو الطعام الملوث من قبل حامل أو<br>مرضى                  | يحدث لدى النصف التهاب سحايا<br>صداع، ألم عضلي، إسهال أو<br>إمساك، بقع وردية عابرة                      | زرع دم و"CSF<br>زرع دم ونقي عظم مبكر، زرع براز<br>متأخر                             |
| العقديات<br>بعد التعرض للحيوانات   | داء ثقل الصمامي  | حمى خفيفة، تعب، فقر دم   | زرع دم  |
| <i>Coxiella burnetii</i> (حمى Q)   | دواجن (مواشي) مجموعة   | صدغ خلف العين، أحياناً ذات رئة،<br>التهاب كبد، التهاب شفاف سلبي<br>الزرع                               | مصلبات  |
| لوبيات <i>interrogans</i>  | ماء ملوث بسول الكلاب والقطط<br>والقوارض والثدييات الصغيرة  | صداع، ألم عضلي احتقان ملتحمي<br>المرض تسائي الطور، التهاب<br>سحايا عقيمة                               | مصلبات  |
| أنواع البروسيلا  | التعرض للأشغال أو المسجات ليلية<br>الملوثة   | أحياناً التهاب بريخ  | زرع دم ومصلبات  |
| <i>Ehrlichia</i><br><i>Chaffeensis</i><br>الأحماج الحبيبية<br>المتفطرات السلية | لحسوب والجنوب الشرقيين تعرض<br>لقراد الأبل أو الكلب  | بدء حاد بصداع، حمى، ألم عضلي،<br>قلة كريات بيض وصفيفحات  | PCR ومصلبات   |
|  | التعرض لمرض مصاب بالسل، اخبار<br>سلين جلدي ايحابي معوم   | بشير الأثة لتطهري إلى الخمج<br>الغضري نشير البيلة القبحية<br>العقيمة أو البيلة الدموية إلى<br>خمج كلوي | زرع وتشريح مرصبي للكبد ونقي<br>العظم  |
| التوسجات ذات المحفظة   | وديان نهر المسيسي ودهيب  | دات رئة آفات قموية بلعومية   | مصلبان، تشريح مرصبي وزرع<br>للآفات الكبدية والفموية ونقي<br>العظم                   |

CMV = الفيروس التضخم للخلايا CSF = السائل الدماغي الشوكي، EBV = فيروس ابشتاين بار، PCR = تفاعل سلسلة البوليميراز

## الأحماج الفيروسية

الفيروسات المعوية وفيروسات إيكو في الصيف وعادة يكون بشكل جائحة، تعود المتلازمات الحموية غير المميزة في معظمها إلى الأحماج بالفيروسات المعوية، لكن تتأكد الآلية الإمراضية أكثر بدقة عندما يظهر طفح نقطي، التهاب سحايا عقيم، أو متلازمات غير متميزة مثل الخناق الحلثي (التهاب بلعوم حويصلي ناجم عن فيروس كوكساكي A) أو ألم جنبى حاد (حمى، ألم في جدار الصدر، تألم بالضغط ناجم عن فيروساك كوكساكي B).

في الأفراد الشباب الأصحاء، تمثل الأمراض الحموية الحادة عادة أحماجاً فيروسية، نادراً ما يمكن معرفة العامل المسبب وهذا يعود بشكل كبير إلى أن تحديد التشخيص الدقيق نادراً ما يتطلب إجراءات علاجية ضخمة. تترافق أحماج الفيروسات الأنفية ونظيرة الأنفلونزا أو الفيروسات الغدية عادة ولكن ليس دوماً على أعراض زكام أو خمج الطريق التنفسي العلوي (سيلان أنفي، ألم في الحلق، سعال، وبحة صوت). تحدث أحماج

الرئيسي أيضاً لسلاسل نظيرة التيفية لكنها تسبب مرضاً أقل شدة من السالمونيلا التيفية والتي تكتسب عن طريق تناول ماء أو طعام ملوث بمواد برازية من حامل مزمّن أو مريض مصاب بالحمى التيفية. يجب أن يتم ابتلاع أعداد ضخمة من الجراثيم ( $10^6-10^8$ ) حتى تسبب المرض في الثوي الطبيعي. عوامل الخطورة الرئيسية لدى الثوي هي انعدام حمض كلور الماء. سوء التغذية. الخبثات (وخاصة للمفومات)، فقر الدم المنجلي، والعيوب الأخرى في المناعة الخلطية والخلوية. تخترق السالمونيلا التيفية الجدار المعوي وتدخل إلى الجريبات اللمفاوية (لويحات باير) حيث تتكاثر ضمن البالعات وحيدة النوى وتؤدي إلى تفرح موضعي. يحدث خمج الدم الأولي بالانتشار إلى الجهاز الشبكي البطاني (الكبد، الطحال، ونقي العظم). وبعد عدة انقسامات في هذه المواقع يحدث الخمج الدموي الثانوي ويصبح موضعاً في آفات مثل الأورام، أمهات الدم، والاحتشاءات العظمية. يؤدي خمج الحويصل الصفراوي وخاصة في حال وجود حصيات صفراوية إلى حالة حامل مزمّن. يصاب المرضى بعد أسبوعين تقريباً من التعرض بحمى مديدة، قشعريرة، صداع، وآلم عضلي. يمكن أن يوجد إسهال أو إمساك ولكنها لا تسيطر عادة على الصورة المرضية. أحياناً قد تظهر مجموعات من البقع الوردية (آفات حطاطية بقعية حمامية 2-4 ملم) تظهر على القسم العلوي من البطن ولكنها سريعة الزوال. إذا تركت الحمى التيفية بدون معالجة فإنها تتحلل وتزول عادة في فترة شهر واحد. لكن معدل حدوث المضاعفات يكون غالباً سبب انتقاب الأمعاء، الخمج الانتقالي، والوهن العام عند المرضى: وتتجاوز معدل الوفيات 20% في حال عدم المعالجة بالمضادات الحيوية: يمكن عزل السالمونيلا التيفية من الدم أو البراز لتأكيد التشخيص. يجب معالجة الحمى التيفية بالسيفافوسبورينات الجيل الثالث أو الكينولونات المفطورة.

قد يكون الخمج الجرثومي الموضع خفياً سريرياً ويتظاهر على شكل متلازمة حموية غير مميزة. يمكن للخراج داخل البطن، ذات العظم والنقي الفقرية، التهاب البلعوم بالعقديات، خمج السبيل البولي، التهاب الشفاف الخمجي وذات الرئة الباكرا أن تؤدي جميعها إلى حمى مع أدلة قليلة محيرة حول مكان الخمج. ولذلك يجب إجراء تحليل للبول، زرع للدم والحلق، صورة صدر في المرضى الحمويين الذي يبدون مظاهر تدل على وجود خمج جرثومي.

إحدى عشر حالة من استئشق الجمرة في الولايات المتحدة. حيث أشير إلى أن هذا الخمج الجرثومي سبب جديد هام للحمى بدون علامات موضعية باكرا شوهدت هذه الحالات لدى 7 رجال مع فترات حضانة تراوحت من 5 إلى 11 يوم. يأتي المرض بطورين مع مرض أولي شبيه بالأنفلونزا ثم يتبع بمتلازمة خمجية مع كربة تنفسية شديدة. جميعهم لديهم صورة صدر شاذة. مع انصبابات جنبية مثبتة لدى الأغلبية. مع اتساع المنصف، وارتشاحات رئوية، مع معدل أعلى لزروعات الدم الإيجابية. التعرف الباكر والبدء بالمعالجة المضادة للأحياء الدقيقة للأشخاص. المعالجة المضادة للأحياء الدقيقة الوقائية للأشخاص ذوي التعرض المهم حاسمة. ويتابع ويقوة الاستعمال الكامن للقاح وقائي.

تشير المسوح المصلية أيضاً إلى أن العديد من الفيروسات المحمولة في مفصليات الأرجل (فيروس التهاب الدماغ كاليفورنيا، التهاب الدماغ الخيلي الفينزويلي الشرقي والغربي، التهاب دماغ القديس لويس) تسبب عادة أمراض حموية خفيفة محددة لذاتها. تسبب الأنفلونزا الماء في الحلق، سعال، آلم عضلي، مفصلي وصداع بالإضافة إلى الحمى، وتحدث غالباً بشكل جائحة خلال شهور الشتاء. ولكن ليس شائعاً أن تستمر الحمى أكثر من خمسة أيام في الأنفلونزا غير المختلطة.

يمكن لمتلازمات داء وحيدات النوى الناجمة عن فيروس إبشتاين بار، الخمج الأولي بالإيدز (راجع الفصل 117) والفيروس المضخم للخلايا، وفي حالات قليلة - المقوسات القندية، أن تتظاهر بشكل مشابه للتيفية. أي أنها حمى لكن مع اعتلال عقد لمفية قليل أو غير موجود. لقد نوفش كل من التشخيص والمعالجة في فقرة تالية في فصل اعتلال العقد اللمفية المعمم، وهي التظاهرة الأكثر نموذجية لهذه العمليات.

إن متلازمات داء وحيدات النوى، ما عدا الخمج بال HIV الحاد، تكون عادة محدودة لذاتها. ولذلك يكون الدافع لتحديد تشخيص معين قليلاً. يمكن أن تسمح الزروع الفيروسية للحلق والشرح بالإضافة إلى الأضداد النوعية للفيروسات في العينات المصلية المأخوذة من ناقة أو مصاب إصابة حادة بالقيام بتشخيص استعادي للآلية الفيروسية النوعية، إلا أن التفريق بين والأسباب الأخرى يعتبر بالمقابل ذو أهمية حاسمة.

### الأخماج الجرثومية

يمكن أن تسبب الأمراض الجرثومية خمجاً دموياً Septicemia يسيطر على الصورة السريرية (راجع الفصل 95). تسبب العقنوديات المذهبة عامة الخمج الدموي وأحياناً بدون بؤرة أولية واضحة. وقد تكون الحمى هي التظاهرة السريرية الشائعة للمرض. يجب أخذ الخمج الدموي بالعنقوديات المذهبة بعين الاعتبار في المرضى الخاضعين لمعالجة وريدية عبر كانيولا بلاستيكية أو مرضى التحال أو متعاطي المخدرات عبر الوريد والمرضى المصابين بجلادات مزمنة. في المرضى المصابين بتجرثم الدم بالعنقوديات المذهبة يكون تحديد وجود أو عدم وجود الخمج داخل الوعائي أساسياً لتحديد فترة المعالجة. الأعراض التالية أكثر نموذجية في التهاب الشفاف: خمج مكتسب من المجتمع، فترة طويلة من الأعراض، غياب بؤرة الإنتان القابلة للاستئصال (مثل الكانيولا داخل الوريدية أو خراج في النسيج الرخوة)، أماكن انتقالية للخمج (مثل الصمة الرئوية الجرثومية، التهاب المفاصل، التهاب السحايا)، أعمار صغيرة، سوابق إدمان مخدرات عبر الوريد، ونفخة حديثة في القلب. يشاهد الخمج الدموي بالليستريا وحيدة النواة *Listeria Monocytogene* عند المرضى ذوي المناعة المتوسطة بالخلايا المثبطة. ويكون لدى حوالي نصف هؤلاء المرضى التهاب سحايا. أحياناً تفترض المتلازمة السريرية البطيئة الآلية المرضية لتجرثم الدم بالليستريا وحيدة النواة أو العقنوديات المذهبة.

يمكن أن تتظاهر الحمات المعوية أيضاً على شكل تحت حاد على الرغم من وجود تجرثم دم. إن الأنواع الأساسية الأكثر إحداثاً لهذه المتلازمة هي السالمونيلا التيفية والتي يشكل الإنسان مستودعاً لها وكذلك السالمونيلا نظيرة التيفية C,B,A. يعتبر الإنسان المستودع

مهنيًا أو بتناول منتجات لبنية غير مبسترة. يتميز الداء الحاد بالقشعريرة والحمى والصداع والألم المفصلي وأحياناً باعتلال العقد اللمفية والضعامة الكبدية والطحالية. يمكن أثناء تجرثم الدم المرافق أن تنزوع الجراثيم في أي عضو. يعد التهاب البربخ و الخصية والإصابة الفقرية أو الحرقفية العجزية موجودات موضعية مميزة. يمكن أن ينكس داء البروسيليا أو يدخل في المرحلة المزمنة مع أو بدون المعالجة الصحيحة بالصادات في المرحلة الحادة. يمكن عزل أنواع البروسيليا من الدم أو السوائل الأخرى العقيمة عادة. لكن تتطلب المتعضية وسطاً خاصاً وظروفاً معينة حتى تنمو والا يوضع التشخيص اعتماداً على المصلية. تتكون المعالجة من Doxycycline 100 مغ مرتين يومياً والريفامبين Rifampin 600 مغ/يوم يعطى فموياً لمدة 21 يوم تعتبر المشاركة بين trimethoprim 480 مغ/يوم مع السلفوميتوكسازول sulfamethoxazole 2400 مغ/يوم فموياً بديلاً مقبولاً (وخاصة في الأطفال) لكن قد يحدث النكس بشكل متكرر.

#### الخمج الحبيبي

التدرن Tuberculosis. يمكن للتدرن خارج الرئوي والتدرن الدخني أن يتظاهر أيضاً كمتلازمات حموية. قد تكون صورة الصدر الأولية في التدرن المنتشر طبيعية وتكون اختبارات السلين غالباً غير متفاعلة. تكون هذه الحالة واقعية بشكل خاص عند المرضى المسنين. ويجب دائماً أن تشير F40 إلى هذه الإمكانية. تكون فائدة الخزعة الكبدية وخزعة نقي العظم عظيمة في الداء الدخني. يمكن أن يتظاهر السل البولي أو الفقري على شكل حمى غير مفسرة. لكن القصة الدقيقة وتحليل البول وتصوير الحويضة عبر الوريد والصور الشعاعية للعمود الفقري يجب أن تظهر مكان النسيج المصاب. يجب معالجة التدرن خارج الرئوي في الشهرين الأولين بـ Isoniazid، 300 مغ فموياً، Rifampin، 600 مغ فموياً، Ethambutol 10 ملغ/كغ/يوم، pyrazinamid 15-30 ملغ/كغ (حد أقصى 2 غ/يوم) فموياً. ثم بعد ذلك تتابع المعالجة بالإيزونيازيد والريفامبين لمدة 7 أشهر (تكون أطول في حالات السل العظمي). يمكن إيقاف الإيتامبتول عندما تظهر المتعضية أنها حساسة للإيزونيازيد. قد تكون الستيروئيدات مفيدة كإجراء داعم في المريض المصاب بسمية جهازية شديدة أو بإصابة جملة عصبية مركزية (راجع الفصل 96). ويجب إنقاص جرعة الستيروئيدات حالما يظهر المريض تحسناً في الأعراض.

داء النوسجات Histoplasmosis. يكون معظم الأفراد المقيمين في الأماكن المستوطنة في وادي نهري المسيسيبي وأوهايو مصابين بداء حموي تحت سريري محدد لذاته وكتظاهرة لداء النوسجات الرئوي الحاد. على الرغم من أن المرضى قد يشكون من ألم في الصدر أو سعال إلا أن الفحص السريري للصدر يكون سلبياً عادة بالرغم من أن الموجودات المرضية على الصور الشعاعية، حيث توجد ارتشاحات واعتلال عقد منصفية وسرية. وبذلك فإنه في غياب الصور الشعاعية فإنه من السهل إغفال إصابة الطرق التنفسية السفلية للمرض. تكون عيارات تثبيت المتعمة المرتفعة على الأقل 32:1 أو لأربعة أضعاف، موجهة نحو تشخيص داء النوسجات الحاد. على الرغم من أن الزوال السريع للأعراض هو العادة، إلا أن حدوث إصابة مديدة (أكثر من 2-3 أسابيع) غير شائع وقد يتطلب معالجة مضادة للفطور

#### المتلازمات الحموية المترافقة

##### مع التعرض للحيوانات

تتوافق كل من الحمى Q وداء البروسيليا (الحمى المالطية) وداء البريميات مع قصة تعرض لسوائل من حيوانات مخموجة ويمكن أن يكون لها تظاهرات سريرية مماثلة. الحمى Q. تعتبر الحمى Q سبباً أقل تميزاً للأدواء الحموية الحادة. يتم خمج البشر بواسطة استنشاق الجزيئات المحمولة بالهواء أو بواسطة التماس مع السوائل المشيمية أو الأمينية للحيوانات المخموجة. وقد يبقى مصدر التعرض الحيواني غير ملاحظ، على سبيل المثال. عندما حصل انتشار للحمى Q في جامعة كولورادو. كلية الطب، فإن 70٪ من الأشخاص المخموجين لم يكن لديهم تعرض مباشر للأغنام المخموجة.

تبدأ الحمى Q بشكل سريع جداً وهذه صفة مميزة وتترافق مع صداع شديد خلف المقلة، حمى مرتفعة، قشعريرة، وألم عضلي. يمكن أن تحدث ذات رئة أو التهاب كبد لكنها نادراً ما تكون شديدة. يوضع التشخيص غالباً بالاعتماد على الارتفاع لأربعة أضعاف في عيار الأضداد المثبتة للمتعمة. إذا لم تعالج فإن هذه الحمى تمتد لفترة 2-14 يوم. تكون coxiella Burnetii حساسة للتراسكلين والذي يجب أن يستخدم لمعالجتها (2 غ/يوم فموياً لمدة 14 يوم). قد تسبب الحمى Q التهاب شغاف ويكون هذا الالتهاب على شكل إعادة تفعيل الخمج بصورة واضحة. إن حدوث ضخامة كبدية وقلة صفائح عند مريض كان الزرع لديه سلبياً لالتهاب شغاف يعتبر دليلاً على هذا التشخيص. داء البريميات الرقيقة Leptospirosis. يحدث الخمج البشري بـ Leptospira interrogans عن طريق التعرض لبول الكلاب والقطط والثدييات البرية والقوارض المخموجة. يكون التعرض في المزارع أو في المسالخ أو أثناء رحلات الكشاف أو السباحة في ماء ملوث مألوفاً. يصاب المرضى بعد فترة حضانة تمتد حوالي أسبوع، بقشعريرة وحمى عالية وصداع وألم عضلي. يأخذ المرض غالباً سيراً ذا طورين خلال الطور الثاني من المرض تكون الحمى أقل وضوحاً لكن الصداع والألم العضلي شديدين جداً ويصعب الفتيان والإقياء والألم البطني أعراضاً بارزة. ويكون التهاب السحايا العقيم التظاهرة الأهم في الطور الثاني أو المناعي للمرض. يعتبر انصباب الملتحمة العينية مع وجود أوعية ملتوية (تشبه نازعة السدادات الفلينية) واضحة محيطية بالحافة علامة مبكرة مفيدة في تشخيص داء البريميات الرقيقة. يمكن أن يحدث اعتلال عقد لمفية وضخامة كبد وضخامة طحال. يمكن لداء البريميات أن يتابع سيراً سريرياً أكثر شدة يتميز بقصور الوظيفة الكلوية والكبدية وتآهب للنزف (متلازمة ويل ويل's). يظهر الفحص في مجهر ذو ساحة مظلمة وجود البريميات الرقيقة في سوائل البدن. يوضع التشخيص بوجود ارتفاع لأربعة أضعاف في عيار أضداد الرصاصات الدموية غير المباشرة. تقلل المعالجة المبكرة بالصادات من فترة الحمى وقد تنقص المضاعفات، لكن حتى تكون الصادات فعالة يفترض أن تعطى قبل تشكل المصلية. تكون المعالجة بالبنسلين 2.4-3.6 مليون وحدة/يوم. أو بالتتراسكلين 2.0 غ/يوم فموياً فعالة.

داء البروسيليا Brucellosis. تخمج أنواع البروسيليا الجهاز البولي التناسلي للماشية (البروسيليا المجهضة)، والخنازير (البروسيليا الخنزيرية) والماعز (البروسيليا المالطية). يتعرض الأشخاص للخمج

بالأمفوتريسين B والايترakonazol. يمكن أن يحدث داء النوسجات المنتشر كنتيجة لإعادة تفعيل الخمج الكامن في الأفراد مكبوتي المناعة (مثل المصابين بفيروس HIV [ATDS]) أو قد يعكس خمجاً أولياً غير مضبوط أو مضبوط بشكل جزئي. وتكون الإصابة الحموية في مثل هؤلاء المرضى بارزة.

يمكن أن توجد عادة عقيدات فموية بلموعية وآفات متقرحة بشكل شائع في داء النوسجات المنتشر. تسمح الخزعة المأخوذة من هذه الآفات بالتشخيص السريع للمرض. تكون الدراسات المصلية أقل إفادة في داء النوسجات المنتشر لأنها تكون إيجابية في أقل من نصف الحالات، لكن الزرع والعينات المأخوذة من نقي العظم والملونة بميتينامين الفضة يجب أن تحدد التشخيص. في مرضى الإيدز يكون تحري مستضدات النوسجات في البول منبئاً حساساً لوجود الخمج المنتشر. يعالج داء النوسجات بالأمفوتريسين B 0.5-0.6 مغ/كغ/يوم عن طريق الوريد حتى الوصول لجراحة كلية 2-3 غ. ويبدو أن الايتراكونازول 400-600 مغ/يوم لمدة 6-12 شهراً بشكل بديلاً فعالاً للمرضى غير القادرين على تحمل الأمفوتريسين B والذين ليس لديهم إصابة سحائية.

الأخمج الحبيبية الأخرى. تؤدي البرداء (Malaria) إلى نوبات حموية قد تحدث في بعض الحالات كل 48 ساعة (المتصورات النشيطة P.vivax) إلى 72 ساعة (متصورة ملارية P.Malaria). يجب الشك بالتشخيص عند المسافرين العائدين من مناطق موبوءة أو عند متعاطي المخدرات الوريدية أو عند متلقي دم منقول. تسبب المتصورات المنجلية P.Falciparum مستويات عالية من تطفل الدم، (تلوث الدم بالطفيليات parasitemia) وتكون مترافقة مع نسبة وفيات عالية ما لم يشخص ويعالج المرض بشكل سريع. يحدث في هذا الشكل من البرداء حمى يومية. على الرغم من أن المتصورات النشيطة. والمتصورات الملارية قد تسبب خمجاً ناكساً مباشراً بعد الخمج الأولي بسبب الخمج خارج الكريات الحمر الكامن، إلا أن مسيرة المرض تكون أخف. إن ظهور الطفيليات في لطاخات الدم يؤكد تشخيص البرداء.

قد يتظاهر العديد إن لم يكن معظم الأمراض الحمجية بالحمى كمرض أول مع مشاركة تحت سريرية أو عرضية لأجهزة عضوية معينة. الأمثلة على ذلك تشمل داء المستخفيات، داء الفطار الكرواني، داء الببغاء، الخمج بأنواع الفيلقيات، وأخمج المظفورات الرئوية. تؤدي إصابة هذه العوامل الممرضة للرئة إلى أعراض قليلة في الفحص السريري غالباً، إلا أن صورة الصدر تظهر شذوذات أكثر وضوحاً من المأخوذة من الشك السريري.

## الحمى والطفح

يمكن لبعض المتلازمات الحموية التي نوقشت للتو أن تترافق مع طفح (الجدول 94-2). لكن يتناول هذه المقطع الأمراض التي يكون فيها الطفح عرضاً بارزاً للمرض. إن أخطر الأخماج المهددة للحياة والتي تترافق مع حمى وطفح تتضمن خمج الدم بالمكورات السحائية، تجرثم الدم بالمنقوديات وحمى الجبال الصخرية المبقعة.

الجدول 94-2: التشخيص التفريقي للعوامل الخافضة المسببة للطفح والحمى

|                         |
|-------------------------|
| حمى حثالة بعمية         |
| أخبرهات الحمى           |
| حمى (TIF) 1-2 أسابيع    |
| حمى (TIF) 3-4 أسابيع    |
| حمى (TIF) 5-6 أسابيع    |
| حمى (TIF) 7-8 أسابيع    |
| حمى (TIF) 9-10 أسابيع   |
| حمى (TIF) 11-12 أسابيع  |
| حمى (TIF) 13-14 أسابيع  |
| حمى (TIF) 15-16 أسابيع  |
| حمى (TIF) 17-18 أسابيع  |
| حمى (TIF) 19-20 أسابيع  |
| حمى (TIF) 21-22 أسابيع  |
| حمى (TIF) 23-24 أسابيع  |
| حمى (TIF) 25-26 أسابيع  |
| حمى (TIF) 27-28 أسابيع  |
| حمى (TIF) 29-30 أسابيع  |
| حمى (TIF) 31-32 أسابيع  |
| حمى (TIF) 33-34 أسابيع  |
| حمى (TIF) 35-36 أسابيع  |
| حمى (TIF) 37-38 أسابيع  |
| حمى (TIF) 39-40 أسابيع  |
| حمى (TIF) 41-42 أسابيع  |
| حمى (TIF) 43-44 أسابيع  |
| حمى (TIF) 45-46 أسابيع  |
| حمى (TIF) 47-48 أسابيع  |
| حمى (TIF) 49-50 أسابيع  |
| حمى (TIF) 51-52 أسابيع  |
| حمى (TIF) 53-54 أسابيع  |
| حمى (TIF) 55-56 أسابيع  |
| حمى (TIF) 57-58 أسابيع  |
| حمى (TIF) 59-60 أسابيع  |
| حمى (TIF) 61-62 أسابيع  |
| حمى (TIF) 63-64 أسابيع  |
| حمى (TIF) 65-66 أسابيع  |
| حمى (TIF) 67-68 أسابيع  |
| حمى (TIF) 69-70 أسابيع  |
| حمى (TIF) 71-72 أسابيع  |
| حمى (TIF) 73-74 أسابيع  |
| حمى (TIF) 75-76 أسابيع  |
| حمى (TIF) 77-78 أسابيع  |
| حمى (TIF) 79-80 أسابيع  |
| حمى (TIF) 81-82 أسابيع  |
| حمى (TIF) 83-84 أسابيع  |
| حمى (TIF) 85-86 أسابيع  |
| حمى (TIF) 87-88 أسابيع  |
| حمى (TIF) 89-90 أسابيع  |
| حمى (TIF) 91-92 أسابيع  |
| حمى (TIF) 93-94 أسابيع  |
| حمى (TIF) 95-96 أسابيع  |
| حمى (TIF) 97-98 أسابيع  |
| حمى (TIF) 99-100 أسابيع |

Rocky Mountain Spotted Fever (RMSF)

## الأمراض الجرثومية

تكون كل الآفات الحبرية والفرضيات والقوباء النخرية مترافقة مع تجرثم الدم (راجع الفصل 95). يؤدي خمج الدم المنتشر بالمكورات البنية إلى حدوث آفات حويصلية بشرية أو نزفية أو نخرية متأثرة على قاعدة حمامية. وتكون نموذجية على الأطراف وخاصة السطوح الظهريّة (راجع الفصل 106). يعتبر تجرثم الدم بالمكورات السحائية

### أمراض الركتسيا

هناك 3 أمراض ركتسية مستوطنة في الولايات المتحدة هي: حمى الجبال الصخرية المبقعة RMSF، حمى Q، والتيفوس الجرذي. لا يعتبر الطفح وصفيًا لحمى Q، كما يعتبر اسم حمى الجبال الصخرية المبقعة مغلوطة لأن معظم الحالات تحدث في الولايات المتحدة الشمالية الشرقية. يتم انتقال العامل المسبب وهو الركتسيا الركتسية من الكلاب (أو الحيوانات البرية الصغيرة) إلى القراد ثم إلى البشر. يحدث الخمج بشكل رئيسي خلال الشهور الأكثر حرارة وهي فترة نشاط القراد الأعظمي. وقد ذكر حوالي ثلثي المرضى قصة تعرض للقاراد. يحدث بعد 2-14 يوماً بدء صاعق لصداق جبهي شديد وقشعريرة وحمى وألم عضلي والتهاب ملتزمة. وفي حوالي ربع المرضى يحدث سعال وزلة تنفسية. قد يكون التشخيص في هذه النقطة غامضاً، يبدأ الطفح بشكل مميز في اليوم 3-5 من المرض على شكل بقع حمامية 1-4 ملم على اليدين، الرسفين، القدمين والكاحلين. يمكن أن تصاب الراحتين والأخصمين أيضاً. قد يكون الطفح عابراً لكنه ينتشر عادة إلى الجذع وقد يصبح حبرياً. تتطور في بعض الحالات الشديدة جداً حدوث اعتلال تخثر داخل وعائي يجب وضع التشخيص والمعالجة الملائمة على أساس الموجودات السريرية. يظهر اختبار تثبيت المتممة النوعي ارتفاعاً في المعيار ويسمح بتأكيد استعدادي للتشخيص. المعالجة تكون بالـ Doxycycline 100 ملغ مرتين يومياً يعطى فموياً أو خلالياً، أو بالتتراسكلين 25-50 ملغ/كغ/يوم لمدة 7 أيام ويعطى فموياً.

### داء الاهريليشيا البشري Human Ehrlichiosis

داء الاهريليشيا هو مرض حموي حاد ناجم عن الاهريليشيا الكافينية (داء الاهريليشيا وحيدة الخلية البشري [HME] Human Monocytic Ehrlichiosis، أو أنواع الاهريليشيا الأخرى المسببة لداء الاهريليشيا البشري جيبى الخلايا [HGE] Human Granulocytic Ehrlichiosis). يتم انتقال الاهريليشيا الكافينية مثل الركتسيا الركتسية بواسطة التعرض في الغابة إلى قراد الكلب أو الإبل ويسبب المرض. مع ذروة حدوث في أشهر الصيف. منذ تشخيصها لأول مرة عام 1986 ثم تحديد حالات HME في 21 ولاية جنوبية شرقية متجاورة من مرييلاند وحتى تكساس. يبدأ المرض بشكل مميز بحدوث حمى وقشعريرة وصداق وألم عضلي مع طفح حطاطي بقعي يحدث في أقل من 3/1 الحالات. على الرغم من وجود طيف واسع للمرض إلا أن نصف الحالات المميزة سريرياً تترافق مع ارتشاحات رئوية ومتلازمة الكرب التنفسي الحاد ARDS وغالباً ما يترافق مع قصور كلوي قد يتطور غالباً عند المرضى المسنين. قد يتجاوز معدل الوفيات في المرضى غير المعالجين 15% من مرضى المشاي.

تكون ذروة HE في تموز ويحدث في المناطق التي يوجد فيها قراد اللبوء، 9% من المرضى يكون لديهم داء لايم أو داء البايبيزيا مرافق. وهذا يتضمن أن هذه الأمراض قد تنقل بواسطة نفس الناقل. يتظاهر HE عادة كمرض لا نوعي يشبه بالنزلة مع حمى وقشعريرة ودعث وصداق وغثيان وإقياء وقلّة بيض وقلّة صفيحات. ويميل المسنون لأن يكون لديهم المرض أكثر شدة.

يوضع التشخيص الافتراضي للـ HME أو HGE اعتماداً على أسس سريرية عند المرضى المصابين بأدواء حموية حادة والتي تكون عادة مترافقة مع نقص عدد الصفيحات والكريات البيض بعد التعرض

أيضاً سبب هام للحمى والطفح الحبري الذي قد يكون متاثراً. تسبب الذيفانات الجرثومية متلازمات سريرية مميزة. يمكن أن يؤدي التهاب البلعوم أو الأخماج المترافقة مع العقديات المنتجة للذيفان المحمر إلى الحمى القرمزية.

تبدأ الحمى المنتشرة على الجزء العلوي للصدر وتنتشر بسرعة على الرغم من أنها تعف عن الراحتين والأخصمين. توجد الآفات الحبرية الصغيرة الحمراء على الحنك ويملك الجلد قواماً يشبه ورق الزجاج ناجم عن انسداد الغدد العرقية. يبدو اللسان أولاً مغطى بلون أصفر ثم يصبح أحمر لحمي. يشفى طفح الحمى القرمزية بالتوسف تسبب الوتديات الحالة للدم أيضاً التهاب بلعوم وطفح.

لقد تم التعرف على متلازمة الصدمة السمية TSS كليا واضح في عام 1978 لأول مرة وأصبحت وبائية ي عامي 1980 و1981، ربما بسبب تسويق الحشوات فائقة الامتصاص. وتنتج هذه المتلازمة عن ذراري العقديات المذهبة المنتجة للذيفان متلازمة الصدمة السمية (TSS-1) ذيفانات خارجية أخرى مماثلة: يعتبر Toxic TSST-1 (shock syndrom toxin) عاملاً منشطاً كامناً لإنتاج IL1 من البالعات وحيدة النوى ويعزز تأثيرات الذيفان الداخلي، قد تكون هذه الميزات هامة في الآلية المرضية لهذه المتلازمة. لقد حدثت معظم الحالات لدى الفتيات بأعمار 15-25 سنة والسيدات اللواتي يستعملن الحشوات Tampon. تشمل الحالات الأخرى الاستعمال المديد للحجاب المانع للحمل، الولادات المهبلية أو القيصرية والجراحة الأنفية. متلازمة الصدمة السمية TSS لدى الرجال عن الأخماج السطحية والخراجات بالعقدويات. يتطور لدى المرضى المصابين بمتلازمة الصدمة السمية TSS بدء مفاجئ لحمى مرتفعة (حرارة > 40° بين [104° IF])، هبوط ضغط، غثيان وإقياء، إسهال مائي غزير، وألم عضلي ثم يتبعه في الحالات الشديدة حدوث تخليط وقلّة بول. وتكون احمرية الجلد منتشرة (طفح يشبه حرق الشمس) مع السطوح المخاطية الحمامية مميزة بشكل واضح. يحدث بعد ذلك تقشر وتوسف كثيفين للجلد وخاصة الراحتين والأخصمين. تشمل الشذوذات المخبرية حدوث ارتفاع في مستويات الأنزيمات الكبدية والعضلية، قلة صفيحات، نقص كلس الدم. يوضع التشخيص اعتماداً على الموجودات السريرية ويتطلب ذلك استبعاد تجرثم الدم بالمكورات السحائية، داء البريميات والحصبة وNafceillin 12 غ/يوم عبر الوريد. يعتبر الفانكومايسين البديل العلاجي للعقدويات المقاومة للنافسلين يجب نصح المريضات بعدم استخدام الحشوة في المستقبل لأن متلازمة الصدمة السمية TSS غالباً ما تنكس خلال 4 أشهر من الحادثة الأولية إذا استمر استعمال الحشوات.

قد تحدث كذلك متلازمة بالعقدويات تشبه الصدمة السمية تترافق مع الذيفان A المسبب للحمى القرمزية، وذلك كاختلاط لأخمج النسيج الضام بالعقدويات الزمرة A وأحياناً بعد حالات من الأنفلونزا. تتضمن التظاهرات الرئيسية حدوث التهاب الهلل و/أو اللغافات مع خمج الدم، صدمة، متلازمة الكرب التنفسي الحاد (ARDS) وقصور كلوي، نقص كلس الدم ونقص صفيحات. تتألف المعالجة من البنسلين عالي الجرعة وإجراءات داعمة. يبقى معدل الوفيات عالية (>30%) حتى بالمعالجة المثالية الحالية.



(تفاعل سلسلة البوليميراز) وسيلة فعالية ومستخدمة بازدياد في التشخيص الدموي، السائل المفصلي أو السائل الدماغي الشوكي (CSF). إن معالجة التظاهرات الباكترية لداء لايم بالدوكسي سيكلين 100 ملغ مرتين يومياً لمدة 14-21 يوماً. تقي عادة من المضاعفات المتأخرة. يجب معالجة التهاب السحايا أو الإصابة القلبية أو التهاب المفصل بالبنسلين G المائي 20 مليون وحدة أو السيفترياكسون الوريدي 4 غ/يوم لمدة 14-21 يوماً، أو بالدوكسي سيكلين المديد. وقد يكون من الضروري إعادة المعالجة إذا حدث النكس. أصبح اللقاح الذي يوفر بعض الحماية ضد داء لايم متوفر حالياً، لكن الاستطابات الدقيقة لم تحدد بشكل كامل بعد.

### الأخماج الفيروسية

قد يكون للطفح المرافق للأخماج الفيروسية نموذجياً بشكل كبير بحيث يمكن تحديد سبب المتلازمة الحموية بشكل واضح (الجدول 94-3). يتطلب خمج الحلا النطاقي اعتبارات خاصة بسبب توافر الأدوية المضادة للفيروسات الفعالة. لدى المضيف العادي لا يحتاج الحماق ولا الحلا النطاقي المحدد بقطاع جلدي خاص إلى معالجة بالأدوية المضادة للفيروسات. يتطلب الحلا العيني معالجة مضادة للفيروسات لأنه يكون مترافقاً مع مضاعفات كامنة شديدة من ضمنها متلازمة الانضغاط الحجاجي والامتداد داخل القحف. يكون الاسيكلوفير فعالاً أيضاً في إنقاص شدة الحماق لدى الأطفال المضعفين مناعياً وفي تحديد الانتشار خارج الجلدي للحلا عند البالغين المضعفين مناعياً. تتميز الحميات النزفية الفيروسية ببداية مفاجئة لحمى عالية. وفي بعض الحالات تحدث مضاعفات نزفية مع معدلات وفاة عالية. تنتقل هذه الأخماج عادة بالنواقل المفصليّة arthropod vectors، وتكتسب في الحالات الأخرى بالتماس المباشر مع خازن حيواني أو بالأشخاص المخموجين مع سوائل الجسم. يتضمن هذا المرض حمات الضنك (Ebola hemorrhagic, Marburg hemorrhagic, lassa, dengue).

### الحمى واعتلال العقد اللمفية

تترافق العديد من الأمراض الخمجية مع درجة معينة من اعتلال العقد اللمفية. لكن في بعضها يكون اعتلال العقد اللمفية تظاهرة أساسية للمرض. يمكن تقسيم هذه الأمراض حسب كون اعتلال العقد اللمفية معمم أو ناحياً.

#### اعتلال العقد اللمفية المعمم:

#### متلازمات أدواء وحيدات النوى

تعد متلازمات وحيدات النوى أسباباً مهمة للحمى واعتلال العقد اللمفية المعمم.

خمج HIV الأولي (متلازمة الفيروس العكسي الحاد). تشارك الأعراض النموذجية الموجودة في خمج HIV الأولي مع تلك الخاصة بمتلازمة داء وحيدات النوى (راجع الفصل 107). على الرغم من أن معظم المرضى المصابين بمتلازمة الفيروس العكسي يحتاجون لرعاية طبية إلا أن التشخيص الصحيح لا يوضع في نسبة كبيرة من الحالات، بسبب فشل الطبيب في التفكير بخمج HIV. بسبب الأهمية الحاسمة لكل من المريض وشريكه الجنسي المتعلقة بتشخيص خمج HIV (راجع الفصل 107) فإنه من الضروري أن يؤخذ خمج HIV الأولي بعين الاعتبار في جميع المرضى المصابين بمتلازمات داء وحيدات النوى.

للقراد. قد تظهر لطاخات الدم المحيطية وجود متعضيات داخل خلوية تدعى Marula في الخلية البيضاء المخموجة. يكون التشخيص المصلي حساساً لكنه مفيد فقط في تأكيد التشخيص الاستعدادي. تكون المعالجة بالتتراسكلين 500 مغ 4 مرات يومياً لمدة 7 أيام فعالة في إنقاص كل من مدة وشدة المرض.

تشمل الفروق السريرية الرئيسية بين داء الأهرليشيا البشري وحمى الجبال الصخرية المبقعة RMSF التظاهرات الجلدية الأكثر شدة والأكثر شيوعاً والأبكر في RMSF والتظاهرات الرئوية الأكثر شيوعاً. والنقص الواضح في تعداد الكريات البيض في داء الأهرليشيا.

### داء لايم Lyme Disease

داء لايم هو داء شائع متعدد الأجهزة ناجم عن الخمج بالملتويات، تسببه بورييلابور غدوريفيري وينتقل بواسطة القراد (Ixodes Dammimi) وقد تم تجميع التقارير الأولية للحالات في بؤرة متعددة (الشمال الشرقي، ويسكونسين ومينيسوتا، كاليفورنيا، وأوريغون)، لكن يتوزع هذا الخمج بشكل كبير في أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية. يتطور لدى المرضى بعد 3 أيام 3 أسابيع من عضه القراد. والتي غالباً لا يكون المرضى واعين لها. مرض حموي يترافق عادة مع الصداع وتشنج الرقبة والألم العضلي والألم المفصلي والحمى المزمدة المهاجرة (ECM). تبدأ الحمى المزمدة المهاجرة على شكل بقعة أو حطاطة حمراء في مكان عضه القراد. ثم تتوسع اللطخات الحمراء الساطعة المحيطية حتى تصل إلى قطر <15 سم. كما يرى عادة شفاء مركزي جزئي للأفة، يمكن أن يصبح مركز الأفة قاسياً أو حويصلياً متخراً. يمكن أن تتواجد عدة حلقات حمراء ضمن الحافة الخارجية. وقد يظهر آفات ثانوية أصغر خلال عدة أيام. تكون الآفات دافئة لكنها غير مؤلمة، وتكون ضخامة العقد اللمفية الناحية شائعة. يتلاشى الطفح عادة في حوالي شهر واحد.

بعد عدة أسابيع من بدء الأعراض تحدث تظاهرات عصبية مهمة في أكثر من 15% من المرضى. وتكون معظم هذه التظاهرات مميزة لالتهاب الدماغ والسحايا مع إصابة الأعصاب القحفية واعتلال الأعصاب وجذورها. قد يحدث شلل بيل كظاهرة معزولة. وعندما تترافق مع الحمى فإن هذه الموجودات تشير بقوة إلى داء لايم. يظهر تحليل السائل الدماغي الشوكي (CSF) في هذا الوقت حوالي 100 خلية لمفية/مل، التهاب عضلة القلب والتأمور أو ضخامة قلبية.

تحدث إصابة المفصل أخيراً في 60% من المرضى. يكون الألم العضلي والمفصلي شديداً في البداية. وبعد عدة أشهر غالباً ما يتطور التهاب المفصل مع تورم واضح وألم قليل في مفصل واحد أو مفصلين كبيرين وخاصة في الركبة. يمكن أن تكس حوادث التهاب المفصل في شهور أو سنوات، ويصبح التهاب المفصل في 10% من المرضى مزمنياً. ويحدث تآكل للغضروف والعظم. يمكن الشك بالتشخيص اعتماداً على أسس سريرية، أما تأكيد التشخيص فيتم بكشف أضداد IgM والتي تصل إلى الذروة في الأسابيع بين 3-9. يزداد IgM المصلي الكلي كما تحصل زيادة في المعقدات المناعية الحاوية على IgM والفلوبولينات القرية. يعكس مستوى IgM فعالية المرض ويعتبر مؤشراً على الإصابة العصبية، القلبية، والمفصلية. إلا أن هذه التحاليل المصلية غير دقيقة. يمكن أن تكون عيارات الأضداد سلبية في المرض المبكر وقد تكبح المعالجة الباكترية بالصادات تفاعل الأضداد. يحوي السائل المفصلي 25.000 خلية/مل تقريباً ومعظمها يكون من العدلات، يعتبر ال PCR

الجدول 94-3. الحمى والطفح في الخمج الفيروسي

| حمى مرافقة، ألم حلق، ضخامة عقد لمفية قد تبقى لأكثر من أسبوعين  | قد يحدث طفح حطاطي بقعي على الجذع كتظاهرة أولية للخمج  | خمج HIV الحاد           |
|--|---|-------------------------|
| في وقت النضيف، لا يوجد حكة أو اعتلال عقد لمفية، حالات متعددة تكون بشكل جائحات في المجتمع أو منزلية، معظمها من أمراض الطفولة. | حطاطي بقعي حصوي الشكل 1-3 مم، زهري باهت، يبدأ على الوجه وينتشر إلى الصدر والأطراف، (حلي الشكل) التهاب فم حويصلي مع طفح محيطي (عقيدات وحويصلات واضحة على قاعدة حمامية) تشمل المفاصل والأحمصين (داء اليد والقدم والفم)  | فيروس كوكسكي/فيروس إيكو |
| فترة الحضانة 10-14 يوماً، تظهر أولاً أعراض تنفسية علوية شديدة وزكام وسعال والتهاب ملتحمه ثم تظهر بقع كوبليك ثم الطفح         | طفح حمامي حطاطي عقدي يبدأ على الوجه وينتشر للأسفل ليصل الأطراف ومن ضمنها المفاصل والأحمصين، بقع كوبليك هي بقع رمادية مزرقّة على أرضية حمراء توجد لدى المخاطية الشدية بجانب الرضى الثانية، تحدث الحصبة اللانموزجية لدى الأشخاص الذين تلقوا لقاحاً ميثاً ومن ثم تعرضوا للعدوى، يبدأ الطفح محيطياً ويكون شروياً أو حويصلياً أو نزفياً. | الحصبة الألمانية        |
| فترة الحضانة 12-35 يوماً، اعتلال العقد اللمفية خلف الأذنية والعنقية الخلفية وتحت القفوية.                                    | طفح حطاطي بقعي يبدأ على الوجه وينتقل للأسفل، توجد حبرات على الحنك الرحو.  | الحمى                   |
| فترة الحضانة 14-15 يوماً، يحدث في أواخر الشتاء وأوائل الربيع.  | اندفاعات حويصلية معممة، تكون الآفات في مراحل مختلفة من بقع حمامية إلى حويصلية إلى تقشرية تنتشر من الجذع بشكل انتبازي.   | الحمى                   |
| فترة الحضانة 2-21 يوماً  | أولي فموي: حويصلات صغيرة على البلعوم والمخاطية الفموية حيث تتقرح فتصبح مؤلمة ومعممة ناكس حافة قرمزية، آفة وحيدة أو آفات قليلة/ تناسلي: راجع الفصل 106   | فيروس الحلا البسيط      |
| ألم مفصلي، التهاب مفصلي، شذوذات في اختبارات وظيفة الكبد، المستصد B لالتهاب الكبد في الدم.                                    | المرض الأولي عند حمى المرضي شري وطفح حطاطي بقعي حمامي   | التهاب الكبد B          |
| يحدث بشكل عابر في 5-10% من المرضى خلال الأسبوع الأول من المرض  | طفح بقعي حمامي على الجذع والأطراف الدانية، أحياناً شروي أو نزفي   | EBV                     |

EBV = فيروس ابشتاين بار / HIV = فيروس عوز المناعة البشري.

أن يسيطر على الصورة السريرية كل من المتلازمات التالية على الرغم من كونها نادرة: انحلال دم مناعي ذاتي، قلة صفيحات، التهاب دماغ أو التهاب سحايا عقيم، متلازمة غيلان باريه، التهاب كبد، تمزق طحال، يتظاهر ثلاثة أرباع المرضى بحدوث كثرة لمفاويات مطلقة، وكان ثلث الخلايا اللمفية على الأقل لانموزجياً في المظهر ضخماً مع هيولى أسسة ذات فجوات، حواف مدورة تتشوه غالباً بالتماس مع الخلايا الأخرى، وتكون النواة مفصصة لا مركزية. وتشير الدراسات المناعية إلى أن بعض الخلايا البائية الجائلة في الدوران تكون مخموجة بفيروس EBV وتكون الخلايا المشتركة مع كثرة للمفاويات تائية سامة للخلايا بشكل رئيسي، وهذه قادرة على تخريب للمفاويات الحاوية على EBV.

ويمكن مشاهدة لمفاويات لانموزجية أيضاً في الأمراض الفيروسية الأخرى (الجدول 94-4).

خمج فيروس ابشتاين بار EBV، يوجد لدى 90% من البالغين في أمريكا براهين مصلية على الخمج بفيروس EBV، معظم هذه الأخماج تحت سريرية وتحدث قبل سن 5 سنوات أو في منتصف مرحلة المراهقة. حوالي 80% من الحالات الظاهرة سريرياً لوحيدات النوى الخمجي سببها EBV: يتطور هذا المرض بشكل حاد في مرحلة المراهقة المتأخرة بعد تماس صميمي مع أفراد لا عرضيين يطرحون الفيروس EBV عبر الطريق الفموي البلعومي. ويحدث لدى المرضى ألم في الحلق وحمى واعتلال عقد لمفية معممة، ويعاني المرض أحياناً من صداع وألم عضلي. يحدث في 5-10% من المرضى طفح عابر وقد يكون بقعي أو حبري أو شروي، وتكون الحبرات الحنكية موجودة غالباً ومتراصة مع التهاب البلعوم والذي قد يكون نتحياً. يكون اعتلال العقد اللمفية الرقيقة وخاصة السلسلة اللمفية الخلفية بارزاً بالرغم من إمكانية حدوثه في أي مكان آخر. يكون الطحال ضخماً في حوالي 50% من المرضى. يمكن

الجدول 94-4. الأسباب الخمجية الأكثر شيوعاً لداء اللطاخة المفردة

## الانتمولوجية المتفادية السلبية

table 94-4

الحماق chickenpox

الفيروس المضخم للخلايا CMV

فيروس ابشتاين بار EBV (وخاصة عند الأطفال)

الفيروس الحثري HHV8

فيروس عزل المناعة البشري HIV (وخاصة خلال الانتعاش لمصلح الحاد)

داء وحيدات النوى الخمجي

الملاريا

الحصبة

داء المداس

حمى انتطاق

التهاب الكبد الخمجي

الجدول 94-5. التشخيص التفريقي لداء وحيدات النوى سلبية

## اللطاخة المفردة

خمج HIV الحاد

داء وحيدات النوى بفيروس EBV (وخاصة عند الأطفال)

الفيروس المضخم للخلايا

داء المقوسات الحاد

التهاب البلعوم بالعقديات

التهاب الكبد الحثري الحاد

EBV - فيروس ابشتاين بار HIV - فيروس عزل المناعة لمصلح

مرتفعاً بشكل خاص لدى الذكور الشواذ متماثلي الجنس. يحمل نقل الدم خطورة 3٪ لكل وحدة دم لانتقال خمج الفيروس المضخم للخلايا CMV. يصبح الخطر أكبر في حالة إجراء جراحة القلب المفتوح أو إجراء نقل دم متعدد لاستطبايات أخرى.

يسبب الخمج الأولي بفيروس CMV حدوث نسبة هامة من حالات داء وحيدات النوى الخمجي سلبية اللطاخة المفردة (راجع الجدول 94-5). قد يكون التمييز بين CMV و EBV مستحيلاً بناءً على الأسس السريرية فقط. لكن يميل فيروس CMV لأن يصيب المرضى الأكبر سناً (العمر الوسطي 29 سنة) ويؤدي لحدوث مرض أخف وقد يأخذ شكلاً شبيهاً بالحمى التيفية وهذا يعني أنه يسبب حمى مع اعتلال عقد لمفية خفيف أو معدوم. يمكن للأشكال النادرة والخطيرة لإصابة الجملة العصبية أو الإصابة الدموية والتي تحدث في خمج EBV أو تحدث أيضاً في خمج CMV، إضافة إلى إمكانية حدوث ذات الرئة أو التهاب كبد (قد يكون حبيبيًا). يعتبر عزل الفيروس المضخم للخلايا من البول أو المنى وكشف انقلاب التحاليل المصلية (اختبار الضد المتألق اللامباشر أو تثبيت المتعمة) من السليبي إلى الإيجابي مفيداً في وضع التشخيص. لكن في مجموعات كالدكتور الشواذ، حيث يكون الإطراح اللاعراضي للفيروس المضخم للخلايا أمراً مألوفاً. يكون عزل الفيروس فقط غير كاف لتحديد آلية اعتلال العقد اللمفية. يعتبر داء وحيدات النوى بفيروس CMV مرضاً محدداً لذاته ولا يحتاج ولا يستجيب لأي معالجة نوعية. قد يكون الخمج بفيروس CMV عند الأثوياء المضعفين مناعياً مهدداً للحياة، وفي هذه الظروف فإنه غالباً ما يستجيب للمعالجة طويلة الأمد بـ Ganciclovir أو بـ Foscarnet (راجع الفصل 108).

داء المقوسات المكتسب الحاد. يتم اكتساب المقوسات القندية عن طريق ابتلاع اللحم أو الأطعمة الأخرى الملوثة بأكياس البيوض أو عن طريق التعرض لبراز القطط. في بعض المناطق الجغرافية المحددة مثل فرنسا. يكون لدى 90٪ من الأفراد تأكيد مصلي في عمر 50 سنة. تكون 10-20٪ من الأخماج عند البالغين الطبيعيين عرضية. قد يأخذ المرض شكلاً مشابهاً لمتلازمة داء وحيدات النوى، على الرغم من اعتلال العقد اللمفية المساريقية وخلف البريتوانية والتهاب المشيمة والشبكية. قد تتطلب الضخامة العقدية اللمفية الواضحة (الملفة للنظر) إضافة إلى إصابة سلاسل غير طبيعية (قفوية، قطنية) إجراء خزعة عقد لمفية لنفي الإصابة باللمفوما. يلاحظ اعتلال العقد اللمفية أقل من 1٪ من الأمراض الشبيهة بداء وحيدات النوى تعود إلى داء المقوسات. نسيجياً،

يعتبر خمج الخلايا البائية بفيروس EBV محرضاً على إنتاج أضداد متعددة النسل. ويكون الاختبار التشخيصي وحيد اللطاخة السريع حساساً ونوعياً، تحدث الإيجابية الكاذبة في حالات نادرة عند المرضى المصابين باللمفوما أو التهاب الكبد. ويكون وجود الضد IgM الموجه لمستضد المحافظة الفيروسية مشخصاً لداء وحيدات النوى الخمجي الحاد. كما يعتبر ظهور الضد الموجه للمستضد النووي مؤشراً لخمج EBV أيضاً.

يتبع داء وحيدات النوى الخمجي مساراً حميداً عادة حتى في المرضى الذين لديهم إصابة عصبية، تزول الحمى بعد 1-2 أسبوع، على الرغم من أن التعب المتبقي قد يكون مديداً. يكون لدى المرضى متلازمة مستمرة أو ناكسة مع حمى، وصداع، التهاب بلعوم، اعتلال عقد لمفية، ألم مفصلي، وأدلة مصلية على خمج EBV مزمن فعال. يجب أن يعالج المرضى عرضياً، قد يكون الأسيتامينوفين مفيداً في ألم الحلق.

ويجب تجنب الصادات وبالأخص الأميبسلين، حيث يسبب استعماله طفحاً لدى جميع المرضى المصابين بخمج EBV. وقد تكون هذه الظاهرة أيضاً دليلاً تشخيصياً على حدوث خمج EBV. تستطب الستيرويديدات القشرية في حالات نادرة لمرضى مصابين بأفة دموية خطيرة (مثل قلة الصفيحات أو فقر الدم الانحلالي) أو المهددين بانسداد الطرق الهوائية الناجم عن ضخامة كبيرة في اللوزتين.

يجب الأخذ بعين الاعتبار حدوث خمج إضافي جرثومي حاد للبلعوم والنسج حول اللوزتين عندما يكون مسير المريض قبيحاً. يظهر الجدول (94-6) التشخيص التفريقي لداء وحيدات النوى سلبية اللطاخة المفردة.

الفيروس المضخم للخلايا Cytomegalovirus CMV. تشير المسوح المصلية إلى أن معظم البالغين قد أصيبوا سابقاً بالفيروس المضخم للخلايا (CMV). تكون ذروة حدوث المرض في الأعمار التالية: فترة ما حول الولادة (يتم الانتقال عبر حليب الأم)، وخلال العقود الثاني إلى الرابع من العمر. يتشارك فيروس CMV مع فيروسات الحلأ الأخرى في الميل إلى عودة التنفيل وخاصة في المرضى المضعفين المناعة.

هناك نموذجان لانتقال فيروس CMV هاما خاصة في تطور اعتلال العقد اللمفية في أشخاص أصحاء مختلفين. يمكن أن ينتقل فيروس CMV عن طريق الجنس. يكون المنى مصدراً ممتازاً لعزل الفيروس. ويكون تواتر أضداد الفيروس CMV والإطراح الفعال له

وخراجات لولبية الشكل معاطة بخلايا بشرانية. يمكن تحديد العصيات سلبية الغرام متفايرة الأشكال (البارتونيلا الهسلية Bartonella henselae) ضمن عينات خزعة العقدة اللمفية خلال الأسابيع الأربعة الأولى للمرض. تستطيع الاختبارات المصلية أن تؤكد التشخيص. يكون مسير المرض عادة محدداً لذاته وحميداً عند الأشخاص المؤهلين مناعياً، لكنها قد تكون مهددة للحياة عند الأشخاص المصابين بعوز مناعة شديد. لم تعرف بعد المقاربة المثلى لمعالجة مرض خرمنشة القطعة عند المضعفين مناعياً. لكن قد يكون الاريترومايسين أو الدوكسيسكلين مفيداً.

**الحمى العقدية التقرحية.** تعتبر التولاريميا السبب التقليدي للحمى العقدية التقرحية. يتم اكتساب هذه المتلازمة بالتماس مع أنسجة أو سوائل الأرنب المخموجة أو عن طريق عضه قراد مخموج، يحدث لدى المرضى قشعريرة وحمى مع آفة جلدية متقرحة في مكان التلقيح، بالإضافة إلى اعتلال عقد لمفية ناحي مؤلم. عندما يتم اكتساب الخمج بالتماس مع الأرانب تكون الآفة الجلدية عادة على الأصابع أو اليد، وتكون العقد اللمفية المصابة هي الإبطية أو فوق اللقمة الأنسية للعضد. أما في الانتقال عبر القراد فتكون القرحة في الأطراف السفلية، أو المنطقة حول الشرجية أو الجذع، ويكون اعتلال العقد اللمفية فخذياً أو إريبياً. تشخص معظم الحالات مصلياً لأن المحضرات الملونة بغرام تكون عادة سلبية وزرع العامل المسبب francisella tularensis يكون خطيراً. يعتبر الارتفاع في عيار الرصاصات لأربعة أضعاف مشخصاً. يجب معالجة المرضى افتراضياً بالستريبتومايسين 15-20 مغ/كغ/اليوم لمدة 7-10 أيام.

**الحمى العقدية العينية.** يمكن أن يحدث التهاب المتحممة مع اعتلال العقد اللمفية حول الأذن في التولاريميا، داء خرمنشة القطعة، داء المبوغات الشعرية، خمج الحبيبيوم اللمفي الزهري، أو داء الليستريا، أو التهاب المتحممة التقرني الوبائي الناجم عن الفيروسات الغدية. اعتلال العقد اللمفية الإربية. قد يكون اعتلال العقد اللمفية الإربية المرافق مع الأمراض المنقولة بالجنس أحادي الجانب أو شائي الجانب (الفصل 106). تكون العقد المتضخمة في الإفرنجي الأولى متباعدة قاسية وغير مؤلمة. يسبب الحبيبيوم اللمفي الزهري المبكر اعتلال عقد لمفية مؤلم مع تلبد تالي للعقد المصابة وأحياناً تثبت للجلد المغطي لها والذي يتخذ لوناً أرجوانياً. يكون اعتلال العقد اللمفية في القريح أحادي الجانب غالباً ومؤلماً جداً ومكوناً من عقد لمفية مندمجة. يحدث اعتلال العقد اللمفية المؤلم أيضاً في الخمج البدئي بفيروس الحلا التماسلي البسيط.

**الطاعون Plague.** ويتظاهر الطاعون الدبلي (Budonic) عادة بحمى وصداع وتجمع كبير للعقد اللمفية الإبطية أو الإربية، والتي تتجه نحو التقيح والنز العفوي. يعتبر التفكير بالطاعون هاماً جداً في المريض المصاب بشكل حاد في الولايات المتحدة الجنوبية مع قصة تعرض محتمل للقوارض والبراغيث. وإذا تم الشك بالطاعون فيجب إجراء زرع الدم والحصول على رشافة الدمايل Bubaes، ويجب إعطاء التتراسكلين 30-50 ملغ/كغ/اليوم مع الستريبتومايسين 20-30

يشير التوسع البؤري للجيوبو بالبالعات وحيدة النوى، إضافة إلى الخلايا الناسجة المتوضعة في محيط المراكز النتوشة وفراط التصنع الجريبي الارتكاسي إلى الإصابة بخمج المقوسات ويشك بتشخيص داء المقوسات المكتسب الحاد عند حدوث انقلاب في اختبار الضد المتألق اللامباشر من السليبي إلى الإيجابي أو بازدياد العيار أربعة أضعاف. يكون العيار عادة أكبر من 1:1000 ويكون مترافقاً مع ازدياد في ضد IgM النوعي. يعتبر داء المقوسات الحاد محدداً لذاته لدى الأنثواء الأصحاء مناعياً ولا يتطلب أي معالجة نوعية. تعتبر الإصابة العينية الخطيرة استطباً للمعالجة بـ Pyrimethamine مشتركاً مع ال Sulfadazinc.

**الأدواء الحبيبيومية.** قد يترافق التدرد المنتشر، داء النوسجات والغرناوية مع اعتلال عقد لمفية معمم، على الرغم من أن إصابة بعض سلاسل العقد اللمفية قد تسيطر على الصورة السريرية. تظهر خزعة العقد اللمفية حبيبيومت أو فرط تسج لانوعي.

### اعتلال العقد اللمفية الناحي

**الخمج المقيح.** تسبب أخماج العنقوديات المذهبة والعقديات مجموعة A التهاب عقد لمفية حاد قبيحي. وإن أكثر العقد اللمفية إصابة هي تحت الفكية، العنقية، الإربية، الإبطية بالترتيب. تكون العقد المصابة ضخمة (>3سم)، مؤلمة وثابتة أو متموجة قد يوجد تقيح جلدي أو التهاب بعلوم أو خمج حول السن في المكان الأولي المفترض للخمج. يكون المرضى محمومين ويحدث لديهم كثرة كريات بيض. يجب رشف العقد المتموجة. ولا يجب توجيه المعالجة بالصادات ضد العوامل المرضية الأكثر شيوعاً. تكون المعالجة بالبندسلين G مناسبة إذا كان المنشأ البلعومي أو حول السني يشير إلى خمج بالعقديات أو باللاهوائيات المختلفة. تقترح إصابة الجلد إمكانية الخمج بالعنقوديات وتعتبر استطباً للمعالجة بالـ Nafcillin (أو Dicloxacillin). يجب تحديد الجرعة وطريق الإعطاء بناءً على شدة الخمج.

**التدرد.** تتظاهر الخنزرة scrofula، أو التهاب العقد اللمفية الرقبية الدرني بهيئة خمج تحت حاد أو مزمن. تكون الحرارة إن وجدت منخفضة، يمكن جس كتلة كبيرة للعقد اللمفية المتلبدة في العنق. إذا كانت المتفطرة الدرنية هي المتعضية المسببة فتوجد عادة أمكنة أخرى للخمج الفعال في الجسم. تعتبر المتفطرة الخنزيرية Mycobacterium scrofulaceum السبب الأكثر شيوعاً للإصابة لدى الأطفال في الولايات المتحدة. إن الخمج بهذه المتعضية أو المتفطرات اللادرنية الأخرى المقاومة يتطلب عادة معالجة بالاستئصال الجراحي.

**داء خرمنشة القطعة.** يجب التفكير في هذا الداء في حال اعتلال عقد لمفية ناحي مزمن بعد التعرض إلى القطط أو خرمنشات القطط. يتطور بعد أسبوع واحد من التماس مع القطعة عقيدة أو بثرة موضعية. يظهر بعد أسبوع آخر اعتلال عقد لمفية ناحي. قد تكون العقد اللمفية ممضنة (أحياناً قد تكون شديدة الألم) أو متضخمة فقط (1-7 سم). وتكون الحمى منخفضة الدرجة إن وجدت. تستمر ضخامة العقد اللمفية لعدة شهور. يمكن وضع التشخيص عادة على أسس سريرية. تظهر خزعة العقد اللمفية حبيبيومات نخرية مع خلايا عرطلة

مخ/كغ/اليوم. تظهر المحضرات الملونة بفرام للرشافة المتألق بتشخيص سريع نوعي وهو متاح في مراكز مكافحة المرض والوقاية منه.

### الحمى مجهولة السبب

الحمى مجهولة السبب (FUO) مصطلح يطلق على الأدواء الحموية التي تتجاوز فيها الحرارة  $38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) وتستمر لمدة 3 أسابيع على الأقل وتبقى غير مشخصة بعد 3 أيام في المشفى أو بعد 3 زيارات خارجية للمريض للعيادة. أدت التحسينات في الاختبارات التشخيصية اللاغزية إلى وضع تصنيفات حديثة للحمى مجهولة السبب (FUO) (الجدول 6-94) وتضم: (1) الحمى مجهولة السبب التقليدية (الكلاسيكية) حيث تكون الأسباب الأكثر شيوعاً هي الأحماج والخباثات والأمراض الالتهابية والحمى الدوائية. (2) الحمى مجهولة السبب المكتشفة من المشايخ. (3) الحمى مجهولة السبب المترافقة مع قلة عدلات ( $>500$  خلية عدلة/مم<sup>3</sup>) (4) الحمى مجهولة السبب المترافقة مع الإيدز (راجع المناقشة اللاحقة). يبقى تقييم الحمى مجهولة السبب واحداً من المشكلات الأكثر تحدياً والتي تواجه الطبيب. معظم الأمراض التي تسبب حمى مجهولة السبب قابلة للعلاج مما يجعل متابعة التشخيص أمراً مفيداً جداً. ولا يوجد بديل عن القصة المرضية الدقيقة الشاملة والفحص السريري الدقيق. ويجب أن يكرر أخذ القصة المرضية والفحص خلال إقامة المريض في المشفى لأن السؤال المتكرر للمريض يمكن أن يكشف دليلاً مهماً في القصة من المريض. ويمكن للموجودات السريرية الهامة أن تتطور بينما ما يزال المريض في المشفى. ويمكن أن توجه هذه الأدلة السلسلة التالية للتحاليل التشخيصية. يجب أن يجرى دوماً للمرضى المصابين بعمى

غير معللة اختبارات الإيدز. كما يجب تلوين وزرع عينات الآفات المأخوذة بالخزخز بحثاً عن العامل المرض. ولكنه في العديد من الحالات نجد أن البراهين المحددة غير موجودة أو أنها قد فشلت في تقديم معلومات مفيدة. وتستطيع خزعة نقي العظم في هذه الحالات أن تظهر أمراضاً حبيبية أو ورمية حتى في غياب الدليل السريري على إصابة نقي العظم. وبشكل مشابه تستطيع خزعة الكبد أيضاً أن تظهر الآلية المسببة للحمى مجهولة السبب ولكن بشكل نادر في غياب أي دليل سريري أو مخبري على إصابة الكبد. لا يكون تنظير البطن الاستقصائي مفيداً إلا إذا وجدت علامات أو أعراض أو معطيات مخبرية تشير إلى الأمراض داخل البطن. يمكن أن يساعد التصوير المحوري (CT) في تحديد الحاجة إلى تنظير البطن في حالات الحمى مجهولة السبب. عندما يكون التدرن هو الآلية المرضية المحتملة بعد فشل المتابعة الدقيقة في إعطاء التشخيص. يمكن البدء بمعالجة تجريبية بمضادات التدرن ريثما تظهر نتائج زرع نقي العظم والكبد والبول. يظهر الجدول 7-94 التشخيص الأخيرة في دراسة أكثر من 100 حالة من الحمى مجهولة السبب في عقد واحد من 1970-1980. أكدت معظم المجموعات الأكثر حداثة من حالات الحمى مجهولة السبب على ازدياد حدوث الحمى مجهولة السبب المترافقة للخباثة. ونقص في الخراجات داخل البطن بسبب الحساسية المرتفعة للتصوير الطبقي المحوري والكشف الأكبر عن الأمراض الفيروسية المديدة وخاصة CMV لدى المراهقين والبالغين الشباب. لم يظهر العدد في كل فئة لأن الاختلاف

الجدول 7-94. الحمى غير محددة السبب التشخيص ممكن

الأحماج  
الخراجات داخل البطن  
تحت حجابية  
طحالية  
رئوية  
كبدية والسبيل الصفراوي  
خوسية  
متقطرية  
انفريوس المصخم للحلايا CMV  
أحماج السبيل البولي  
التهاب الجيوب  
ذات العظم والتقي  
أحماج القشطرة  
أحماج أخرى  
الأمراض الورمية  
أورام دموية  
لمقوما لاهونحن  
ايضاض دم  
داء هوجكن  
أخرى  
الأورام الصلدة  
أدواء الكولاجين  
الأدواء الحبيبية  
حمى مصطنعة (مفتعلة Factitious)  
غير مشخصة

حمى غير محددة السبب تشخيص ومتابعة 105 حالة (1970-1980)

الجدول 6-94. الحمى مجهولة السبب (FUO) - تعاريف

FUO الكلاسيكية

FUO  $38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) لعدة مرات

المدة  $\geq 3$  أسابيع

التشخيص غير مؤكد بعد الاستقصاءات (3 أيام في المشفى أو 3 زيارات خارجية للمريض للعيادة)

الحمى مجهولة السبب المكتشفة في المشايخ

حمى  $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) لعدة مرات في المريض (التقييم في المشفى).

لم تتم فترة حضانة الخمج عند دخول المشفى.

تشخيص غير مؤكد بعد 3 أيام من التقييم وتشمل فترة حضانة يومين لزرع الجراثيم.

الحمى مجهولة السبب المترافقة مع نقص العدلات

حمى  $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) لعدة مرات

انعداده المطلق للعدلات  $>500$ /ميكروليتر

التشخيص غير مؤكد بعد 3 أيام من التقييم وتشمل فترة حضانة يومين لزرع الجراثيم

الحمى مجهولة السبب المترافقة للإيدز

حمى  $\leq 38.3^{\circ}\text{C}$  ( $101^{\circ}\text{F}$ ) لعدة مرات

تشخيص مؤكد لا HIV

حمى  $<$  شهر واحد (مريض خارجي) أو  $<3$  أيام (مريض داخلي مقيم)

تشخيص غير مؤكد بعد 3 أيام من التقييم وتشمل فترة حضانة

يومين لزرع الجراثيم

HIV - فيروس عوز المناعة البشري

مسح العظم بالتكنيتيوم بيروفوسفات وبالفاليوم امتصاصاً في أمكنة ذات العظم والنقي. لكن المسوح الإيجابية لا تكون بالضرورة نوعية للخمج فقط. يمكن أن يكون التصوير بالرنين المغناطيسي MRI مفيداً في التمييز بين أخماج العظم وأخماج النسيج الرخوة.

تعتبر أخماج المتفطرات وعموماً بالمتفطرات السلية أسباباً هامة للحمى مجهولة السبب. يكون المرضى المصابين بضعف المناعة المتواسطة بالخلايا على خطورة أكبر لحدوث التدرن الدخني (المنتشر). كما ترى الأخماج الخفيفة بهذه المتعضية بشكل أكبر عند المرضى المسنين أو هؤلاء الذين يخضعون لتحال دموي. قد تكون الحمى هي العرض الوحيد للخمج. يكون الاختبار الجلدي للمشتق البروتيني المنقى الجدي (PPD) سلبياً لدى كل من المرضى المنبطين مناعياً والأفراد الأصحاء سابقاً المصابين بالتدرن المنتشر (الدخني). في بعض المرضى قد تظهر المراجعة الدقيقة للصور الشعاعية للصدر تكتلات قمية أو ندبات في الفص العلوي تشير إلى خمج سلي بعيد. تعتبر الكثافات المنتشرة الدقيقة (حبوب الدخن) على الصورة الشعاعية للصدر، والتي ترى بوضوح أكثر على الصورة الجانبية للصدر، دليلاً كبيراً على التدرن المنتشر. وفي هذه الحالة، تمكن خزعة الرئة عبر القصبات أو عبر فتحة من وضع التشخيص، يمكن مشاهدة نماذج شعاعية مشابهة في الغرناوية، والخمج الفطري المنتشر (مثل داء النوسجات) وبعض الخباثات. غالباً ما تظهر خزعة نقي العظم أو الكبد حبيبومات وتكون الزروع المأخوذة من هذه المناطق إيجابية في 50-90٪ من حالات التدرن المنتشر.

يمكن أن تسبب الأخماج الفيروسية كذلك الناجمة عن CMV أو EBV حميات مديدة. يمكن رؤية كلا الخمجين في البالغين الشباب الأصحاء. يكون متلقي الدم في خطر حدوث خمج ما بعد نقل الدم حاد بفيروس CMV. يمكن أن يعاني المرضى الذين تلقوا أعضاء منقولة والمرضى المضعفين مناعياً الآخرين من إعادة تفعيل خمج CMV الكامن مما يؤدي إلى حمى، قلة كريات بيض وأمراض كبدية وراثية. تكون العقد اللمفية متضخمة غالباً في خمج EBV وتظهر لطاخة الدم المحيطة عموماً كثرة لمفاويات في الدم مع ازدياد عدد اللمفاويات اللانموذجية. يتأخر أحياناً ظهور اللمفاويات اللانموذجية عدة أسابيع بعد بدء الحمى.

يمكن أن يوضح اختبار البقعة الوحيدة الإيجابي التشخيص. قد تكون الحمى غير المعللة من مضاعفات الخمج بفيوس HIV وترد معظم الحميات المماثلة إلى العوامل المرضية الانتهازية المختلطة (راجع الفصل 107).

يتم تشخيص أخماج السبيل البولي السفلي البسيطة بسهولة بواسطة الأعراض وتحليل البول. قد تكون الأخماج المضاعفة مثلخراجات حول الكلية أو البروستاتية خفيفة وتظاهر على شكل حمى مجهولة السبب. بشكل عام توجد قصة خمج سابق في السبيل البولي أو شذوذ في السبيل البولي. تكون البروستات في الخراج البروستاتي ممضة عادة بالفحص الشرجي. في الحالات المشكوك من الخراجات حول الكلية أو البروستاتية يجب إعادة التحليل البولي إذا كان طبيعياً في البداية لأن شذوذات الرسابة قد تكون متقطعة. يكشف التصوير بالأصوات فوق الصوتية أو بالطبقي المحوري معظم هذه الآفات.

المكاني والزمني في كل تشخيص نوعي كان كبيراً. تستمر الأمراض الخمجية التي تسببها لحوالي ثلث هذه الحالات. ينجم الثلث الثاني عن الأورام والثلث المتبقي ينجم عن اضطرابات النسيج الضام والأدواء الحبيبية وأمراض أخرى.

## أسباب الحمى مجهولة السبب

### الحمى

يعود حوالي ثلث الأسباب الخمجية للحمى مجهولة السبب إلى الخراجات. هذه الخراجات معظمها حوضية أو داخل البطن لأن الخراجات في الأماكن الأخرى (مثل الرئة، الدماغ، أو الخراجات السطحية) تشخص بسهولة بالتصوير الشعاعي أو كنتيجة للأعراض والعلامات التي تسببها.

تحدث الخراجات داخل البطن عادة كمضاعفة للجراحة أو لتسرب المحتويات الحشوية كما يمكن أن تشاهد في حالة انتقاب رتج كولوني. قد تتظاهر الخراجات البطنية الضخمة وبشكل مثير للاستغراب بأعراض موضعية قليلة. يحدث هذا خاصة في المسنين أو مضعفي المناعة. تحدث خراجات الكبد (راجع الفصل 101) كنتيجة لمرض التهابي للقناة الصفراوية أو الأمعاء وفي الحالة الأخيرة، تصل الجراثيم إلى الكبد عبر الجريان الدموي البابي. قد يؤهب الرض الكللي أحياناً لحدوث خراجات في الكبد أو الطحال. يتم كشف الخراجات الكبدية أو الطحالية أو تحت الحجابية بسهولة عادة بالتصوير الطبقي المحوري أو الإيكو. لكن قد يكون تشخيص الخراج داخل البطن صعباً لأنه حتى في الخراجات الكبيرة في الفراغات حول الكولون قد يكون من الصعب تمييز العرى المملوءة بالسائل من الأمعاء على الطبقي المحوري. قد يساعد كل من المسح بالفاليوم أو تحري الكريات البيض الموسومة، الإيكو، رخصة البارיום إذا كان التشخيص غير مؤكد بعد ولم يكن التصوير الطبقي المحوري جازماً.

تعتبر الأخماج داخل الوعائية (التهاب الشغاف الخمجي، أمهات الدم الفطرية، الصفيحات العصيدية التصليبية المخموجة) أسباباً غير شائعة للحمى مجهولة السبب لأن زرع الدم تكون إيجابية عادة ما لم يتلقى المريض معالجة بالصادات خلال الأسبوعين السابقين. تترافق أخماج مواقع القشاطر داخل الوعائية أيضاً بشكل عام مع تجرثم الدم إلا إذا تحدد الخمج لمكان الإدخال. يكون وضع تشخيص خمج بطانة الوعاء أكثر صعوبة عندما يكون زرع الدم سلبياً والخمج بطيء النمو أو بمتعضيات صعبة مثل أنواع البروسيل والكوكسيلا بورنيتي (حمى Q) أو أنواع المستدميات. ويكون الزرع صعباً بشكل خاص لدى المرضى الذين عولجوا سابقاً بالصادات. إذا كان التهاب الشغاف مشكوكاً فيجب إجراء زرع الدم بشكل متكرر لمدة أسبوع واحد على الأقل بعد إيقاف الصادات. ويجب أن تنبه المخبر الجرثومي إلى احتمال كون الخمج بمتعضيات صعبة. كما يجب البحث عن أي دليل على وجود تبتات صمامية بواسطة الإيكو عبر المري. أحياناً يكون الشك بحدوث خمج صمامي قوياً بشكل كاف لتبرير المعالجة التجريبية بالصادات لالتهاب شغاف سلمي الزرع مفترض. على الرغم من أن معظم المرضى بذات عظم ونقي يكون لديهم ألم مكان الخمج إلا أن الأعراض الموضعية تكون غائبة أحياناً. ويتظاهر المريض بالحمى فقط. يظهر

الكبد الحبيبيومي على شكل حميات مديدة تمتد أحياناً لسنوات. تكون مستويات الفوسفاتاز القلبية المصلية مرتفعاً عموماً. وتظهر خزعة الكبد حبيبومات لكن لا يمكن إظهار الآلية المرضية الكامنة وراء هذا المرض. يشكل عدد من الاضطرابات المختلفة مثل داء كرون، وحمى البحر الأبيض المتوسط وفرط الفليسيريدات الثلاثية في الدم (فرط شحوم الدم) النسبة الباقية من حالات الحمى مجهولة السبب. يجب دوماً التفكير بالحميات المتعلقة بالدواء أو الصمات الرئوية المتكررة في التشخيص التفريقي. هناك حالة مقدرة أخرى بشكل أكثر حداثة هي متلازمة فرط الغلوبولينات المناعية الغلوبولين المناعي D (IgD)، الذي يأتي بحميات مديدة دورية، التهاب بالمفاصل الكبيرة، طفح جلدي، وارتفاع في قيم IgD (100 وحدة/مل أو حتى أكثر). وتبقى أقلية مهمة (حوالي 10٪) من الحمى مجهولة السبب غير مشخصة بعد التقييم الدقيق. عانى معظم هؤلاء المرضى سابقاً من أمراض غير محدودة ولكن محددة لذاتها وتطور لدى أقل من 10٪ من هؤلاء المرضى اضطراب خطير بعد عدة سنوات من المتابعة.

### الحمى مجهولة السبب في مجموعات محددة

إلى جانب المرضى المصابين بالحمى مجهولة السبب التقليدية، هناك مجموعات أخرى متعددة من المرضى المصابين بحمى حيث يكون التشخيص غير واضح ويحتاجون إلى رعاية خاصة. تصادف هذه المجموعات الخاصة في الممارسة السريرية بشكل أكبر وتضم المرضى المصابين بحمى مجهولة السبب المشفوية nosocomial (راجع الفصل 94-6).

#### الحمى مجهولة السبب المشفوية Nosocomial FUO

معظم المرضى في هذه المجموعة لديهم آليات أمراضية متآزرة مهمة حيث أنها أدت إلى قبولهم في المشفى ومعالجتهم بشكل معقد، إن البيئة المشفوية (وبخاصة في وحدات العناية المشددة) والإجراءات الرضائية، والأجهزة الأجنبية والمقاومة للصادات والتغير في دفاعات المضيف بالمرض أو بالمعالجة تحدد المرحلة التي تحدث فيها مضاعفات خمجية متميزة كامنة. تعد الأخماج الجرثومية والفطرية للسبيل البولي، الجروح الناجمة عن العمليات الجراحية، والسبيل التنفسي، المجرى الدموي، الجيوب ومواضع القثطرة الوعائية أموراً مهمة. يعد التهاب الكولون بالمطثيات الصعبة سبباً مألوفاً للحمى مجهولة السبب المشفوية وخاصة إذا كان الإسهال خفيفاً أو غائباً. تضم الأسباب اللاخمجية الأخرى لا FUO الأذيات النسيجية أو الكسور، الارتكاسات الدوائية أو الداء الصمي الخثري.

#### FUO المترافقة مع قلة عدلات

تشير هذه الحمى إلى المرضى المصابين بحمى غير مشخصة في سياق قلة عدلات مديدة وشديدة. بشكل عام معظم المرضى في هذه الفئة كانوا قد تلقوا معالجة سامة للخلايا/كابتة للمناعة لمعالجة الأمراض الباطنة لديهم. وبغض النظر عن السبب فمن المألوف مصادفة الأخماج المضاعفة عندما يصبح العدد المطلق للعدلات (العدلات الناضجة والخلايا Bands أقل من 1000 خلية/ميكروليتر (وبالأخص أقل من 500 خلية/ميكروليتر). تعتبر الأخماج الجرثومية الخفيفة الأسباب الأكثر شيوعاً للحمى. وقد يكون التدهور سريعاً، تصبح المعالجة التجريبية بالصادات واسعة الطيف واجبة في المرضى المصابين بقلّة عدلات بعد إجراء الزرع المناسبة. إذا كانت الزرع سلبية وبقي المريض مخموجاً يجب اعتبار المريض مصاباً بالحمى مجهولة السبب

على الرغم من أن معظم المرضى المصابين بالتهاب جيوب تكون لديهم أعراض موضعية إلا أن الأخماج في الجيوب جانب الأنفية قد تتظاهر أحياناً بشكل حمى فقط، وخاصة بين المرضى المقيمين في المشفى الذين أجري لهم تنبيب أنفي رغامي و/أو أنفي معدي. تظهر صورة الجيوب وجود سائل في الجيوب قد تكون أخماج الجيب الوتدي صعبة الكشف إلا إذا أخذت وضعيات معينة للصورة أو أجري تصوير طبقي محوري للمنطقة.

### الأمراض الورمية

تعود ثلث حالات الحمى مجهولة السبب تقريباً إلى الأورام. تطلق بعض الأورام وخاصة دموية المنشأ والكظرية عوامل مولدة للحرارة pyrogens داخلية المنشأ. تكون آلية حدوث الحمى في باقي الأورام أقل وضوحاً ولكنها قد تتجم عن تحرر الـ pyrogen من قبل الخلايا المرتشحة أو الخلايا الالتهابية المحيطة. قد تتظاهر المفوما بشكل حمى مجهولة السبب، تكون هناك عادة ضخامة في العقد اللمفية أو الطحال. تتظاهر بعض اللمفومات بمرض داخل البطن فقط، قد يكون التصوير الطبقي المحوري مفيداً في كشف هذه الأورام. قد يتظاهر ابيضاض الدم أيضاً بحمى مجهولة السبب وأحياناً مع لطاخة دموية محيطية طبيعية. يظهر فحص نقي العظم زيادة في عدد الأشكال الأرومية. قد تتظاهر كارسينوما الخلية الكلوية والورم المخاطي الأذيني وكارسينوما الخلية الكبدية الأولية والانتقالات الورمية إلى الكبد على شكل حمى مجهولة السبب. تكون شذوذات الوظيفة الكبدية (وخاصة الفوسفات القلوية) شائعة في جميع هذه الأورام ما عدا الورم المخاطي الأذيني. يمكن الشك بالورم المخاطي في حال وجود نفخة قلبية وصمات متعددة الأجهزة (تحاكي التهاب الشغاف) ويشخص بسهولة بالتصوير بالإيكو القلبي. تكشف الدراسات الشعاعية للبطن وخلف البريتوان (الطبقي المحوري والتصوير بالأمواج فوق الصوتية) عموماً الأورام الأخرى. ويجب التفكير بسرطانة الكولون وأخذها بعين الاعتبار أيضاً في التشخيص التفريقي، لأن الثلث أو أكثر من المرضى المصابين بهذا التشخيص يتظاهرون بحمى منخفضة الدرجة وقد تكون عند بعضهم العلامة الوحيدة للمرض.

### الأسباب الأخرى

يعود حوالي 10٪ من حالات الحمى مجهولة السبب تقريباً إلى أدواء الكولاجين الوعائية. تشخص الذئبة الحمامية بسهولة مصلياً وبهذا فهي تشكل نسبة ضئيلة من حالات الحمى مجهولة السبب. يبقى التهاب الأوعية سبباً مهماً للحمى مجهولة السبب ويجب الشك في المرضى المخموجين المصابين بصمات/احتشاءات أو المصابين بأمراض متعددة الأجهزة. يجب التفكير بالتهاب الشرايين بالخلايا العرطلة عند المرضى الأكبر سناً والمصابين بالحمى مجهولة السبب، وخاصة في حالة وجود الألم العضلي المتعدد الرثواني (راجع الفصل 85). يمكن أن يتظاهر التهاب المفاصل الرثواني الشبابي، أو داء ستيل، على شكل حمى مجهولة السبب مع أعراض مفصلية. قد يحدث هذا المرض طفق سريع الزوال، ألم في الحلق، اعتلال غدي وكثرة الكريات البيض في الدم، ويشخص بالاعتماد على المعايير السريرية في غياب الأسباب الأخرى الكامنة للحمى.

تترافق الأدواء الحبيبيومية التي لا تملك آلية أمراضية محددة مع الحمى مجهولة السبب. تصيب الغرناوية غالباً الرئة والجلد والعقد اللمفاوية، ويكون معظم المرضى عاطلين لمستضدات الاختبار الجلدي. يعتمد التشخيص على كشف حبيبومات واضحة غير متجنبة في خزعة نقي العظم، الرئة، الكبد أو النسج الأخرى. يمكن أن يتظاهر التهاب

مختلطة في شخص سليم يجب أن يشير بطريقة أخرى إلى احتمالية الخمج المفتعل. إن الاستعمال المخطور لأدوية يعرف المريض قدرتها على إحداث الحمى يمكن أن يؤدي أيضاً إلى مشكلة تشخيصية مستعصية. تكون الأدلة على وجود الحمى المفتعلة دقيقة. يكون المرضى غير ناضجين عاطفياً غالباً وبعضهم يفالي في أهميته ويخترعون جوانب غير حقيقية في سوابقهم. وبعضهم يكون رزناً بشكل غريب في التعامل مع الخطورة الواضحة لمرضهم و الإجراءات المستخدمة في التشخيص والمعالجة. يمكن أن تؤدي مقابلة أفراد العائلة في بعض الحالات إلى كشف أدلة حول احتمال الداء المفتعل أو المحرض ذاتياً. يكون تأكيد التشخيص حاسماً ويحتاج في كثير من الحالات إلى تفتيش غرفة المريض في المشفى. على الرغم من أن معظمهم سوف ينكر دوره في تحريض أو اختلاق المرض، إلا أن التشخيص يجب أن يوضح. وتكون العناية النفسية ضرورية في هذه الحالة. يكون هؤلاء المرضى المعقدين في خطر إحداث أمراض مهددة للحياة ويستجيب بعضهم للاستشارة النفسية.

المترافقة مع قلة العدلات. تشمل الاعتبارات الإراضية الأمراض حول الشرجية وحول السنية. والأخماج الفطرية الخفية، وإعادة تفعيل الأمراض الفيروسية أو المتفطرية، والحمى المحدثه بالدواء. نكس الأمراض الباطنة (وخاصة الخباثات اللمفية الشبكية) وحالات الصمات الخثرية).

#### FUO المرافقة للإيدز

تعتبر الحمى واحد من أكثر الأعراض شيوعاً والملاحظة في المرضى المخموجين بفيروس HIV. يتم التفكير بالحمى مجهولة السبب المرافقة للإيدز عند إصابة المريض المخموج بالـ HIV بالحمى لأكثر من شهر واحد إذا كان مريضاً خارج المشفى أو لأكثر من 3 أيام إذا كان مقيماً داخل المشفى. في حالة الـ HIV المتقدم تكون الأسباب الأكثر إحداثاً للحمى مجهولة السبب أمراض المتفطرات (وخاصة معقد المتفطرة الطيرية المنتشر) والخمج بالفيروس المضخم للخلايا CMV (التهاب شبكية أو التهاب كولون) والارتكاسات الدوائية وأخماج الخط الجرثومي (راجع الفصل 107).

#### الحمى المفتعلة أو المرضة ذاتياً

يتظاهر المرضى المصابين بالأمراض المرضة ذاتياً أو المفتعلة بمشاكل علاجية وأخلاقية بارزة، عندما تصبح إمكانية الحمى المفتعلة أو المرضة ذاتياً محتملة فإن العلاقة بين الطبيب و المريض سوف تتبدل. نموذجياً يستطيع الطبيب الاعتماد على صدق قصة المريض. لكن في هذه الحالة يجب أن يقوم الطبيب بدور أكثر حرية لوضع التشخيص. يكون المرضى المصابين بالحمى المفتعلة عادة صغاراً وإنثاء في الغالب والعديد منهم موظفون أو كانوا موظفين في مهنة متعلقة بالصحة. يكون هؤلاء المرضى عادة واضحي الكلام ومتفهمين وخبيرين في التعامل مع عائلاتهم. أصدقائهم وأطبائهم. في هذه الحالات قد توفر استشارة جديدة للمريض رؤية متحررة ومفيدة للمشكلة.

تشمل أدلة الحمى المفتعلة غياب المظهر السمي على الرغم من ارتفاع درجات الحرارة، ضعف الارتفاع الملائم للنفض مع الحمى وغياب التبدلات اليومية الفيزيولوجية في الحرارة. يمكن تقييم درجات الحرارة المفتعلة المشاركة بإعادة القراءة مباشرة مع حضور الطبيب أو المرضة. يسمح استعمال ميزان الحرارة الإلكتروني بالتسجيل السريع والدقيق لدرجة حرارة المريض (راجع أيضاً الفصل 117).

يمكن أن يؤدي الحقن الذاتي بالمواد الحاوية على المسخنات Pyrogens والتي تكون عادة وسط زرع محمل بالجراثيم أو بول أو براز إلى تجرثم دم وحمى عالية، تكون حوادث تجرثم الدم هذه عادة عديدة العوامل المرضة ومقطعة وغالباً ما تقترح تشخيص خراج داخل البطن. لكن المرضى المصابين بتجرثم دم محرض ذاتياً قد يبدون أصحاء جيداً بين نوبات الحمى. إن حدوث تجرثم الدم بجراثيم

#### أفق مسـاق تقبلياً

- من المتوقع أن الأعداد المتزايدة وانعاش المثبتين ملاتيا تخلق عبر امتداد برامج الاغتراس وسف تصيف الأدوية المخططة للمناعة تحديثات مهمة لتشخيص وتدير المتلازمات الحموية
- إن التسلسل في الحينومات الحيوية والبهرية والقدمات في الحينومات الوظيفية سوف تتحاشه بشكل مهم مع تطور لفاحات جديدة -علاجات للعامل المرضة المترافقة مع المتلازمات الحمية
- سوف تطور تقنيات التصيير الشعاعية الوصلانية ولامر ضيعا الـ P(11)
- التقنيات الجينية عالية النوعية، الكيمياء التاريخية الشعاعية، الشعاع في المكان، تضخيم الحمض النووي، سوف تسمح في تطوير تحسـر الدقة في الأساليب الخمعية للحمى IUN



## تجريم الدم والمتلازمة الإنتانية

الإنتانية السبب الأكثر شيوعاً للوفاة في وحدات العناية المشددة والسبب الثالث عشر من الأسباب الأكثر شيوعاً للموت في الولايات المتحدة. يبلغ معدل الحدوث 400.000 حالة تقريباً كل سنة.

يشير الجهاز الوطني للخمج المشفوي إلى وجود زيادة ملحوظة في تكرار حدوث إنتان الدم (septicemia) الناجم عن الأخماج بايوجابات الغرام منذ عام 1985. تحدث أعلى معدلات لحدوث إنتانات الدم المكتسبة في المشفى عند مرضى السرطان وضحايا الرضوض/ الحروق وفي الرضع عالي الخطورة. تترافق أخماج الجريان الدموي المكتسبة مشفوية مع زيادة أيام الإقامة في المشفى تبلغ 4-7 يوم وزيادة في فاتورة المشفى حوالي 4000 دولار لكل حالة. تضم العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً في الجريان الدموي: العقنوديات، العقديات، والايثيريشيا الكولونية، وأنواع الجراثيم المعوية والزوائف الزنجارية. وتكون معزولات الفطور من الجريان الدموي أقل تواجداً. يضم العوامل الباثية الهامة التي ساهمت في ازدياد حدوث الإنتان: العدد المتزايد للأثوية المضغفين مناعياً الناجم عن المعالجات الكيماوية الأشد تركيزاً، والفئة السكانية الممرضة، والاستعمال الواسع للإجراءات الباضعة والعمليات الجراحية المعقدة.

يوضح الجدول (95-2) المتعضيات المهمة في المتلازمة الإنتانية حسب ارتباطها مع عوامل النوي. تضم العوامل التي تؤثر سلباً على معدل الشفاء في حالات تجرثم الدم: شدة المرض الباطن، البدء المتأخر للمعالجة الملائمة بالصادات، فوعة العامل الممرض (الزوائف الزنجارية)، طرقي العمر، مكان الخمج (التفسي أشيع من البطني والبطني أشيع من البولي)، الاكتساب المشفوي، الخمج بجراثيم متعددة، وتطور المضاعفات التي تشكل نهاية للعضو (متلازمة الكرب التفسي عند الكهول ARDS)، الزرام (انقطاع البول)، التخثر المنتشر داخل الأوعية وسبات) يمكن تشخيص القصور الجهازية متعدد الأعضاء عندما يوجد دليل على خلل وظيفي في جهازين أو أكثر في الجسم. كما يرتفع معدل الوفيات بارتفاع عدد الأجهزة العضوية المصابة ويصبح مقارباً لـ 100% عندما تكون أربعة أجهزة أو أكثر معطلة وظيفياً.

### الآلية الإمرضية

نصاغ آلية نشوء المرض في الإنتان بشكل كبير بواسطة الاستجابة المعقدة للنوي المخموج ضد العوامل الممرضة الغازية (الشكل 95-2) وتمثل عديدات السكراريدي الليبيدية للجراثيم سلبية الغرام (LPS) (أو الذايفان الداخلي) الفئة الأكبر من المنتجات الجرثومية المرتبطة سببياً مع متلازمة الصدمة السمية.

المتلازمة الإنتانية، والتي هي الاستجابة الجهازية لعملية خمجية، رئيسياً للمرضاة والوفاة عند مرضى المشافي. لقد أدى الفهم المتنامي الفيرولوجيا الإمرضية للإنتان والتعرف على الاعتماد الحاسم بين أنظمة الالتهابية وأنظمة التخثر، إلى تطور حديث للمعالجة الأولية لنقص معدل الوفيات المتعلقة بالإنتان. إن المقاربات العلاجية الجديدة التي تم تجربتها حالياً في متلازمة الإنتان ما هي إلا نتيجة لتوضيح الآليات الجزئية للإنتان والتطبيق العملي للتقنيات الحديثة للكيمياء الحيوية وعلم الجزيئات الحيوي في التصميم الدوائي المعقول.

الأسس التي يعتمد عليها في التعريف الحالي لمتلازمة الإنتان والاضطرابات المرافقة موجودة في الجدول 95-1 و الشكل 95-1. يعرف الخمج بوجود العوامل الممرضة الحية الدقيقة في أمكنة عميقة طبيعياً، ويمكن أن يكون عرضياً أو غير ظاهر. يقتضي تجرثم الدم وجود متعضيات يمكن زرعها من الدم. أما إنتان الدم فيقتضي وجود تجرثم دم ولكن بشدة أكبر. يعبر الإنتان عن الظروف السريرية التي يوجد فيها دليل على الخمج بالإضافة إلى الاستجابة الجهازية للخمج (حمى، فرط حرارة، تسرع قلب، تسرع تنفس أو كثرة الكريات البيض / قلة الكريات البيض). تؤكد متلازمة الإنتان على ازدياد درجة الخطورة بوجود دليل على تغير تروية العضو بواحد مما يلي: نقص أكسجة، قلة بول، تبدلات عقلية، أو ارتفاع مستوى اللاكتات المصلية. يتظاهر الإنتان الشديد بدرجة أشد تقدماً من الكبت العضوي. تعبر الصدمة الإنتانية عن الإنتان مع انخفاض الضغط على الرغم من الامتلاء الوريدي الكافي بالسوائل. تعرف الصدمة الإنتانية المقاومة للعلاج بأنها صدمة امتدت لأكثر من ساعة واحدة ولا تستجيب للسوائل و/أو مقبضات الأوعية. قد تترافق أيضاً الأذيات الأخمجية (مثل الحروق الحرارية) الرض الشديد، التهاب المئكة الشديد، ذيفانات معددة، المعالجة بالأضداد وحيدة النسيلة لمنع حدوث رفض زراعة عضو مصمت (غير أجوف) مع ارتكاس جهازى شديد يشابه في المتلازمة الإنتانية. يشمل مصطلح متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية STRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome)، كلاً من الأسباب الخمجية واللاخمجية لاستجابة التهابية عميقة لدى المضيف مع أعراض وعلامات جهازية، تعتبر المتلازمة الإنتانية السبب الغالب لمتلازمة الاستجابة الالتهابية.

### الوبائيات

لقد ازداد حدوث الإنتان والوفيات الناجمة عنه بشكل مثير في الولايات المتحدة، وتفتقر الأدلة أن هذا الارتفاع سوف يستمر. تعتبر الصدمة

الجدول 95-1، تعاريف الإنتان والاضطرابات المرافقة

| الاضطراب                   | التعريف  |
|----------------------------|--|
| الحمى                      | متعضيات دقيقة موجودة في مكان عقيم عادة قد يكون عرضياً أو تحت سريري   |
| نحوش الدم                  | الجراثيم موجودة في الجريان الدموي وقد تكون عابراً  |
| إنتان الدم                 | يشبه تجرثم الدم ولكنه أشد  |
| الإنتان                    | دليل سريري على الخمج والاستجابة الجهازية للخمج (حمى/انخفاض حروري، تسرع القلب، تسرع التنفس، كثرة كريات بيض/قلة كريات بيض)   |
| المتلازمة الإنتانية        | إنتان مع تبدل في تروية العضو (نقص أكسجة، قلة بول، تغير لحمة العفلية)   |
| الإنتان الشديد             | متلازمة إنتانية مع انخفاض ضغط، نقص تروية   |
| الصدمة الإنتانية           | إنتان مع انخفاض ضغط على الرغم من الإعاسة المناسبة للسوائل. قد لا يكون الموصى الذئب يعلون مضبضات وعائية منخفضة الضغط على الرغم من ظهور الأدلة على شذوذات التروية في الوقت ذاته. |
| الصدمة الإنتانية المستعصية | صدمة تمتد لأكثر من ساعة واحدة، لا تستجيب لإعطاء السوائل و/أو مضبضات الأوعية.   |
| متلازمة الاستجابة          | تباين واسع في الأدبات (الخمجية واللاخمجية)   |
| الاستجابة لانتهاية         | التي تحرض استجابات جهازية عميقة، تفسر المتلازمة الإنتانية جزءاً من SIRS  |
| التهابية (SIRS)            |  |

تعرض نواتج الجدار الجرثومي للجراثيم إيجابية الغرام مثل حمض التيكويك والبيتيدوغليكسان استجابة التهابية مشابهة لتلك المحرصة بمعديدات السكراريد الليبديدة (LPS)، في الحقيقة يمكن للمتلازمة الإنتانية أن تضاعف الأخماج الجرثومية والفيروسية والفطرية والركتسية والمتفطرية والطفيلية، تستلزم الآلية المرضية للصدمة حدوث سلسلة من الحوادث تبدأ بغزو الجراثيم أو منتجاتها، وتتأثر من خلال تسلسل مرتبط سببياً لاستجابات الثوي.

يحرص الذيفان الداخلي البالعات الكبيرة على إنتاج عدد من السيتوكينات الداعمة للالتهاب التي تضم العامل المنخر للورم  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) والانتروكين IL1، IL6، IL8، والانتروفرون  $\alpha$  والعامل المنشط لمستعمرات الخلايا المحببة G-CSF. يقوم كل سيتوكين منها بتأثيرات متعددة مرتبطة بتطور الصدمة الإنتانية. ويمد كل سيتوكين إنتاجه الذاتي وإنتاج الوسائط الأخرى. تستطيع السيتوكينات المرافقة للبالعات الكبيرة أيضاً تفعيل للمفاويات البائية والتائية والخلايا القاتلة بطبيعتها NK وخلايا نقي العظم (الجدول 95-3).

يؤثر الالتهاب الجهازى على فعالية نظام التخثر مباشرة أو بشكل غير مباشر عبر تعديل إنتاج الجزئيات المضادة للتخثر وطلائعها.

الجدول 95-2، المتعضيات الدقيقة المشتركة الإنتانية الماروتبط

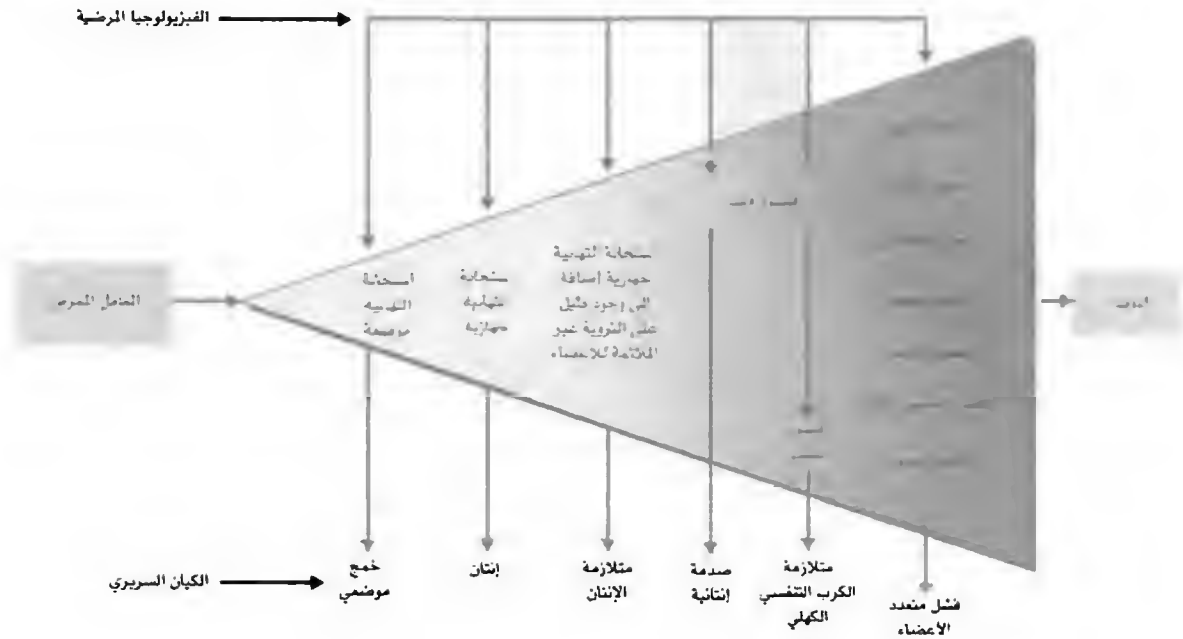
| عوامل الثوي     | المتعضيات ذات الأهمية الخاصة مع عوامل الثوي  |
|-----------------|--|
| الطلائعالية     | المتعضيات ذات المحفظة المكورات الرئوية، المستدميات النزلية، الناييريا السحائية، العصيات (DF-2)                     |
| الشمع           | التصمات اليرسينيا، أنواع السالمونيلا، العصيات سلبية الغرام ذات المحفظة الأخرى                                      |
| الكحولية        | أنواع الكبيلا، مكورات الرئوية  |
| السكري          | الفطور المخاطية وأنواع الزوائف الايشريشيا الكولونية  |
| الستروبيدات     | السل، الفطور، فيروسات الحلا  |
| قلة العدلات     | العصيات سلبية الغرام المعوية، التروثيف، الرشاشيات، المبيضات وأنواع الفطور المخاطية                                 |
| حلل وظيفية      | Mucor الفعوييات المنمية  |
| الخلايا التائية | الستريا السالمونيلا، أنواع المتفطرات، مجموعة فيروسات الحلا (الحلا البسيط، الفيروس CMV، فيروس الحماق الحلا النطاقي) |

في الاستجابة للسيتوكينات الطليعة الالتهابية، يفعل العامل النسيجي المتحرر من قبل البطانة والمرافق لتشكيل الترومبين بالترتيب سبيل التخثر الخارجي والداخلي، يوجد نضوب في وقت واحد للجزئيات المضادة للتخثر داخلية المنشأ، متضمنة الأنتي ترومبين III، مثبط سبيل العامل النسيجي، البروتين S والبروتين C، وتثبط حل الفيبرين عبر ازدياد مثبط مفعل البلاسمينوجين ومثبط حل الفيبرين القابل للتفعيل بالترومبين. ينشط الذيفان الداخلي استقلاب الفوسفوليبيد الغشائي، مؤدياً إلى توليد العامل المنشط للصفائح PAF والمستقبلات الحيوية الأخرى لحمض الأراشيدونيك والتي تضم البروستاغلاندينات واللوكوترينات. تقوم هذه المركبات بدورها بتأثيرات متأزرة ومتضادة متنوعة على البطانة الوعائية والعضلات الملس والصفائح والكريات البيض، بالنتيجة، وبالمبالغة، تقود طلائع المخثرات إلى خثار في الأوعية الصغيرة، غالباً بالترافق مع DIC، إقفار نسيجي، ويمكن أن تسبب في النهاية قصور عضوي متعدد.

يمكن للذيفان الداخلي أيضاً أن يعمل كعامل مساعد يحرض الخلايا المحببة على إنتاج جذور مؤكسدة حرة سامة. أخيراً يحرض الذيفان الداخلي إنتاج الإندروفينات  $\beta$  (والتي كانت قد شاركت في الآلية المرضية للإنتان) بالإضافة إلى الهرمونات المنظمة المضادة مثل الكورتيزول والفلوكاغون والكاتيكولامينات والتي قد تعاكس بعض الفعاليات المحدثة للصدمة مثل الإندروفينات والوسائط الأخرى.

### التظاهرات السريرية

تكون التظاهرات السريرية للمتلازمة الإنتانية متعددة وغالباً لا تشير إلى السبب النوعي (الجدول 95-4). توجه الطبيب تحديات التعرف



الشكل 95-1. المسار الطبيعي للعملية الإنتانية.

حمامية، وتكون المنطقة المركزية حويصلية أو متخرجة عادة. على الرغم من أن الأكتيكة النخرية تكون الأكثر ترافقاً مع أخماج الزوائف الزنجارية إلا أن متعضيات الإيرومونات والكليسيلا والإيشيرشيا كولي والسيراتيا serratia يمكن أن تسبب أيضاً أكتيكة نخرية (راجع الفصل 100). يتميز تجرثم الدم بالنائسريا السحائية غالباً مع آفات جلدية حبرية ونزفية يتبعها صدمة متطورة بسرعة.

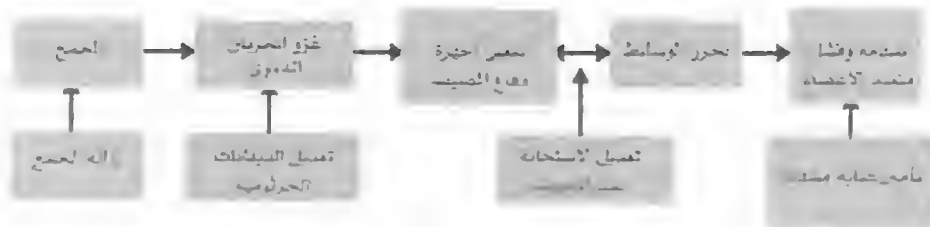
تترافق المتلازمة الإنتانية بشكل مميز مع انخفاض الضغط وقلّة البول. يستجيب انخفاض الضغط لدى العديد من المرضى بشكل مبدئي بالسوائل الوريدية بينما يتطور المرضى الآخرون من المرحلة الأولية لانخفاض الضغط وتسرع القلب والتوسع الوعائي (الصدمة الحارة) إلى شحوب عميق وانقطاع بول (زرام) وتقبض وعائي (الصدمة الباردة). من بين جميع الأسباب الخمجية للصدمة الإنتانية، أو المعالجة بالصادات، تسبب العصيات إيجابية الفرام غالباً الصدمة ويصاب حتى 35٪ من مرضى الإنتان إيجابياً الفرام بصدمة. مع معدل وفيات بين 40 و70٪.

كلما تقدمت المتلازمة الإنتانية أصبحت وظيفة القلب ضعيفة بشكل كبير وتطلب هذه الحالة بشدة معالجة بالسوائل ومراقبة

والتحديد الباكرين وتحديد الأسباب الممكنة المتباينة لمتلازمة الاستجابة الجهازية الالتهابية. حيث يمكن بدء المعالجة المناسبة. يجب معاملة المرضى الذين يبدون لوحة سريرية لإنتان مجهول السبب على أنهم مصابون بخمج جرثومي وأن يعالجوا على هذا الأساس. يجب أن تبدأ المعالجة بالصادات المناسبة للعوامل المرضية الأكثر احتمالاً مباشرة بعد الزرع الدقيق للدم والأماكن المحتملة للخمج.

تكون الحمى والقشعريرة موجودة عادة، إلا أن المسنين أو المرضى المضعفين (وخاصة المصابين بقصور كبدي أو كلوي) قد لا يصابون بحمى. قد يحدث انخفاض حروري ويكون مترافقاً مع إنذار سيء. يعتبر فرط التهوية والقلاء التنفسي واحداً من الأدلة المبكرة على العملية الخمجية الجهازية.

يمكن أن تحدث تظاهرات جلدية في الإنتان بأي عامل خامج وأحياناً قد تكون العلامة الأولى للمتلازمة الإنتانية. يمكن أن تترافق العقنوديات والعقديات بالتهاب الهل الخلوي أو أحمرية الجلد المنتشرة عندما يحدث ترافق بذراري منتجة للذيفان. يمكن أن يترافق خمج مجرى الدم بالجراثيم سلبية الفرام مع آفات جلدية تسمى الأكتيكة النخرية (آفات مدورة) بيضوية 1-15 سم يحيط بها هالة



الشكل 95-2. الآلية المرضية والمعالجة في المتلازمة الإنتانية

الجدول 95-3، السيتوكينات التي لها دور كامن في متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية

| السيتوكين                | المصدر                            | الخلية الهدف                   | الوظيفة  |
|--------------------------|-----------------------------------|--------------------------------|--|
| العامل المنشط لمستعمرات  | الخلايا التائية، البالعات الكبيرة | الخلية النخوية الطبيعية،       | تكاثر الخلايا المنتشة  |
| المحبيبات ووحيدات        | الخلايا البطانية، مصورات          | العدلات، الحمضات،              | تمايز ونضج العدلات والبالعات الكبيرة   |
| النوى GM-CSF             | الليف                             | البالعات الكبيرة               |  |
| العامل المنشط لمستعمرات  | وحيدات النوى، الخلايا البطانية.   | العدلات، طليعة الخلايا         | تكاثر الخلايا النخوية المنتشة  |
| المحبيبات G-CSF          | المصورات الليفية، العدلات         | النخوية                        | تعزيز حياة ووظيفة العدلات  |
| الانترلوكين (IL2)        | الخلايا التائية المفعلة           | الخلايا اللمفية المفعلة        | يعزز الاستجابات المناعية بالخلايا التائية والتائية ينشط الخلايا التائية السامة للخلايا |
| الانترلوكين (IL-1α,β)    | البالعات الكبيرة، مصورات الليف،   | مصورات الليف، الخلايا          | بحرض السيتوكينات (TNF, IL6, IL3, IL2)  |
|                          | الخلايا التائية، الخلايا          | التائية، وحيدات النوى          | يحفز تفعيل الخلايا التائية والتائية ونموها وتمايزها                                    |
|                          | البطانية، الخلايا الكبدية         | العدلات                        | -تكوين تفاعل الطور الحاد، تحريض الحمى، التقويض   |
| الانترلوكين (IL4)        | الخلايا التائية TH2               | الخلايا البائية والتائية       | بحرض TNF و TNF   |
|                          |                                   | البالعات الكبيرة والخلايا      | تحريض تفعيل الخلايا البائية وتكاثرها وتمايزها وإنتاج IgG1 و IgA.                       |
|                          |                                   | البدينة                        |  |
| الانترلوكين 6 (IL6)      | البالعات الكبيرة، مصورات الليف    | اللمفاويات ووحيدات النوى       | تعزيز مستقبلات معقد التوافق النسيجي I و II   |
|                          | الخلايا التائية TH2               |                                | ينشط نمو الخلايا البائية وتمايزها وتفعيلها   |
| الانترلوكين 8 (IL8)      | وحيدات النوى، مصورات ليف          | عدلات ووحيدات النوى            | بحرض تركيب متفاعلات الطور الحاد  |
|                          | خلايا بطانية                      |                                | تعزيز فعالية العدلات وتحرير الهيستامين   |
| الانترلوكين 12 (IL12)    | البالعات الكبيرة، الخلايا البائية | الخلايا التائية                | تحريض تمايز الخلايا TH1  |
|                          |                                   |                                | بدء إنتاج INFα   |
| الانترفيرون γ (IL.γ)     | الخلايا التائية                   | البالعات الكبيرة، وحيدات النوى | تفعيل الخلايا وحيدة النوى/البالعات الكبيرة الصريح                                      |
|                          |                                   | النوى الخلايا البائية والتائية |  |
|                          |                                   |                                | زيادة إنتاج النمط الثاني من معقد التوافق النسيجي MHCII                                 |
| العامل المنخر للورم      | وحيدات النوى، البالعات الكبيرة،   | وحيدات النوى، البالعات         | تحريض شلال التفاعلات الالتهابية (الحمى، التقويض،                                       |
| TNF-α (co chectin)       | اللمفاويات، الخلايا البدينة       | الكبيسة، اللمفاويات،           | متفاعلات الطور الحاد)  |
|                          |                                   | العدلات، مصورات الليف          |  |
| TNF-α (الذي ينفذ اللمفي) |                                   |                                | بحرض السيتوكينات المتعددة (IL1 و GM-CSF)   |
| TNFβ (الذي ينفذ اللمفي)  |                                   |                                | زيادة إنتاج النمط الأول المعقد التوافق النسيجي MHC I                                   |
|                          |                                   |                                | تعزيز تكاثر الخلايا البائية وإنتاج الغلوبولينات المناعية.                              |

IL6 = الغلوبولين المناعي IgE، IgG1 - الغلوبولين 'مناعي' MHC G1 = المعقد الكبير للتوافق النسيجي

لتحسين النتاج القلبي، عملية خطيرة للغاية. يمكن أن يضاعف فشل العضلات التنفسية الإنتان ويساهم بشكل هام في المراضة والوفيات. يكون لدى معظم المرضى المصابين بالإنتان كثرة كريات بيض بالعدلات قد تحدث قلة الكريات البيض غالباً في تجرثمات الدم الشديدة، ويكون الكحوليين والمسنون في خطر أكبر لحدوث قلة كريات بيض مرافقة للإنتان. يحدث نقص في عدد الصفيحات مع أدلة على حدوث اعتلال تخثري في 75% من المرضى المصابين بتجرثم الدم بالمعصيات سلبية الغرام، ويحدث الاعتلال التخثري المنتشر داخل الأوعية في 10% تقريباً من مرضى الإنتان. يكون القصور الكلوي في

مستمرة للوظيفة القلبية الرئوية ضمن ظروف العناية المشددة. تكون المضاعفات الرئوية للمتلازمة الإنتانية مألوفة. تحدث متلازمة الكرب التنفسي عند الكهول ARDS والتي تتميز بـ PaO2 أقل من 50 مم ز على الرغم من أن FIO2 يكون أكبر من 50%، ارتشاحات سنخية منتشرة. وضغط شعيري رئوي أسفني أقل من 18 مم ز، تحدث هذه المتلازمة في 10-40% من مرضى المتلازمة الإنتانية وتكون أكثر تكراراً وتزامناً مع المتعضيات سلبية الغرام. تعتبر زيادة النفوذية الوعائية الرئوية الناجمة عن السيتوكينات الالتهابية المتحررة أثناء الإنتان عاملاً مسبباً رئيسياً في متلازمة الكرب التنفسي الكهلي. وهي تجعل من إعطاء السوائل الوريدية، والمعدة غالباً في محاولة

يمكن معرفة العامل الممرض بإجراءات زرعين أو ثلاثة زروع للمرضى المصابين بتجرثم الدم وذلك بدقة 89 و99% بالترتيب. يجب أن توضع خيارات إجراء فحوص مخبرية إضافية بناءً على التظاهرات السريرية. يعتبر إجراء الفحوص التشخيصية المناسبة بسرعة أمراً حاسماً. وتهدف هذه الفحوص عادة إلى تحديد بؤرة الخمج (مثل فحص CSF إجراء تصوير طبقي محوري) وتحديد فيما إذا كان المريض بحاجة إلى معالجة جراحية داعمة (مثل تقجير خراج أو إزالة جسم أجنبي).

## المعالجة

لا يسمح الوقت بتأجيل المعالجة بالصادات حتى يتم التحقق من تجرثم الدم أو المنشأ الخمجي في المرضى المصابين بالمتلازمة الإنتانية. إن مفتاح المعالجة في الإنتان هو التمييز المبكر للاستجابة الجهازية والبدء بالمعالجة مثل حدوث هبوط ضغط والمضاعفات الأخرى.

المعالجة الأفضل للمرضى المصابين بالمتلازمة الإنتانية وخاصة إذا كانوا منخفضي الضغط تتم في وحدة العناية المشددة. تضم المعالجة الأساسية للمتلازمة الإنتانية والصدمة الإنتانية الصادات. إعطاء حكيماً للسوائل الوريدية والأكسجين والمقبضات الوعائية. يجب أن تعكس خيارات الصادات الاعتبارات الويائية (راجع الجدول 95-2) وأنماط المقاومة للصادات والمكان الكامن للخمج. تكون المعالجة التجريبية بالصادات واسعة الطيف والتي تغطي كلاً من سلبيات الغرام وإيجابيات الغرام ضرورية في المرضى المصابين بالإنتان حتى ظهور نتائج الزرع والفحوص التشخيصية الأخرى. إن البدء بمعالجة مناسبة تجريبية بالصادات يحمل تأثيراً كبيراً على معدل الشفاء في هؤلاء المرضى. حالما يتم تشخيص العامل الممرض النوعي بالزرع يصبح تبديل الصاد مستتباً إذا كان ضرورياً وذلك بهدف القضاء على العامل الممرض.

لقد أخفقت التجارب العديدة الموجهة لمعرفة دور السيبتوكينات في الإنتان في إعطاء أي نتائج سريرية. في الحقيقة، العامل العلاجي الوحيد الذي أنقص بشكل ملحوظ جداً الوفيات في المتلازمة الإنتانية هو البروتين C في المراكز المتعددة، كانت المعالجة بال Placebo المعيار، العشوائية تجربة مسيطر عليها للإنتان الشديد، لقد أعطى تسريب البروتين C الفعال (drotrecogin alfa) إنقاص للخطورة الكلية للوفيات بنسبة 6.1%. التأثير الجانبي الكبير لهذه المحاولة كان النزف، حيث حصل بنسبة 3.5% من المرضى الذين تلقوا الدواء. بالرغم من أن الخبرة السريرية للمعالجة بهذا العامل محدودة وهدف مثالي للناس، لكنها لم تعرف بشكل كامل بعد، ال drotrecogin alfa هو بصورة غامة الدواء الوحيدة الموافق عليه من قبل إدارة الدواء والطعام خصوصاً لمعالجة الإنتان الشديد.

لقد برهنت معدلات الوفيات العالية المرافقة للإنتان والصدمة الإنتانية رغم تحسن المعالجة بالصادات وتقنيات العناية المشددة على عجز المعالجة المتاحة حالياً للإنتان والصدمة الإنتانية وتعتبر المقاربات العلاجية لمعالجة الإنتان والصدمة الإنتانية مهمة جداً إذا تم تمييز مراحل متنوعة لآلية نشوء الصدمة الإنتانية والتي تبدأ بفزو النسيج بالمعضيات المسؤولة ومن ثم تتأجج في ظاهرة فيزيولوجية مرضية مترافقة مع متلازمة الصدمة الإنتانية فإن المعالجة الحالية

الجدول 95-4. الأعراض والعلاجات الدالة على المتلازمة الإنتانية

|  |
|--|
| الحسنة القشرية   |
| سرير التهوية   |
| الأنفاس الحثوي   |
| تدذذ في الحالة النفسية                                 |
| انخفاض الضغط   |
| قلة تبيات ببحر، قلة مسيحات                             |
| قصور أعضاء نهاسي ربه كليه، كبد، قلب، اختلال تخثري، احل |
| وعلى منتشر   |

المتلازمة الإنتانية متعددة العوامل ويعتمد بدرجات مختلفة على المضيف والعامل الممرض والمعالجة المعطاة. في الإنتان غالباً ما يكون النخر الأنوبي الحاد هو الأساس في خلل الوظيفة الكلوية وقد يكون النخر الأنوبي الحاد هو الأساس في خلل الوظيفة الكلوية وقد يكون ثانوياً لانخفاض الضغط أو نقص الحجم، أو السيبتوكينات المصنعة في المتلازمة الإنتانية. كما يمكن أن يحدث أيضاً الداء الأنوبي الخلالي الناتج عن عوامل ممرضة نوعية و/أو المعالجة بالصادات.

يمكن أن يكون النزف الهضمي العلوي اختلاطاً مهدداً للحياة في المرضى الإنتانيين المصابين باعتلال تخثري وقلة صفيحات. يمكن أن يحدث خلل وظيفة كبدية ودليلاً على حدوث يرقان ركودي أو أذية خلية كبدية. غالباً ما يحدث في تجرثم الدم المرتبط بوجود الجراثيم سلبية الغرام "فرط بيلروبين الدم الإنتاني"، مع تفسير طفيف في الأنزيمات الكبدية الأخرى. تشير الزيادة الكبيرة في قيم التراسس أميناز عادة إلى إقفار الكبد، وتزول هذه الاضطرابات بسرعة مع استعادة ضغط الدم.

يمكن أن يضاعف نقص سكر الدم المتلازمة الإنتانية وقد يكون سبباً قابلاً للإصلاح للتبدلات أو النوبات العقلية. يحدث نقص سكر الدم بشكل أكبر في الأفراد المصابين بأمراض كبدية باطنة.

## التشخيص

يبدأ التقييم الأولي لمرضى مصاب بمتلازمة إنتانية محتملة منطقياً بالقصة الدقيقة. لكن في المرضى المصابين بمتلازمة إنتانية متطورة بشكل كامل يوضع التشخيص الصحيح بالاعتماد على الموجودات السريرية، ويجب أن تتابع القصة المفصلة بالضرورة لتصحيح مشكلات الحرائك الدموية، وإجراء الزرع الملائم للعوامل الممرضة والبدء بالمعالجة التجريبية بالصادات. ويجب تركيز الانتباه على الأمراض الباطنة أو المؤهبة للإنتان. والأخماج السابقة ومعالجتها بالصادات والمعلومات المتاحة حول الجراثيم. والأعراض السابقة ومعالجتها بالصادات والمعلومات المتاحة حول الجراثيم. والأعراض الدالة على توضع الخمج. ويجب أن تأخذ قصة دقيقة حول السفر أو التعرض البيئي أو أي قصة تماس مع عوامل خمجية. يمكن أن تكون المعلومات حول مضاعفات المعالجة السابقة (مثل التأثيرات السمية لدواء ما أو الحساسية لدواء ما) حاسماً في انتقاء المعالجة المناسبة.

يجب أن يركز الفحص السريري على اكتشاف الأدلة على الخمج وأماكن توضع. كما يجب أن تأخذ عينات مناسبة للتقييم الجرثومي

الخلايا كاستجابة للذيفان الداخلي والخلايا المتأذية بالوسائط المرضية بالذيفان الداخلي (راجع الشكل 95-2). لم تظهر الدراسات التقييمية لمراكز متعددة للأضداد وحيدة النسيلة الموجهة ضد الذيفان الداخلي والعامل المنخر للورم أي مزايا مهمة. لقد أكدت هذه الدراسات أن استهداف جزيء معين كمعالجة داعمة في الإنتان قد لا يكون كافياً إذا أخذنا معقد الشلال والعلاقات المؤقتة للعوامل المشتركة في الفيزيولوجيا المرضية لمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية.

تستهدف المراحل الأولية والنهائية لهذه العملية فقط (راجع الشكل 59-1 و592). القليل من المعالجات المستخدمة حالياً تستهدف المراحل الوسيطة في آلية نشوء الصدمة الإنتانية رغم سيطرة هذه المراحل على المرض في المتلازمة الإنتانية المتطوره بشكل كامل. تستلزم الخطط الجديدة محاولات للتضخم الانتقائي أو لتعديل استجابات الشوي للعامل المرض الفازي أو منتجاته المرضية. تشمل الأهداف كلاً من الجرثومة التي تستجيب للذيفان الداخلي، الوسائط المنتجة من هذه

## افاق مستقبلية

- من المحتمل أن يكون للمخمدات النوعية عند الأشخاص فائدة أكبر من تلك العلاجات الموجهة للنخثر، كما في البروتين C المفعّل الذي سوف يُعرف.
- التقدمات في ائتكنولوجيا الحيزية، بما فيها تضاعل سلسلة البوليميراز (PCR) وبقية التقنيات، سوف تعزز شكل كبير التعريفات السريعة للعصويّات الصغيرة المسؤولة عن اخماج مجرى الدم.

- سوف يكون هناك تحسن في فهم علم الأحياء المجهرية المتطور والمميزات المقاومة للعوامل المرضية المسؤولة عن اخماج مجرى الدم.
- العمر الوسيط، تعقيد المرض، والتثبيط المناعي للأثوباء سوف يستمر بالازدياد.
- القاعدة لنموذج تعرف المستقبلات، مثل مستقبلات toll-like، في تعديل الالتهاب الجهازية سوف تكون متميزة.
- سوف تكسب رؤية أبعد عن تداخل (الاعتماد interdependence) خلل الوظيفة المرققة للدم والالتهابية في الأشخاص المصابين بالمتلازمة الإنتانية.

## أنحاج الجملة العصبية

المسبب هو المكورات الرئوية الحساسة. يجب الشك في خمج الجهاز العصبي على أنه يمثل التهاب سحايا حاد جرثومي، من ناحية ثانية فإن مميزات الـ CSF ما زالت تفترض التشخيص لأن كثرة العدلات ونقص السكر في الـ CSF تظل عادة لمدة 12-24 ساعة على الأقل بعد إعطاء الصادات. وأكثر من ذلك فإن المحضرات الملونة بفراغ (أو مقاييسات المستضد الجرثومي في الـ CSF بالتراص على اللاتكس) يجب أن تشير للعامل المرض المسبب حتى بعد أن جعلت الصادات زرع الـ CSF سلبية. أيضاً قد تكون الزروع المأخوذة من الدم والبلعوم الأنفي قبل المعالجة إيجابية نظراً لعزل العامل المسبب بشكل كبير من هذه الأماكن. إن مقارنة علاج أخماج الجملة العصبية المشكوك بها مباشرة (احقن أولاً ثم ابزل) غالباً ما تكون منقذة للحياة ولا تؤثر في التدبير بشكل كبير. تكون هذه المقاربة باستعمال إجراءات المسح (التصوير) مناسبة فقط للبالغين المصابين بأخمج جملة عصبية مكتسبة من المجتمع. أما في الأطفال فإن التصوير الطبقي المحوري الكافي بالفرض يتطلب تسكيناً قوياً، ولهذا فيجب الاحتفاظ بالجراءات المسح (التصوير) لاستطببات أكثر شدة.

يجب على الطبيب بناء على التظاهرات السريرية ونتائج البزل القطني والتصوير الطبقي المحوري أن يقرر السبب المحتمل ويحدد خطة للمعالجة الأولية والتقييم الدقيق. يتم تبسيط هذا العمل بتحديد النقاط التالية:

1. هل الثوي طبيعي؟ يتبدل طيف أمراض الجهاز العصبي المركزي وأسبابها بشكل مثير عند المرضى المضعفين مناعياً (الجدول 96-2) لذلك فإن إمكانية الإصابة بالـ HIV يجب تحديدها بسرعة عبر الاختبارات المصلية. يجب أن يسبب خمج HIV الحاد أعراض وعلامات عصبية ومركزية قبل حدوث الانقلاب المصلي وهذا يتطلب اختبارات إضافية (تفاعل سلسلة البوليمراز PCR) إذا كان الشك كبيراً (راجع الفصل 107).

2. هل يوجد قصة تعرض ذات صلة؟ قد يكون التعرض للمرضى المصابين بالإفريقي أو السل أو الإيدز مترافقاً مع اكتساب هذه الأمراض. يمكن للفراد أن ينقل داء لاييم أو والحمى المبقعة spotted fever، وقد تثقل البعوض التهاب الدماغ بفيروسات الأربو، كما أن التعرض للمواشي أو المنتجات اللبنية غير المبسترة يشير إلى داء البروسيلة. وتزيد الإقامة في واي نهري أوهايو أو المسيسيبي من خطر الإصابة بداء النوسجات أو الفطار البرعمي. ويعتبر داء الفطور الكروانية مستوطناً في المناطق نصف الجافة في الجنوب الغربي. كما أن السفر

بتاريخ أخماج الجملة العصبية المركزية من الإنتانات الصاعقة التي يسكن أن تشخص بسهولة إلى الأدواء البطيئة التي تتطلب استقصاءات إضافية لتحديد وجودها وسببها. يعتمد الحصيل العصبي والشفاء بشكل كبير على مدى الأذية الحاصلة في الجملة العصبية المركزية قبل بدء المعالجة الفعالة وبالمقابل نجد أنه من الضروري أن يقوم الطبيب بتحديد التشخيص النوعي وإعطاء المعالجة المناسبة بسرعة. لكن يجب الأخذ بعين الاعتبار في التقييم الأولي كلاً من الحاجة الملحة للبدء بالمعالجة بالصادات في التهاب السحايا الجرثومي والخطورة الكامنة في إجراء بزل قطني في حال وجود خمج عصبي بؤري أو آفات شاغلة للحيز.

يتظاهر عادة المرضى المصابون بأخمج الجملة العصبية المركزية ببعض الخليط من الحمى، الصداع، تبدل الحالة العقلية، الضعف الجنسي، نوبات الصرع، الأعراض العصبية البؤرية وصلابة الرقبة. يوفر كل من القصة السريرية والفحص السريري ونتائج البزل القطني (الجدول 96-1) والإجراءات الشعاعية العصبية العمدة الأساسية في التشخيص. يعتبر الترتيب الذي يرجى به الاستقصاءات الأخرى حاسماً. تشير قصة البدء تحت الحاد أكثر من 7 أيام وحتى شهرين لصداع أحادي الجانب مع أعراض عصبية بؤرية و/أو نوبات صرعية إلى آفة كتلية قد تكون أو لا تكون خمجية. يجب إجراء الصورة الشعاعية للدماغ أولاً، ويكون البزل القطني خطيراً بشكل خاص لأنه قد يؤهب لحدوث فتق مخي حتى في غياب وذمة حلجمة عصب بصري صريحة. إلا أنه يجب إجراء بزل قطني سريع للمرضى الذين دخلوا المشفى بأعراض صاعقة للحمى والصداع والوسن والتخليط وصلابة النقرة، وإذا تبين أن هذا الفحص غير طبيعي يجب إعطاء الصادات على افتراض وجود التهاب سحايا جرثومي. إذا كان التمييز بين الأخماج العصبية المركزية البؤرية والمنتشرة غير واضحاً أو غير عقيم بشكل واضح، كما هو في المريض المسبوت، فيجب إجراء زرع الدم والحلق والبلعوم الأنفي والبدء بالصادات وإجراء تقصيات إسعافية (تصوير). إذا لم يكن بالمستطاع إجراء الأخيرة فيجب تأخير البزل القطني بانتظار ظهور أدلة على عدم وجود خطورة انفتاح مخي، وبشكل محتوم فإن هذه المقاربة تعني أن بعض المرضى سوف يتلقون صادات خلالية قبل عدة ساعات من إجراءات البزل القطني. في التهاب السحايا الجرثومي الحاد سيكون 50% من زرع السائل الدماغي الشوكي سلبية بعد 4-12 ساعة من إعطاء الصادات كما تكون زرع السائل الدماغي الشوكي السلبية أكثر احتمالاً إذا كان العامل

الجدول 96-1. الموجبات النموذجية للسائل الدماغي الشوكي في أخماج الجذلة المعيبة المركزية

| الخراج              | الخلايا              | العدلات                 | السكر     | البروتين    |
|---------------------|----------------------|-------------------------|-----------|-------------|
| التهاب سحايا جرثومي | 500-10,000/ميكروليتر | >90%                    | 1-40 م/دل | 50-500 م/دل |
| التهاب سحايا عقيم   | 10-500/ميكروليتر     | الموثر <50، المتأخر <20 | طبيعي     | 100 م/دل    |
| تهاب دماغ فيروسي    | 0-100/ميكروليتر      | <50                     | طبيعي     | 100 م/دل    |
| مهاد سحايا سلي      | 50-500/ميكروليتر     | >50%، والمتأخر >50%     | 30 م/دل   | 150 م/دل    |
| التهاب سحايا قروحي  | 50-500/ميكروليتر     | >10%                    | 40 م/دل   | 100 م/دل    |

## التهاب السحايا Meningitis

التهاب السحايا هو التهاب للسحايا الرقيقة الناجم عن عوامل خمجية أو لاخلجية. أكثر النماذج شيوعاً في التهاب السحايا الخمجية هي الجرثومية الفيروسية، السلية، والفطرية. ومن أكثر الأسباب الالاخلجية شيوعاً هي النزف تحت العنكبوتية، السرطان وداء الساركوئيد. يصنف التهاب السحايا الخمجي في 3 فئات: التهاب السحايا الجرثومي الحاد والتهاب السحايا العقيم والتهاب السحايا تحت الحاد إلى المزمن.

## التهاب السحايا الجرثومي الحاد

### الوبائيات

تحدث ثلاثة أرباع حالات التهاب السحايا الجرثومي الحاد قبل عمر 15 سنة. تسبب النيسيريا السحائية أمراضاً فردية أو جائحات في المجتمعات المغلقة. معظم الحالات تحدث في الشتاء والربيع وتصيب الأطفال الأصغر من 5 سنوات. بعد التهاب السحايا بالمستدميات النزلية مرضاً انتقائياً للطفولة وتحدث معظم الحالات في عمر 10 سنوات. تكون الأخماج فردية (متفرقة) على الرغم من أن الحالات الثانوية قد تحدث عن طريق الاتصالات الصميمية. لقد انخفضت نسبة حدوث التهاب السحايا بالمستدميات النزلية بشكل كبير بالاستعمال الواسع للقاحات المقترنة الفعالة. وبالعكس فإن التهاب السحايا بالرتويات هو مرض يشاهد في كل المجموعات العمرية ويزداد بشكل عام في مجموعات الأطفال. إضافة إلى أن المكورات الرئوية أصبحت مقاومة بشكل متزايد للبنسلين مما يجعل العلاج أكثر صعوبة (راجع المناقشة اللاحقة). أظهرت التسلسلات السريرية الواسعة للبالغين تكرار نسبي للرتويات 40 إلى 55%، وللمستدميات النزلية 4 إلى 8%، ولليستريا 13% من حالات التهاب السحايا المكتسبة في المجتمع.

يعتبر التماس الصميمي مع مريض مصاب بمرض بالمكورات السحائية أو المستدميات النزلية أمراً هاماً بشكل خاص في تطور الحالات الثانوية لالتهاب السحايا والتظاهرات المرضية الأخرى الشديدة (الإنتان، التهاب لسان المزمار) أيضاً. على سبيل المثال تكون خطورة مرض المكورات السحائية أكبر بمعدل 500-800 مرة في التماس الصميمي مع مريض مصاب بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية منه في حالات عدم التماس. يستطيع الحاملون اللاعرضيون للمستدميات النزلية في البلعوم أن ينشروا الخمج إلى الأشخاص التماسين معهم.

### آلية نشوء المرض والفيزيولوجيا المرضية

تستمر الجراثيم التي تسبب أكثر حالات التهاب السحايا المكتسبة في المجتمع البلعوم الفموي والبلعوم الأنفي للأفراد الأصحاء بشكل مؤقت.

الجدول 96-2. التهاب السحايا والتهاب السحايا والدماغ في الشوي المثبط

| التشدد               | العامل الخامج            | مقاها |
|----------------------|--------------------------|-------|
| محور مُنَمَّعة (CNS) | النيسيريا السحائية       |       |
| استسفال الطحال و/أو  | المكورات العقدية الربوية |       |
| حسن الصدر            | المستدميات النزلية       |       |
|                      | الفيروس المعوي           |       |
|                      | النيسيريا                |       |
| داء الخلية المنحنية  | مفصلات الرئوية           |       |
|                      | المستدميات النزلية       |       |
| طعن المناعة الخوية   | الليستريا وحيدة الخلية   |       |
|                      | المستطيات الحديثة        |       |
|                      | الحقنات القسدية          |       |
|                      | تنوسحات ذات المحفظة      |       |
|                      | الكروايبات الضارة        |       |
|                      | المتفطرات السلية         |       |
|                      | اللولبية الشاحبة         |       |
|                      | فيروس JC                 |       |
|                      | لغبيروس المصحف لخللايا   |       |

وبخاصة الإقامة في البلاد النامية يوحى بالإصابة بداء الكيسات المذنبة أو داء الكيسات العدارية (المائية) أو الملاريا الدماغية.

3 هل يوجد لدى المريض التهاب سحايا أو التهاب دماغ أو التهاب سحايا ودماغ؟ هل المرض حاد أو تحت حاد أو مزمن؟ إن هذه الفروقات تحدد التشخيص التفريقي بشكل كبير وتشكل الأساس في تنظيم الفقرات اللاحقة. تتألف متلازمة التهاب السحايا من حمى وصداغ وصلابة رقبة. يمكن أن يحدث التخليط أو نقص في الوعي كجزء من اعتلال الدماغ الاستقلابي في المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي حاد. تكون النوبات نادرة وقد تشير إلى مضاعفات مثل خثار الوريد القشري. وبشكل معاكس يسبب التهاب الدماغ وبشكل مميز التخليط والسلوك الغريب ونقص في مستوى الوعي وأعراض بؤرية ونوبات (نوبة صرعية كبيرة أو بؤرية) إن التظاهرات المشيرة إلى التهاب الدماغ تبدأ عادة من النقاط المختلفة تماماً عن تلك المحيطة بمريض مصاب بالتهاب سحايا جرثومي.



### التشخيص المخبري

يحتوي السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الجرثومي الحاد عادة على 1000-10000 خلية/ميكروليتر معظمها من العدلات ويرتفع تركيز البروتين لأكثر من 150 مغ/دل في معظم المرضى. تكون المحضرات الملونة بفراغ CSF إيجابية في 80-88% من الحالات. ومع ذلك فإن بعض الملاحظات المحذرة تكون ذات فائدة. يمكن أن يكون عدد الخلايا منخفضاً (وأحياناً معدوماً) في المرحلة المبكرة من سير التهاب السحايا بالمكورات السحائية أو الرئوية. ويمكن أن يحدث كثرة الخلايا وحيدة النوى بشكل سائد لدى المرضى الذين تلقوا صادرات قبل البزل القطني (الجدول 96-3). يمكن أن نشاهد كثرة خلايا وحيدة النوى مشابهة في التهاب السحايا بالليستيريا وحيدة الخلية و التهاب السحايا السلي و التهاب السحايا بالليستيريا الحاد. يمكن أن تكون المحضرات الملونة بفراغ للسائل الدماغي الشوكي سلبية أو سيئة التفسير عندما يكون التهاب السحايا ناجم عن المستدميات النزلية أو الناييسريا السحائية أو الليستيريا وحيدة الخلية. إن وجود مكورات ثنائية سلبية الفرام والمصبغات الكروية عصوات يمكن أن يكون صعب التقييم وخاصة عندما تحوي خلفية الساحة على مواد زهرية اللون عديمة الشكل. إضافة إلى أن الجراثيم تميل لأن تكون متغايرة الأشكال في CSF وقد تأخذ أشكالاً لانموزجية. يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب السحايا بالليستيريا مقارنة مع المرضى المصابين بالتهاب سحايا حاد لأسباب جرثومية أخرى. نسبة حدوث أقل بشكل واضح للعلامات السحائية وتكون صيغة CSF أقل احتمالاً أن تحوي تعداد كريات بيض مرتفعة أو تراكيز بروتين عالية. يكون تلوين غرام للسائل الدماغي الشوكي سلبياً في ثلثي حالات التهاب السحايا بالليستيريا و التهاب الدماغ و السحايا ويمكن أن يكون مضللاً في العديد من الحالات الباقية. يكون تلوين غرام سلبياً في ثلث حالات داء الليستيريا في الجملة العصبية المركزية وإذا لم يكن تفسير محضرات ال CSF الملونة بفراغ جازماً يجب إعطاء الصادات واسعة الطيف ريثما تظهر نتائج الزرع. إذا لم تحوي المحضرات الأولية الملونة بالفراغ أي متعضيات فإن فحص الرسابة الملونة المحضرة بتكثيف حوالي 5 مل من CSF بالمنظفة يمكن أن يظهر المتعضية المسببة.

تكون الزرع المأخوذة من CSF والدم والسوائل المستخلص من الآفات القرقرية والمسحات البلعومية الأنفية كثيرة الفائدة. تكون المسحات المأخوذة من البلعوم الأنفي قيمة خصوصاً في المرضى الذين تلقوا معالجة بالصادات قبل دخول المستشفى لأن معظم هذه الصادات لا يحقق مستويات كبيرة في المفرزات البلعومية الأنفية.

يمكن أن يكون تمييز التهاب السحايا صعباً بعد رض الرأس أو الجراحة العصبية لأن الأعراض والعلامات والموجودات المخبرية للخمج قد يصعب تفريقها عن تلك الموجودة في المرض. تشير مستويات سكر ال CSF المنخفضة عادة إلى الخمج لكنها يمكن أن ترى أيضاً بعد

يمكن أن يحدث التهاب السحايا في الأتواء غير المنعمن بعد تجربهم الدم من مكان تنفسي علوي (مكورات سحائية أو مستدميات نزلية) أو ذات رئة، وبالانتشار المباشر من بؤرة معدية للخمج (الجيوب الأنفية، الخشاء).

يمكن فهم الآلية الإراضية لالتهاب السحايا الجرثومي الحاد بشكل أفضل في التهاب السحايا بالمكورات السحائية. تحدث حالة الحمل عندما تلتصق المكورات السحائية مع خلايا الظهارة البلعومية بواسطة بنى خيطية تدعى الأشعار. يدعم إنتاج أنواع الناييسريا الممرضة لبروتياز IgA الالتصاق بواسطة IgA والذي هو حاجز دفاعي كبير ضد الاستيطان. تدخل المتعضيات وتعبّر من خلال الخلايا الظهارية إلى النسيج تحت الظهاري حيث تتكاثر في الأفراد غير المنعمن وتسبب تجربهم دم. إن توضع المتعضيات في السائل الدماغي الشوكي لم يفهم جيداً بعد. لكن يفترض أنه يعتمد على الخواص الغازية للعديد السكاويد المحفطي الذي يسمح باختراق الحاجز الدموي الدماغي. يتم التمتع (اكتساب المناعة) بواسطة الأضداد القاتلة للجراثيم ومن المحتمل أنها تكتسب بواسطة الاستيطان المبكر للبلعوم بالمكورات السحائية غير الممرضة والجراثيم المتصالبة معها. يمكن أن يزيد وجود IgA الحاصر من الحساسية لدى بعض الأفراد بشكل عابر.

يلخص الجدول 96-2 العوامل التي تعطي خطورة خاصة لالتهاب السحايا لدى النوى. يبقى التهاب السحايا الجرثومي محدداً بالسحايا الرقيقة ولا ينتشر إلى النسيج البارانشيمية المجاورة. ويحدث العجز العصبي البؤري والشامل بسبب إصابة الأوعية الدموية التي تسير ضمن السحايا وخلال الفراغ تحت العنكبوت، إضافة إلى أن الأعصاب القحفية والنسيج الدماغي يمكن أن يتأثر بالالتهاب والوذمة والتدب المرافق إضافة إلى تأثيرها بعدوث استسقاء الرأس الساد.

يحدث التهاب السحايا بالجراثيم المعوية سلبية الفرام بشكل خطير في الأشخاص الواهتين جداً أو الذين لديهم سحايا مخربة أو مثقوبة بسبب المرض أو العمليات العصبية الجراحية أو الخمج المجاور للسحايا. أو الورم.

### التظاهرات السريرية

يمكن أن يتظاهر المرضى المصابون بالتهاب سحايا جرثومي بالحمى والصداع والوسن والتخليط، والتهيج وصلابة العنق. يوجد 3 نماذج أساسية لبدء المرض. تبدأ حوالي 25% من الحالات بشكل مفاجئ بمرض صاعق. وتكون الوفيات مرتفعة في هذه الحالة. لكن على الأغلب أن تتطور أعراض التهاب السحايا في 1-7 أيام. أخيراً قد يفترض التهاب السحايا نفسه بعد 1-3 أسابيع بشكل مرض تنفسي علوي ويكون التشخيص صعباً للغاية في هذه المجموعة. لا يكون هناك أكثر من عرض أو علامة عصبية واحدة يلمح لمرض أكثر خطورة من مجرد خمج تنفسي علوي روتيني. تكون صلابة النقرة غائبة في حوالي خمس المرضى بالتهاب السحايا وخاصة في الصغار جداً والمسنين والمسيبوتين. يوجد الطفح الحبري أو القرمزي في نصف المرضى المصابين بتجربهم الدم بالمكورات السحائية. وعلى الرغم من أن القرقرات المجسوسة ليست مميزة للمرض إلا أنها مؤشر قوي على وجود خمج بالنايسريات السحائية. يكون لدى 20% من المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي حاد نوبات صرع. ومثلهم يكون لديهم موجودات عصبية بؤرية.

الجدول 96-3 مظاهر التهاب السحايا الجرثومي بتون وجود سيطرة

لعدلات ذات القواء كثرة الأشكال

معالجة سامة بالصادات

التهاب السحايا بالليستيريا وحيدة الخلية

التهاب سحايا سلب

التهاب سحايا إيجابي

بعض الأدوية مثل ceftazidime، 2 غ وريدياً كل 6-8 ساعات. فعالة ضد الزوائف الزنجارية. إذا كانت المتعضية مقاومة للسيفالوسبورينات فيجب معالجة المريض بمشاركة الصادات الأمينوغليكوزيدية مع صادات  $\beta$  لاكتام المنتقاة بالاعتماد على حساسية المعزولات (مثل الميزلوسيلين mezlocillin أو البيبراسيلين piperacillin). إن وضع ذخيرة داخل بطينية تسهل معالجة مثل هؤلاء المرضى. بغض النظر عن نتائج اختبارات التحسس يعتبر الكلورام فينكول دواء غير ملائم لمعالجة التهاب السحايا بالعصيات سلبية الغرام، حيث ترافق استعمالها مع معدلات وفيات مرتفعة بشكل غير مقبول. لقد تحسنت النتائج الوظيفية ومعدلات الوفيات لدى البالغين المصابين بالتهاب السحايا جرثومي بشكل كبير بالمعالجة المبكرة بالديكساميثازون (إعطاء 10 مغ مع أول جرعة من الصاد. ثم تعاد كل 6 ساعات لمدة 4 أيام).

يمتد تدبير التهاب السحايا الجرثومي إلى ما وراء المريض، حيث يجب وقاية الأشخاص المتماسين معه لأن لديهم خطورة كبيرة للإصابة بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية أو بالمستدميات النزلية. يجب بدء إجراءات العزل التنفسي عند الشك بالتهاب السحايا الجرثومي، كما يجب البدء بوقاية المتماسين بالصادات عندما يوحي السير السريري أو المحضرات الملونة بغرام ل CSF بوجود التهاب سحايا بالمكورات السحائية أو بالمستدميات النزلية. ينصح بإعطاء الريفامبين لأهل البيت والأشخاص المتماسين الصميمين للمريض المصاب بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية ويعطى 10 مغ/كغ (وحتى 600 مغ) مرتين يومياً لمدة يومين. إن الهدف من وقاية المتماسين من التهاب السحايا بالمستدميات النزلية من النمط  $\beta$  هو حماية الأطفال الأصغر من 4 سنوات. ولأن المتعضية قد تكون عبرت من المريض إلى البالغين اللاعرضيين إلى الأطفال ذوي الخطورة فيجب إعطاء الريفامبين بمقدار 20 مغ/كغ (وحتى 600 مغ يومياً لمدة 4 أيام لكل أفراد الأسرة وأفراد مركز الرعاية اليومية (الحضانة) الذين هم على تماس مع الأطفال الأصغر من 4 سنوات. على الرغم من المعالجة الخلالية بالصادات فقد يبقى المرضى المصابين بالتهاب سحايا بالنيسيريا السحائية أو المستدميات النزلية حاملين للجراثيم في البلعوم الأنفي ويجب أن يتلقوا معالجة بالريفامبين قبل التخرج من المشفى. تعتبر الليستريا وحيدة الخلية مقاومة للسيفالوسبورينات. ولذلك فيعتبر الأمبيسلين لمدة 15-21 يوماً على الأقل (مشركاً مع الأمينوغليكوزيدات في الأسبوع الأول) الخيار الأول في العلاج. على الرغم من أن المتماسين في المشفى للمرضى المصابين بالتهاب سحايا بالمكورات السحائية يكونون على خطورة قليلة لاكتساب حالة الحمل، إلا أن ذلك يمكن أن يحدث كحالات عرضية ثانوية. وهكذا فإن الأفراد العاملين في المشفى والذين على تماس صميمي مع مفرزات المريض التنفسية يجب أن يتلقوا صادات ووقائية. يجب أن يعي جميع الأشخاص الذين يتلقون معالجة وقائية بالريفامبين إلى انقلاب لون البول والدموع لديهم إلى لون برتقالي وأن مانعات الحمل الفموية OCS ستحتل مؤقتاً بسبب تأثيرات الدواء المضادة للاستروجين.

يموت حوالي 30٪ من البالغين المصابين بالتهاب سحايا جرثومي بسبب الخمج. ويحدث لدى الأشخاص الناجين صمم (6-10٪) وتكون العواقب العصبية الخطيرة الأخرى (1-18٪) شائعة. يعتمد إنذار الحالات بشكل كبير على مستوى الوعي وامتداد الأذية العصبية المركزية عند بدء المعالجة. يعتمد التشخيص الخاطئ (< 50٪ من المرضى) والتأخير الحاصل في بدء إعطاء الصادات عوامل مساهمة في

النزف تحت العنكبوت. يمكن زرع المتعضية المسببة وبشكل خاص عصيات سلبية الغرام معوية غالباً بسهولة من أمكنة خارج عصبية مثل الجروح أو البول. إلا أن الحساسية المعروفة للصادات في معزولات كهذه يمكن أن تؤمن توجيهاً قيماً للمعالجة الأولية لالتهاب السحايا.

يجب أن يخضع جميع المرضى المصابين بالتهاب سحايا ناجمة عن عوامل غير اعتيادية أو أخماج مختلطة وبعض المرضى المصابين بالتهاب سحايا ناجم عن المكورات العقدية الرئوية أو المستدميات النزلية للتصوير الشعاعي للجيوب الأنفية والخشائين لاستبعاد وجود بؤرة جانب سحائية للخمج.

### التشخيص التفريقي

يشابه التهاب السحايا الجرثومي التقليدي الحاد بعض الأمراض الأخرى. يجب التفكير بوجود خراج دماغي متمزق وخاصة إذا كان تعداد خلايا الدم البيضاء مرتفعاً بشكل غير عادي والأعراض العصبية البؤرية موجودة. تسبب البؤر جانب السحائية للخمج عادة حمى وصداع وعلامات موضعية. يظهر السائل الدماغي الشوكي بشكل مميزاً ارتفاعاً معتدلاً للكريات البيض العذلة وازدياداً معتدلاً في البروتينات، إلا أن سكر ال CSF يكون طبيعياً عادة. يمكن أن يكون ال CSF عقيماً في المرضى المصابين بالتهاب سحايا جرثومي والذين أعطوا مسبقاً معالجة بالصادات إلا أن وجود العدلات يكون شائعاً في ال CSF ويكون مستوى السكر منخفضاً. يمكن أن تكون كثرة الكريات البيضاء بالعدلات غالبية باكراً أثناء تطور التهاب الدماغ والسحايا الفيروسي أو السلي. لكن الفحوص المتسلسلة سوف تظهر انحرافاً متزايداً نحو سيطرة الخلايا وحيدات النوى. يمكن أن يكون التهاب الدماغ والسحايا الفيروسي الحاد صعب التمييز سريرياً عن التهاب السحايا الجرثومي. إن تطور الموجودات في ال CSF والسير السريري للمرض يحددان المسألة عادة.

### المعالجة والنتيجة

يتطلب التهاب السحايا الجرثومي البدء الفوري بالصادات المناسبة. إذا كانت اللطاخات الملونة بغرام ل CSF تشير إلى إصابة بالمكورات السحائية أو الرئوية فيجب إعطاء البنسلين G أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات (مثل السيفترياكسون 2 غ كل 12 ساعة) عن طريق الوريد لقد لوحظ وجود فشل سريري في بعض الأطفال في حالات التهاب السحايا بالمكورات الرئوية المقاومة للدواء والمعالجة بالجيل الثالث من السيفالوسبورينات ومع ازدياد حدوث مقاومة للمكورات الرئوية الشديدة للبنسلين فعندها نحتاج إلى معالجة إضافية بالفانكوميسين بانتظار نتائج الزرع والتحسس. يعتبر الكلورام فينكول الدواء البديل للمرضى الذين لديهم حساسية شديدة للبنسلين ويعطى بمقدار 25 مغ/كغ عن طريق الوريد كل 6 ساعات. يجب معالجة الحالات المشكوك بالتهاب السحايا بالمستدميات النزلية بالسيفوتاكسيم 2 غ عن طريق الوريد كل 4 سا، أو السيفترياكسون 2 غ وريدياً كل 12 ساعة في حالة الشك بالتهاب السحايا المكتسب في المجتمع وإذا كانت المحضرات الملونة بغرام للسائل الدماغي الشوكي سلبية لكن الموجودات السريرية والمخبرية توحي بالتهاب السحايا الجرثومي فيجب البدء بالمعالجة بالبنسلين والسيفوتاكسيم. تعتبر السيفالوسبورينات الجيل الثالث خيار الأول في معالجة المتعضيات المعوية سلبية الغرام الحساسة المسببة لالتهاب السحايا. يمكن أن تكون

ويتفاقم بالجلوس أو الوقوف أو السعال. في الحالات النموذجية. يكون سير المرض حميداً إن تطور التفريجات في الحس وحدوث نوبات الصرع والعلامات العصبية البؤرية يوجه التشخيص نحو التهاب الدماغ أو التهاب السحايا والدماغ. يمكن أن توجي التظاهرات السريرية الإضافية إلى وجود عامل خمجي محدد. قد يكون لدى المرضى المصابين بالنكاف التهاب غدد نكفية أو التهاب خصية ويعطي المرضى عادة قصة وصفية للتماس مع مصاب بالنكاف يتلو التهاب السحايا المشيمي اللمفي التعرض للفئران أو خنازير غينيا أو الجرائب ويسبب ألماً عضلياً شديداً ويمكن أن يتلو إصابة شبيهة بداء وحيدات النوى الخمجي مع طفق والتهاب خصية. يتلو داء البريميا الرقيقة غالباً التعرض للجردان أو الفئران أو السباحة في ماء ملوث ببولها ويحدث التهاب السحايا العقيم في الطور الثاني من المرض. يمكن مشاهدة التهاب السحايا العقيم أيضاً في الأشخاص المصابين بفيروس عوز المناعة البشري HIV سوء كتظاهرة للخمج الأولي بالفيروس أو كاختلاط متأخر. تكون كثرة الكريات البيض معتدلة عادة ويكون مستوى البروتين مرتفعاً قليلاً وتركيز السكر طبيعياً أو منخفضاً قليلاً. يمكن أن يكون العرض المصلي HIV سلبياً في الخمج الحاد، لكن يمكن وضع التشخيص بسهولة بكشف الـ RNA المصلي التابع لفيروس الـ HIV (انظر الفصل 107).

#### التشخيص المخبري

يظهر تحليل السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الفيروسي كثرة الكريات البيض من 10-2000 كرية دم بيضاء/ميكروليتر (راجع الجدول 96-1) ويكون غلبة العدلات في العينة الأولى لـ CSF موجودة لدى ثلثي المرضى، إلا أن البزل القطني المتتابع يظهر انحرافاً سريعاً (خلال 6-8 ساعات) في تعداد الـ CSF التفريقي باتجاه سيطرة الخلايا وحيدة النوى. يكون مستوى البروتين في الـ CSF طبيعياً في ثلث الحالات وتقريباً يكون أقل من 100 مغ/دل. يكون عيار السكر في الـ CSF طبيعياً وهذا مميز له. رغم حدوث انخفاض طفيف في النكاف (31% من الحالات). والتهاب السحايا المشيمي اللمفي (60% من الحالات) وبشكل أقل شيوعاً في التهاب السحايا بـ فيروس الإيكو وفيروس الحلأ البسيط HSV. يظهر البزل القطني المتتابع انخفاض 95% في عدد الخلايا خلال أسبوعين. يعطي زرع البراز فائدة أكبر في عزل الفيروسات المعوية (40-50%) بينما تكون زرع الـ CSF والحلق إيجابية في 15% فقط من الحالات. يمكن أن تشير الفحوصات المصلية أيضاً إلى عامل مسبب معين. حيث يكون ارتفاع عيار الأضداد لأربعة أضعاف مفيداً في تأكيد علاقة الفيروس المزول من البراز أو الحلق. نادراً ما تكون التحاليل المصلية مفيدة في التشخيص الحاد، ولكن الفحص المعتمد على PCR والذي يكشف RNA الفيروسات المعوية في حوالي 70% من الأشخاص المصابين بالتهاب سحايا عقيم.

#### التشخيص التفريقي

قد تجد صعوبة في تفريق التهاب السحايا الجرثومي المعالج جزئياً والبؤرة جانب السحايا للخمج عن التهاب السحايا العقيم. يمكن أن يكون البزل القطني المتتابع مفيداً في وضع التشخيص في الأول (التهاب السحايا الجرثومي المعالج جزئياً) بينما تفيد الصور الشعاعية للجيوب جانب الأنفية والخشائين في تأكيد التشخيص في الثاني (البؤرة جانب السحايا). يمكن أن يدخل أيضاً في التشخيص التفريقي العوامل الخمجية التي لا يمكن زرعها على أوساط الجراثيم العادية والتي تعتبر مسببة لالتهاب السحايا تحت الحاد أو المزمن (راجع ما يلي). يمكن أن يسبب التهاب الشغاف الخمجي التهاب سحايا عقيم وهذا هام جداً في اعتبارات التشخيص في الحالات الملائمة (راجع الفصل 100).

| الجدول 96-4، ثلاث الـ CSF في أخماج جملة العصبية المركزية | الاحتمالات                               | المظهر         |
|--|--|----------------|
| نوع العدوى   | التهاب السحايا                           | حط في المعالجة |
| لحمية  | عدد 10-100 خلية/mm <sup>3</sup> من إيقاف | مدة جند سحائية |
| نوع الحمية   | عدد 10-100 خلية/mm <sup>3</sup> من إيقاف | مدة جند سحائية |
| نوع الحمية   | عدد 10-100 خلية/mm <sup>3</sup> من إيقاف | مدة جند سحائية |
| نوع الحمية   | عدد 10-100 خلية/mm <sup>3</sup> من إيقاف | مدة جند سحائية |

للمرضى. يجب أن يعالج المرضى بالتهاب السحايا صاعق بالصادات خلال 30 دقيقة من وصولهم مراكز الرعاية اليومية. يمكن أن ينكس التهاب السحايا الجرثومي حتى بعد المعالجة بالصادات وحدوث الشفاء المفترض يوجد نموذج النكس عادة بوجود بؤرة خمجية جانب سحائية أو عيب في الجافية (الجدول 96-4).

يمكن الوقاية من أكثر أنماط التهاب السحايا الجرثومي شيوعاً بإعطاء اللقاح للأشخاص المعرضين للإصابة وتتوفر لقاحات عديدة السكراريذ فعالة لبعض ذراري الناييسريا السحائية والمكورات العقدية الرئوية والمستدميات النزلية نمط B.

### التهاب السحايا العقيم Aseptic Meningitis

يطلق التهاب السحايا العقيم على التهاب السحايا الرقيقة المرافق مع نتائج سلبية لمحضرات الـ CSF الملونة بفرام وزرع سلبية للجراثيم. وهي تسمية غير موفقة نوعاً ما حيث تدل على مرض حميد يزول عفويًا. إلا أنه من الضروري إتخاذ درجة عالية من الحذر في هذه المجموعة من المرضى لأنها قد تكون ممكنة المعالجة لكنها قابلة للتطور.

#### الوبائيات

تعتبر الفيروسات السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا العقيم ومن بين تلك الحالات التي يمكن تحديد منها عاملاً مسبباً نجد أن 97% منها تكون بسبب الفيروسات المعوية (وخاصة فيروسات كوكسكي B، وفيروس إيكو وفيروس النكاف وفيروس التهاب السحايا المشيمي اللمفي) وفيروس الحلأ البسيط (HSV) والبريميات. يعتبر التهاب السحايا الفيروسي مرضاً رئيسياً للأطفال واليافعين (70% من المرضى يكونون أصغر من 20 سنة) تعكس التبدلات العضلية سيطرة الخمج بالفيروسات المعوية لذلك فإن معظم الحالات تحدث في الصيف أو أوائل الخريف. يحدث النكاف عادة في الشتاء ويحدث التهاب السحايا المشيمي المفقوي عادة في الخريف أو الشتاء.

#### الآلية الإمراضية والفيزيولوجيا الإمراضية

يحدث توضع الخمج في السحايا خلال فترة الفيريسيميا (تفريس الدم viremia) الجهازية. ولم يفهم بعد أساس التمايز السحائي لهذه الفيروسات التي تسبب التهاب سحايا عقيم. قد يسبب فيروس الحلأ البسيط HSV2 التهاب سحايا خلال سير الحلأ التناسلي الأولي.

#### التظاهرات السريرية

يكون البدء في متلازمة التهاب السحايا العقيم ذو المنشأ الفيروسي حاداً، حيث يبدأ بصداً وتهيج سحائي مترافق مع كثرة الكريات البيضاء في الـ CSF. يوصف الصداً على أنه أسوأ صداً أصاب المريض

## المعالجة والسير

يكون التهاب السحايا الفيروسي حميداً ومحدداً لذاته. يسبب التهاب السحايا بفيروس HSV المترافق مع الحلاّ التناسلي الأولي أحياناً أعراض كافية لتعليل إعطاء المعالجة بالأسيكلوفير.

## التهاب السحايا تحت الحاد والمزمن

يمكن أن تتظاهر بعض الأمراض الخمجية أو اللاخمجية على شكل التهاب سحايا تحت حاد أو مزمن. يشير التهاب السحايا المزمن إلى متلازمة سريرية لمدة 4 أسابيع على الأقل وقد نوقشت في الفصل 120. وتعتبر الإصابة العصبية التي تتطور خلال عدة أيام إلى عدة أسابيع وتأخذ سريراً هيئة التهاب سحايا أو التهاب دماغ وسحايا ويترافق مع كثرة كريات بيض وحيدة النوى مسيطرة في ال CSF. أكثر صلة مع التشخيص التفريقي للتهاب السحايا العقيم. يمكن أن تتظاهر الأسباب الخمجية لهذه المتلازمة على شكل التهاب سحايا تحت حاد أو مزمن (الجدول 96-25). ومن المهم في البداية الأخذ بعين الاعتبار الدور المحتمل لفيروس عوز المناعة البشري HIV كمسبب مباشر لهذه المتلازمة أو مؤهب لأخماج انتهازية معينة مثل داء المستخفيات أو المقوسات والتي تتظاهر عادة على شكل التهاب سحايا تحت حاد. يتطلب المرضى المصنفون في فئة عالية الخطورة للإصابة بمتلازمة عوز المناعة المكتسبة اعتبارات خاصة في هذه الحالة (راجع الفصل 107).

ينجم التهاب السحايا الدرني عن تمزق بؤرة جانب سحائية إلى الفراغ تحت العنكبوت. تكون التظاهرات عادة إما التهاب سحايا تحت حاد أو نصف حاد مع متلازمة عصبية موجودة منذ أقل من أسبوعين في أكثر من نصف المرضى. ويعتبر الصداع والحمى والتهيج السحائي وتبدل الحالة العقلية مميزات لهذه الحالة مع وذمة حلزمية عصب بصري وشلل الأعصاب القحفية (II, III, IV, VI, VII) والمنعكسات الباسطة الأخمصية ويحدث كل منها في حوالي ربع الحالات. يمكن أن تظهر عينة ال CSF الأولية سيطرة للعدلات. لكن يحدث انحراف تفريقي نحو الخلايا وحيدة النوى خلال 7-10 أيام التالية. يتم تحديد العصيات المقاومة للحمض في CSF في 10-20% من المرضى ويكون اختبار السلين tuberculin متوسط القوة إيجابياً في 65%. يتم البدء بالمعالجة قبل إثبات التشخيص في معظم الحالات، لأن التأخير في إعطاء المعالجة يترافق مع ازدياد الوفيات. يزيد الشك السريري بالسل

بالقصة المرضية لإصابة سلية بعيدة في نصف المرضى. وتحدث الإصابة التفمسية المتزامنة في حوالي ثلث المرضى لذا فإنه يمكن دعم التشخيص بواسطة عينات أو زروع للمفززات الرئوية. تتألف المعالجة المناسبة من الإيزونيازيد، الريفامبين، الإيثامبتول والبيرازيناميد. يمكن أن يؤدي التهاب الأوعية الناجم عن اشتراك الأوعية المخية في النتحة الالتهابية إلى متلازمات السكتة وأعطى هذا تعليلاً منطقياً لاستعمال الستيروئيدات القشرية كمعالجة داعمة. على الرغم من عدم وجود دليل يثبت فائدتها إلا أن بعض الخبراء يعتقدون بضرورة إعطاء الكورتيكوستروئيدات بجرعات متناقصة لمدة 4 أسابيع عندما يوسع تشخيص السل وخاصة إذا ظهرت شلّل قحفية أو حدث خبل أو سبات طارئ.

يعتبر التهاب السحايا بالمستخفيات أكثر التهابات السحايا الفطرية شيوعاً ويمكن أن يحدث في الأشخاص الأصحاء ظاهرياً أو الأثنياء المضعفين مناعياً. يكون بدء ظهور المرض خلسة ويتبعه بعد عدة أسابيع إلى أشهر التهاب دماغ وسحايا مترق لا يمكن تمييزه أحياناً سريراً عن تطور السل. يمكن أن تكون بعض الترافقات مفيدة في التشخيص التفريقي. يوحى وجود تثبيط مناعي بدء المستخفيات بينما تشير الإصابة المعقدة المزمنة والارتشاحات الدخنية في صورة الصدر الشعاعية أو متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإلدرار SIADH إلى السل. تظهر محضرات الحبر الهندي للسائل الدماغي الشوكي خمائر ذات معطفة في 50% من الحالات. ويكون لدى أكثر من 90% من المرضى مستضد عديد سكاريد تابع للمستخفيات في ال CSF أو المصل.

يجب إجراء الزروع الفطرية للبول والبراز والقشع والدم. يمكن أن تكون هذه الزروع إيجابية في غياب الإصابة خارج العصبية الواضحة سريراً. تتطلب معالجة التهاب السحايا بالمستخفيات الأمفوتريسين B. يعتبر الفلوكونازول فعالاً لكن التقييم الناتج عنه في ال CSF يكون أبطأ. يعد إعطاء الفلوكونازول يومياً فعالاً في المعالجة المحافظة مدى الحياة لمنع النكس لدى الأشخاص المصابين بالإيدز.

تعتبر الكروانيات الضارة سبباً رئيسياً لالتهاب السحايا الحبيبي في المناطق نصف الحافة في الولايات المتحدة الجنوبية الغربية. ويمكن أن تسبب النوسجات المعقدة متلازمة مماثلة في المناطق المستوطنة فيها (وادي نهري أوهايو والميسيسيبي). يعكس الإفرنجي العصبي حقيقة أن الملتويات المسببة للإفرنجي (اللولبية الشاحبة) تفزو الجملة العصبية المركزية في معظم حالات الأخماج الجهازية، ثم بعد ذلك إما أن تريل دفاعات النوي هذه المتعضية أو أن هذه المتعضية تبقى لتحدث خمجاً أكثر إزماًناً يتظاهر سريراً بعد عدة سنوات فقط. يعتبر الشكل اللاعراضي للإفرنجي العصبي الشكل الأكثر شيوعاً ويظهر المرضى القليل من الخلايا البيضاء في ال CSF ويكون لديهم اختبارات مصلية إيجابية للإفرنجي يمكن أن يظهر الإفرنجي العصبي على شكل التهاب سحايا حاد أو تحت حاد الشكل الالتهابي السحائي). مشابهاً للأخماج الجرثومية الأخرى ويحدث عادة خلال مرحلة الإفرنجي الثانوي عندما تظهر تبدلات جلدية أيضاً. يمكن أن يتطور استسقاء دماغ وشذوذات

الجدول 96-5. التهاب السحايا تحت الحاد إلى المزمن

| التهاب السحايا     | الترافق                              |
|--------------------|--------------------------------------|
| فيروس HIV          | إصابة مباشرة أو أخماج انتهازية       |
| التهابات السلية    | يعتق أن يكون له سبب خارج عصبي        |
| المستخفيات المعقدة | النوي الشاحبة                        |
| لكروانيات الضارة   | الولايات المتحدة الجنوبية الغربية    |
| نوسجات المعقدة     | وادي نهري وأوهايو والميسيسيبي        |
| الملتويات الشاحبة  | التهاب سحايا إفرنجي حاد إفرنجي سحائي |
|                    | عائلي قاحلي                          |
| داء لائم           | خصة القراء، طليح، حنك، حنطلي         |

لتشخيص داء لايم في الجملة العصبية المركزية، يستجيب المرضى المصابين بداء لايم الباكر للمعالجة الفموية بالدوكسيسيكليين بينما تكون استجابة المرضى المصابين بداء لايم المتأخر أو المنتشر تكون استجابة المرضى المصابين بداء لايم المتأخر أو المنتشر أقل بشكل متوقع للكورسات الطويلة (14-21 يوماً) من السيفترياكسون الوريدي. يمكن أن يتظاهر العديد من الأمراض اللاحمية على شكل التهاب سحايا تحت حاد أو مزمن، يكون الـ CSF النموذجي في هذه المجموعة حاوياً على 10-100 خلية لمفية، ومستويات بروتين مرتفعة وانخفاض معتدل إلى شديد في مستوى السكر. يمثل داء كارسينوما السحايا إصابة واسعة للسحايا الرقيقة بالأدينوكارسينوما الانتقالية، أو اللمفوما، أو الميلانوما. تحدد التحاليل الخلوية غالباً الخلايا الخبيثة، يمكن أن يسبب الساركوما التهاب سحايا قاعدية وإصابة أعصاب قحفية غير متناظرة بالإضافة إلى زيادة طفيفة في الكريات البيض وأحياناً تترافق مع مستويات سكر في الـ CSF منخفضة هامشية كما يمكن أن ينتمي التهاب الأعصاب الحبيبي وداء بهجت لهذه الفئة.

#### مقاربة التشخيص

يمكن أن يكون تشخيص السبب المحدد في التهاب السحايا تحت الحاد أو المزمن صعباً للغاية. يمكن أن تظل الزرع سلبية في المرضى المصابين بالتهاب سحايا سلي أو فطري سلبية لمدة 4-6 أسابيع أو أكثر، وأكثر من ذلك يكون التهاب السحايا الناجم عن بعض الفطور (مثل النوسجات ذات المحفظة) غالباً مترافقاً مع زرع سلبية لـ CSF.

يجب اتباع مقاربة موضوعية منظمة في التشخيص بسبب وجود الشكوك التي تتدخل في وضع تشخيص الحالات الخمجية وحتى مسألة ما إذا كان المريض مصاباً بمرض خمجي أو لا خمجي. بالإضافة إلى الفحوص المخبرية الروتينية (للعينات المتعددة لـ CSF) والتي تشمل محضرات الحبر الهندي والزرع الجرثومي والمتفطري والفطري، يجب على المريض المصاب بالتهاب سحايا مزمن بسبب مجهول أن يخضع لإجراء ما يلي: اختبار VDRL واختبار مستضدات المستخفيات (وعندما يكون مناسباً: اختبار أضداد بوريليا بور غدور فيري) على الدم والـ CSF، اختبار الضد اللولبي المتألق الومضاني الممتص (FTA) والأضداد المضادة للنوى وتجري على الدم، ومستضدات النوسجات على البول والـ CSF، وأضداد فيروس HIV والنوسجات المحفظة (وعندما يكون مناسباً: الكروانيات الضارة) على المصل، والدراسات الخلوية (ثلاث مرات) على الـ CSF. يجب إجراء اختبار السلين الجلدي (قوة متوسطة، 5TU) مع اختبارات العطالة الجلدية (نكاف، مبيضات، كزاز) ويجب أن يسهل التشخيص بواسطة PCR لبعض المتعضيات في الـ CSF، تقييم المرضى المصابين بالتهاب سحايا مزمن عندما يكون متاحاً.

يتم تحديد المعالجة المناسبة بواسطة الحالة السريرية للمريض ونتائج هذه الاختبارات. إذا كانت كثرة الكريات البيض في الـ CSF تتكون أكثر من 50-100 خلية/ميكروليتر، فإن هذا مؤشر على الإصابة الخمجية. أما إذا كان اختبار السلين الجلدي سلبياً فإن التهاب السحايا الفطري يصبح أكثر احتمالاً. ويمكن للتحاليل المتكررة الخلوية والميكروبيولوجية أن تظهر التشخيص. إذا كانت كثرة الكريات البيض طفيفة (أقل من 50-100 خلية/ميكروليتر)، تصبح الأسباب اللاحمية أكثر احتمالاً، ويمكن أن تكون هذه الحالة محددة لذاتها، وتدعى عندئذ التهاب السحايا اللمفي الحميد المزمن. إن المقاربة المتبعة

أعصاب قحفية (VII و VIII) أيضاً تكون تحاليل الـ CSF والتحاليل المصلية إيجابية بشدة عادة وتكون الإصابة مستجيبة للينسلين.

يبدأ الإفرنجي الوعائي بعد 2-10 سنوات من الآفة البدئية وتتميز هذه الإصابة بحدوث كل من الالتهاب السحائي والتهاب الأعصاب (الشرايين الصغيرة) وتؤدي الثانية إلى الانسداد الوعائي. تسبب الإصابة سريرياً علامات قليلة لالتهاب السحايا لكنها تؤدي لاحتشاءات شوكية أو مخية وحيدة البؤرة أو متعددة البؤر. يمكن حدوث خطأ بالتشخيص مع التهاب الأعصاب المناعي الذاتي أو حتى الإصابة الوعائية المخية الناجمة عن التصلب الشرياني. يجب أن توجه العلامات الباردة البارزة للحبل الشوكي إلى توقع الإفرنجي بينما تقوم الموجودات في الـ CSF من كثرة الكريات البيض وارتفاع الغلوبولين غاما والاختبارات المصلية الإيجابية بوضع تشخيص الإفرنجي. يستجيب المرضى للمعالجة بالصادات على الرغم من أن الشفاء من الاضطرابات البؤرية يمكن أن يكون غير كامل. يعد الإفرنجي أكثر صعوبة في التشخيص ويمكن أن يكون سيره متسارعاً في الأفراد المصابين بجمع HIV. يمكن أن يتطور الإفرنجي السحائي الوعائي خلال أشهر من الجمع البدئي على الرغم من المعالجة بالبنزاتين بنسلين داخل العضل (راجع الفصل 106).

يعتبر الخزل العام والذي كان سبباً شائعاً للقبول في المصحات العقلية، نادراً الآن، ينتج هذا الاضطراب عن غزو الإفرنجي للبرانشيم الدماغي ويبدأ سريرياً بعد 10 إلى 20 سنة من الجمع البدئي. يتميز الخزل بالعتة المترقي مع أعراض هوسية وهوس العظمة أحياناً، وغالباً ما يترافق مع ارتفاعات خشنة تصيب العضلات الوجهية واللسان يعتبر وجود حذقة Argyll Robertson الدليل التشخيصي على وجود الإصابة. تؤدي المعالجة المبكرة بالصادات إلى التحسن ولكن ليس الشفاء التام.

يعد التابس الظهري عملية خمجية مزمنة في الجذور العصبية الظهرية ويظهر بعد 10-20 سنة من الجمع الإفرنجي البدئي. يتميز هذا الاضطراب بالآلام وامضة واعتلال عصبي حسي متزايد يصيب بشكل رئيسي الألياف الكبيرة التي تعصب الأطراف السفلية. ويوجد فقد عميق في حس الاهتزاز والوضعية بالإضافة إلى الانعكاسية areflexia تتأثر الألياف الذاتية أيضاً مسببة انخفاض ضغط انتصابي وقرحات اغتذائية في القدمين واعتلال رضي في المفاصل. تتواجد عادة حذقات أرغيل روبرتسون. وتكون الاختبارات المصلية لـ CSF إيجابية عادة. يستجيب هذا الاضطراب جزئياً فقط للمعالجة بالصادات.

تشمل المضاعفات النادرة الإفرنجي الضمور العيني المترقي، الصمغة gumma (آفة كتلية في الدماغ) والإفرنجي العصبي الخلقي، والجمع الإفرنجي للجهاز السمعي والدهليزي ويمكن أن نجد وصف هذه الآفات في الكتب المرجعية.

يتوافق داء لايم وهو داء ملتويات منقولة بالقراد (راجع الفصل 94) في 15٪ من الأفراد المصابين سريرياً بالتهاب السحايا أو التهاب الدماغ أو الاعتلال العصبي القحفي أو الجذري. تبدأ الإصابة العصبية نموذجياً بعد عدة أسابيع من الطفح النموذجي للحمامي المزمنة المهاجرة. بالإضافة إلى ذلك، قد يكون الطفح خفيفاً جداً بحيث لا يلاحظه المريض ويضمحل عادة في الوقت الذي تظهر فيه الأعراض العصبية. يجب الشك بالتشخيص عندما يصاب المريض بالتهاب سحايا تحت حاد أو مزمن خلال نهاية الصيف أو أوائل الخريف مع تبدلات في الـ CSF مؤلفة من ازدياد معتدل في الكريات البيض وحيدة النوى. ومستويات البروتين أقل من 100 مغ/دل، ومستويات سكر طبيعية. يوضع التشخيص اعتماداً على المصلية، يؤمن تحليل الـ CSF بتقنية الـ PCR مقارنة تشخيصية حساسة

### الآلية الإمراضية

تصل الفيروسات إلى الجملة العصبية المركزية عبر الجريان الدموي أو الأعصاب المحيطية. تصل فيروسات الحلاّ البسيط نظرياً إلى الدماغ بواسطة الانتشار من خلية إلى خلية أخرى على طول الفروع الراجعة للعصب مثلث التوائم والتي تعصب السحايا في الحفرة الأمامية والمتوسطة. ورغم أن هذا يمكن أن يفسر التوضع المميز للآفات النخرية في الأجزاء السفلية المتوسطة من الفصوص الجبهي والصدغي، إلا أنه ليس من الواضح سبب كون هذا الانتشار نادراً حيث تحدث حالة واحدة من التهاب الدماغ بفيروس الحلاّ البسيط من كل مليون حالة من السكان كل عام.

### التظاهرات السريرية

يؤخذ سير التهاب الدماغ بفيروس الحلاّ البسيط بعين الاعتبار تفصيلياً هنا بسبب أهميته في وضع التشخيص لهذه الحالة القابلة للعلاج. يصف المرضى المصابون بفيروس HSV حدوث بادرة 1-7 أيام من أعراض تنفسية علوية يتبعها بدء مفاجئ بصداع وحمى. ويمكن أن يترافق الحمى والصداع مع فقد حاد للذاكرة القريبة، وشذوذات سلوكية، وهزج، وصعوبة في الكلام ونوبات عصبية (غالباً بؤرية). إلا أن الاضطرابات الحسية لا تكون بارزة دوماً أثناء تظاهرات المرض وهي غير ضرورية في وضع التشخيص المناسب لخمج الجملة العصبية المركزية الخطر والقابل للعلاج بشكل ممتاز.

### التشخيص المخبري

يمكن أن يحوي الـ CSF في التهاب الدماغ بفيروس HSV 0-1000 خلية بيضاء دموية/ميكروليتر. مع سيطرة للمفاويات. تكون البروتينات مرتفعة بشكل معتدل (الوسطى 80 مغ/دل). ينخفض سكر الـ CSF في 5% من المرضى فقط خلال 3 أيام من البدء لكنه يصبح مضطرباً في مرضى آخرين مع تقدم سير المرض. يكون الـ CSF طبيعياً في 5% من الحالات تقريباً. وتكون الموجودات المخبرية الأخرى في بدء المرض قليلة الفائدة. على الرغم من وجود شذوذات بؤرية في تخطيط الدماغ الكهربائي EEG وتتطور في التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي للدماغ خلال اليوم الثالث في معظم المرضى. يوفر الاسيكلوفير مزايًا علاجية كبيرة الاحتمال في التهاب الدماغ بفيروس الـ HSV مع خطورة قليلة في هذه الإصابة العالية الخطورة والمخرية للجملة العصبية حيث أن خزعة الدماغ يجب ألا تجرى ما لم توجد وسيلة علاجية أخرى. يجب أن يزيد مستوى السكر المنخفض في الـ CSF من الشك بالخمج الحبيبيومي (مثل السل وداء المستشفيات) إذا ظهر في التحليل الأولي لـ CSF انخفاض في مستوى السكر فإن ثلث الأشخاص سوف يكون لديهم خمج آخر قابل للعلاج. وإذا بقيت تحاليل الـ CSF وتصوير الدماغ غير جازمة في مثل هذه الحالات فنحنها تستطب خزعة الدماغ.

يمكن أن يزود الزرع الفيروسي للبراز والحلق والستر الجلدية والـ CSF إضافة إلى عينات خزعة الدماغ والتلون المناعي الومضاني غير المباشر أو بالبيروكسيداز المناعي للنسج، بتشخيص نوعي لكن يأتي عادة كل من العزل الفيروسي والدليل المصلي بارتفاع عيار الأضداد متأخراً كثيراً لتوجيه المعالجة الأولية. تكون التحاليل المصلية في حالة التهاب الدماغ بفيروس HSV مفيدة بشكل خاص في 30% من الأفراد المصابين بالخمج الأولي. كذلك قد يبدي عيارات أضداد HSV في الـ CSF، التي

لمعالجة هؤلاء المرضى يجب أن تكون شخصية لكل حالة. ونادراً ما تكون خزعة السحايا أو الدماغ ضرورية أو مفيدة. إذا كانت كل تحاليل الـ CSF غير مشخصة وحالة المريض السريرية مستقرة، فإن فترة مراقبة دقيقة للمرضى تكون أفضل دوماً من الإجراءات التشخيصية الباضعة.

### التهاب الدماغ Encephalitis

تحدث الأسباب الفيروسية الحادة والخمجية الأخرى التهاب الدماغ الذي يتظاهر بحمى، صداع، صلابة نقرة، تخليط، تبدلات في الوعي، علامات عصبية بؤرية، ونوبات صرعية.

### الوبائيات

يستطيع عدد كبير من العوامل الفيروسية وغير الفيروسية أن تسبب التهاب دماغ (الجدول 96-6). يمكن أن يفيد الحدث الموسمي في تضيق التشخيص التفريقي. تزداد الفيروسات المنقولة بمفصليات الأرجل في الصيف (التهاب الدماغ كاليفورنيا (فيروس لأكروس) والتهاب الدماغ الخيلي الغربي يحدثان في آب. والتهاب دماغ القديس لويس يحدث في آب بقليل)، تحدث الأخماج المنقولة بالقراد (حمى الجبال الصخرية المبقعة) في أوائل الصيف. أخماج الفيروسات المعوية في أواخر الصيف والخريف، ويحدث النكاف في الشتاء والربيع. كذلك يكون التوزيع الجغرافي مفيداً أيضاً. يتحدد التهاب الدماغ الخيلي الشرقي في الولايات المطلة على البحر. تشير المسوح المصلية إلى أن الأخماج بفيروسات التهاب الدماغ غالباً ما تكون تحت سريرية. ليس من الواضح سبب تطور التهاب الدماغ في حالات قليلة من الأفراد المخموجين. يعتبر فيروس HSV السبب الأكثر شيوعاً وقابلية للعلاج والمخرب في حالات التهاب الدماغ القردي البؤري الشديد، ويشترك في 10% من حالات التهاب الدماغ الإجمالية في أمريكا الشمالية. لا يوجد أي تفصيل عمري، جنسي، فصلي أو جغرافي.

الجدول 96-6. الآلية الإمراضية الفيروسية لالتهاب الدماغ والسحايا

| السحايا والدماغ             |
|-----------------------------|
| الحلاّ البسيط               |
| إبشتاين بار                 |
| الحلاّ الحثافي              |
| التهنيروس انضخم لحلاّ       |
| النكاف                      |
| حصبة                        |
| فيروس J = CMV               |
| التهاب الدماغ القديس لوييس  |
| التهاب الدماغ الخيلي الشرقي |
| التهاب الدماغ الخيلي الغربي |
| فيروس كوكساك                |
| فيروس ايكو                  |
| الكك                        |
| فيروس عوز المناعة البشرية   |



والقطط المنزلية لمدة 10 أيام بعد عضها لشخص ما، فإذا لم تحدث علامات للمرض فلا يوجد خطر النقل عن طريق العضة السابقة. يجب القضاء على الحيوانات المشردة وفحص أدمغتها بحثاً عن فيروسات الكلب بواسطة اختبار تألق الضد المناعي المباشر. تتطلب عضات الوطواط والظربان والراكون المعالجة دوماً إذا لم يتم إمساك هذه الحيوانات. يمكن أن يكون السلوك غير العادي والهجوم غير المحرض للحيوانات علامات على إصابتها بالكلب.

تتألف المعالجة بعد التعرض حالياً من: (1) تنضير شامل للجرح (2) إعطاء الغلوبولين المناعي الإنساني المضاد للكلب 20 وحدة دولية/كغ، ترشح نصف الجرعة موضعياً في مكان العضة والنصف الثاني يعطى في العضل (3) لقاح الكلب ثنائي الصيغة الخلوية الإنساني (1 مل) تعطى في العضل 5 مرات خلال فترة شهر واحد ويجب تلقيح الأشخاص ذوي الخطورة العالية أيضاً (مثل الأطباء البيطريون وهواة اكتشاف الكهوف).

## طيف الأخماج السلية والفطرية والطفيلية

نناقش هنا طيف الأخماج السلية والفطرية والطفيلية في الجملة العصبية المركزة باختصار. يزداد حدوث العديد من هذه الأخماج ولكن ليس جميعها كنتيجة مباشرة لزيادة انتشار خمج HIV في المجتمع (راجع الفصل 107).

### التدرن

يمكن أن يحدث التدرن العصبي بعدة أشكال وأحياناً بدون أي دليل على وجود الخمج الفعال في أي مكان آخر في الجسم. يعد التهاب السحايا الدرني الشكل الأكثر شيوعاً. يتميز هذا الاضطراب بالبدء تحت الحاد للصداع وصلابة النقرة والحمى. يصبح المرضى المصابون بعد عدة أيام مضطربين وغير متوجهين. ويصابون غالباً بشذوذات في وظائف الأعصاب القحفية وخاصة فقد السمع بسبب الالتهاب الواضح في قاعدة الدماغ. يسقط معظم المرضى إذا لم يعالجوا في السبات ويموتون خلال 3-4 أسابيع من البدء. يمكن أن يحدث التهاب الشرايين المرافق علامات بؤرية، وتضم الشلل النصفي، خلال سير المرض. يجب التمييز بين التهاب السحايا الدرني والأسباب الأخرى للأخماج السحائية الحادة وتحت الحادة وهي عملية غير سهلة غالباً حتى بعد فحص الـ CSF يرتفع الضغط وعدد الخلايا إلى عدة مئات وهي مزيج من الكريات البيض واللمفاويات. يرتفع مستوى البروتين ويكون عادة فوق 100 مغ/دل وقد يصل إلى مستويات عالية جداً وينخفض تركيز السكر. تكون اللطاخات المجراة بحثاً عن العصيات المقاومة للحمض إيجابية في 10-20٪ من العينات فقط. تنمو متعضيات التدرن في الزرع لكن بعد عدة أسابيع على الأقل. وبيانتظار ظهور النتائج الدقيقة لمثل هذه اللطاخات فإن المرضى المصابين بالتهاب سحايا حادة متصاعدة والذين يشك بأن لديهم إصابة درنية يجب أن يعالجوا بالأدوية المضادة للتدرن قبل التشخيص المؤكد. يجب إرسال عدد كبير من عينات السائل الدماغي الشوكي للزرع ويجب إجراء بحث دقيق للإصابة الدرنية في أي مكان آخر في الجسم. يكون عند 75٪ من هؤلاء المرضى اختبار سلين إيجابي ويمكن أن يفيد الفحص الدقيق بتقديم الدليل

تمكس الإنتاج داخل العلاجي للأضداد. ارتفاعاً مشخفاً بمقدار أربعة أضعاف. يعد كشف DNA فيروس HSV في الـ CSF بواسطة الـ PCR حساساً ونوعياً بدرجة عالية في التهاب الدماغ بفيروس HSV.

### التشخيص التفريقي

يمكن أن تشابه كل من الأمراض التالية التهاب الدماغ بفيروس الحلا البسيط HSV. التهاب الدماغ والنخاع الشوكي (المزبل للنخاعين) الحاد. التهاب الشغاف الخمجي المسبب لصمة دماغية. التهاب الدماغ والسحايا الناجم عن المستغفيات المحدث، المتفطرات السلية، أو فيروس لأكروس. الخراجات الجرثومية الحادة. فرورية نقص الصفيحات الخثرية الحادة. الخثار الوريدي الدماغي. الداء الوعائي. الأورام البدئية والانتقالية.

### المعالجة والنتيجة

يعتمد سير التهاب الدماغ الفيروسي على العامل المسبب يكون معدل الوفيات في التهاب الدماغ بـ HSV غير المعالج مرتفعاً (70٪) وتترافق النجاة مع عقابيل عصبية شديدة. تحسن المعالجة بالأسيكلوفير نسبة الشفاء وتقلل من الإمبراضية بشكل كبير إذا أعطت للمرضى باكراً قبل حدوث السبات. يكون الإنذار جيداً في الأفراد الأصغر من 30 سنة الذين كانت الحالة العقلية لديهم سليمة عند تظاهر المرض.

### الكلب Rabies

يعد التهاب الدماغ بفيروس الكلب مميتاً دوماً وهذا يتطلب انتباهاً كبيراً من أجل الوقاية. حالياً يحدث (5-6 حالات) سنوياً للكلب في الولايات المتحدة الأمريكية ويتلقى حوالي 20.000 شخص إجراءات وقائية بعد التعرض.

تكون فترة الحضانة في الكلب عموماً 20 إلى 90 يوماً يتضاعف خلالها فيروس الكلب موضعياً ثم يهاجر على طول الأعصاب باتجاه الحبل الشوكي والدماغ. يبدأ الكلب بحمى، صداع، دعث، ألم أو خدر مكان التلقيح، تخطيط، نوبات صرعية، شلل، ثم صلابة النقرة. تعتبر فترات التهيج العنيف مميزة لالتهاب الدماغ بفيروس الكلب. تؤدي محاولات الشرب إلى تشنج حنجرة وتهوع وتخوف. ويحدث أخيراً الشلل، السبات والموت. عندما يشك بالكلب يجب البدء بإجراءات العزل الوقائية لتجنب حدوث تعرض إضافي للعاملين في المشفى من خلال اللعاب أو المفرزات الأخرى المخموجة. يمكن تأكيد التشخيص بواسطة مقايسة الأضداد المعدلة بفيروس الأضداد المعدلة لفيروس الكلب أو بواسطة عزل الفيروس من رسابة البول واللعاب والـ CSF. يعد التلوين الومضاني المناعي لأضداد فيروس الكلب في عينة خزعة جلدية مأخوذة من الرقبة الخلفية وسيلة سريعة لوضع التشخيص.

تعتمد دلائل الوقاية على المبدئين الرئيسيين التاليين: أولاً، يجب أن يكون المريض قد تعرض للفيروس، يكون التعرض بغير العض ممكناً إذا تلوئت الأغشية المخاطية أو الجروح المفتوحة بلعاب الحيوان، لذلك يحصل الكلب بعد التعرض لبول الوطواط في الكهوف الملوثة بشدة. ثانياً، نادراً ما تكون القوارض الصغيرة (الجرذان، الفئران، السنجاب الأمريكي، السنجاب) أو الأرانب مخموجة وهي لم تترافق مع إصابة بشرية. تعتبر استشارة الخبراء الصحيين في المنطقة أو الولاية مهمة جداً لأن بعض المناطق في الولايات المتحدة تعتبر خالية من الكلب. أما في المناطق الأخرى فإذا كان الكلب موجوداً عند الحيوانات البرية فإن الكلب والقطط تملك احتمال نقل الكلب. ويجب أن يحجز على الكلاب

الجدول 46-7. بعض الأسباب الفطرية والطفيلية لأخماج الجملة العصبية

#### التركيزية

|                           |
|---------------------------|
| الأخماج الفطرية           |
| داء المستخفيات            |
| داء الفطار الكرواني       |
| داء الرشاشيات             |
| داء الفطر المخاضاني       |
| داء الفطر الشعاعي         |
| داء النوسجات              |
| داء الفطر الرخسي          |
| داء المبيضات              |
| أخماج الديدان             |
| داء الشعرييات             |
| الكيسة المائية            |
| داء المشوكات              |
| داء المنشقات              |
| داء الأسطوانات الرعابية   |
| داء الأسكاريس             |
| أخماج الأولان             |
| داء المنقوسات             |
| داء الأميبا               |
| الملاريا                  |
| داء شغلان                 |
| داء المنقيبات (الأهريقية) |

مضعفين مناعياً. تحدث الأخماج الطفيلية في الجملة العصبية عادة خراجات بؤرية أكثر من التهاب السحايا المنتشر.



الشكل 96-1. داء الكبيبات الذنبية العصبي. يظهر التصوير الطبقي المحوري كبيبات متعددة متصلة.

على وجود إصابة درنية جهازية. تؤدي الأورام الدرنية في الدماغ إلى أعراض وعلامات لالتهاب سحايا أو لآفة كتلية مع كون هذه الأورام الدرنية موجودة بالصدفة.

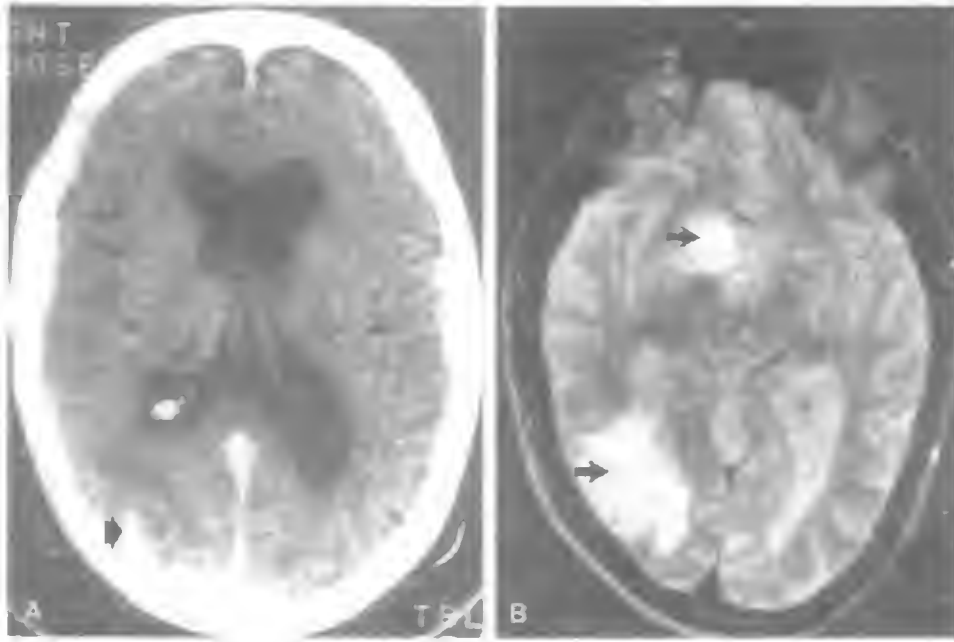
يمكن تحديد آفة واحدة أو عدة آفات في الطبقي المحوري لكن لا يميز الطبقي المحوري نفسه الأورام الدرنية عن الورم الدماغي أو الخراجات الدماغية الأخرى. في غياب الدليل على التدرن الجهازى أو السحائي تصبح الخزعة ضرورية للتشخيص. يستجيب المرضى الذين لديهم أورام درنية مثل المرضى المصابين بالتهاب سحايا درني للمعالجة المضادة للتدرن، لكن الآفات الدماغية قد تبقى مرئية في التصوير الطبقي المحوري لفترة طويلة بعد التحسن السريري للمريض، ويتبأ المسير السريري للإصابة وليس الطبقي المحوري بالنتيجة.

تضم التظاهرات الأقل شيوعاً للإصابة الدرنية في الجملة العصبية المركزية التهاب العنكبوت المزمن الذي يتميز باستجابة التهابية قليلة الدرجة في الـ CSF مترق مع أعراض خلل وظيفة الحبل الشوكي أو ذيل الفرس. يشك بتشخيص التهاب العنكبوت بواسطة التخطيط النخاعي الذي يظهر أدلة على التليف والتكهن بدلاً من البطانة الملساء تحت العنكبوتية الاعتيادية. تستجيب الإصابة بشكل ضعيف للمعالجة. ينتج الاعتلال النخاعي الدرني عن الغزو المباشر للمتعضيات من الفراغ تحت العنكبوتي. يتظاهر المرضى باعتلال نخاعي متطور تحت حاد يتميز بفقد الحس إما في الأطراف السفلية أو في الأطراف الأربعة حسب مكان الغزو في الحبل الشوكي ويكون لدى العديد من المرضى علامات إضافية لالتهاب السحايا وتضم حمى وصداع وصلابة نقرة. يحوي CSF عادة خلايا وتمعضيات درنية. يمكن أن يظهر التخطيط النخاعي أدلة على التهاب العنكبوت ويبيدي عادة حبلاً شوكياً متضخماً أو حصار تام في مرور المواد الظليلة في المناطق الصدرية أو الرقبية.

### الأخماج الفطرية والطفيلية

تكون الأخماج الفطرية والطفيلية في الجملة العصبية المركزية أقل شيوعاً من الأخماج الفيروسية والجرثومية. وتصيب غالباً المرضى المبتلين مناعياً. يوضح الجدول 46-7 الأكثر شيوعاً من هذه الأخماج. وبشكل مشابه للأخماج الجرثومية يمكن أن تسبب الأخماج الفطرية والطفيلية التهاب سحايا أو خراجات برانشيمية. تتظاهر التهابات السحايا عندما تحدث بأعراض سريرية مشابهة ولكنها عادة أقل شدة وحدة من تلك الأعراض الموجودة في التهاب السحايا الجرثومي الحاد. تضم الأسباب الفطرية الشائعة لالتهاب السحايا داء المستخفيات، داء الفطار الكرواني، وداء النوسجات. يعتبر التهاب السحايا بالمستخفيات خمجاً فردياً يصيب كلاً من المرضى المضعفين مناعياً (50%) والمرضى غير المضعفين مناعياً. تتميز هذه الإصابة بصداع وأحياناً حمى وصلابة نقرة. يمكن أن تظهر الأعراض السريرية لفترات قد تصل لأسابيع أو أشهر ويمكن وضع التشخيص فقط بكشف المتعضية أو المستند الخاص بها في الـ CSF. يحدث التهاب السحايا بالنوسجات أو الفطارات الكروانية في المناطق المستوطنة. وتصيب غالباً الأشخاص غير المضعفين مناعياً. توحى قصة الإقامة في المناطق الجغرافية الملائمة بالتشخيص. الذي يؤكد بالفحوص المصلية وفحص الـ CSF. تكون المعالجة المضادة للفطور فعالة عادة وخاصة في المرضى الغير





الشكل 96-2. خراج بالمقوسات عند مريض مصاب بعوز المناعة المكتسب. A: يظهر التصوير الطبقي المحوري وسطاً ظليلاً كتلة زائدة الظل (السهم). B: يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي كتلاً متعددة (الأسهم) لا ترى بواسطة التصوير الطبقي المحوري تنبه الطبيب للشك بالخراجات أكثر من الورم.

داخل القحف الصغيرة والكيسات ناقصة الكثافة (الشكل 96-1). تكون اختبارات التراص الدموي غير المباشر المصلي إيجابية عادة وهي تثبت التشخيص. يمكن أن يكون إجراء المجازة ضرورياً عندما تسد الكيسات الجهاز البطني وتسبب أعراضاً. يكون دواء Praziquantel المضاد للديدان فعالاً في المعالجة.

عندما يحدث داء المقوسات الدماغي في البالغين فإنه يكون ظاهرة لضعف المناعة. يمكن أن يصاب المرضى المصابين بخلل في المناعة الخلوية بخرجات وحيدة أو متعددة والتي تظهر عادة على شكل آفات زائدة الرنين في التصوير الطبقي المحوري (الشكل 96-2) سيناقش تدبير داء المقوسات العصبي المركزي في الفصل 107.

إن أكلر الأخماج الشائعة التي تصيب الأنثوى غير مضعفين المناعة هو داء الكيسية المذنبة، وهو اضطراب ينجم عن الشكل اليرقي للدودة الشريطية الوحيدة وينتقل عن طريق تناول الطعام أو شراب ملوث ببيض الطفيلي. تكون الإصابة شائعة في البلاد غير المتطورة وفي أجزاء من الولايات المتحدة تحوي نسبة كبيرة من السكان إسبانيين الأصل قد يحدث غزو للدماغ في 60% من الأشخاص المغموجين. ويؤدي غزو الدماغ إلى تشكل كيسات وحيدة أو متعددة والتي تتوضع غالباً في البارانشيم لكنها تبقى أحياناً في البطينات أو الفراغ تحت العنكبوتي. يكون ارتفاع الضغط داخل القحف والنوبات الصرعية أعراضاً سريرية شائعة. يظهر التصوير الطبقي المحوري التكتلات

## أفاق مستقبلية

- سوف يتشأ الأخماج حيوانية المصدر (مثل، فيروسات النيل الغربي والنياد) للحملة العصبية المركزية كنتيجة للسفر العالمي والتجارة والتوسع في البلدان المتطورة.
- سوف تزداد حالات التهاب السحايا المشغوي بالجراثيم إيجابية الغرام المقاومة وسلبية الغرام، وسوف يساعد الاستعمال الحكيم لمضادات الجراثيم في تقليل حدوث المقاومة لمضادات الجراثيم.

- يمكن أن يؤدي التمنيع الشامل ضد المستدميات النزلية إلى استئصال أخماج المستدميات النزلية الغازية للجملة العصبية المركزية.
- سوف يتم تطوير الفحوصات التشخيصية الجزيئية الجديدة (PCR و الخميرة النسخة العكسية PCR) من أجل تشخيص الأخماج الجرثومية اللاعنوية والفيروسية للحملة العصبية المركزية.

## أخماج الرأس والعنق

### أخماج الأذن

تعتبر المعالجة بالأموكسيسيلين - حمض الكلايفولانيك، أو التريميتوبريم - سلفامتوكسازول أو السيفاكلور فعالة عادة. ولم يثبت أن إضافة مضادات الاحتقان ذات قيمة - إن مضاعفات التهاب الأذن الوسطى غير شائعة لكنها تضم خمج الخلايا الخشائية الهوائية (التهاب الخشاء)، والتهاب السحايا الجرثومي، وخراجات الدماغ، والتقيح تحت الجافية.

### أخماج الأنف والجيوب

يعتبر التهاب الأنف تظاهرة شائعة للعديد من الأخماج الفيروسية التنفسية، ويتميز سيلان أنفي مخاطي قيحي أو مائي وقد يكون غزيراً. عندما ينجم التهاب الأنف عن خمج بفيروس تنفسي فإن التهاب البلعوم واحتقان اللتحمة والحمى قد تكون موجودة. يمكن أن ينجم التهاب الأنف أيضاً عن استجابات فرط الحساسية للمحسسات المحمولة بالهواء. يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب الأنف تحسسي غالباً طية جلدية عرضانية على جسر الأنف على بعد بضعة ميليمترات من رأس الأنف. تفرق سيطرة الحمضات للمفرزات الأنفية بسهولة بين التهاب الأنف الأرجي والتهاب الأنف خمجي المنشأ. (يمكن تحديد الحمضات في المحضرات الرطبة بوجود حبيبات سيتوبلاسمية كبيرة كاسرة للضوء). يمكن أن يسيل بشكل عرضي بعد رض على الرأس أو جراحة عصبية السائل الدماغي الشوكي عبر الأنف. يضع سيلان ال CSF من الأنف بسهولة عن المفرزات الأنفية بواسطة محتواه القليل من البروتين وتراكيز السكر العالية نسبياً.

التهاب الجيوب هو الخمج في الجيوب جانب الأنفية المملوء بالهواء ويمكن أن يضاعف الأخماج الفيروسية للسبيل التنفسي العلوي يؤهب التهاب الأنف الأرجي والعيوب البنيوية في الأنف والتي تتداخل مع نزح الجيوب لحدوث التهاب جيوب. ينجم التهاب الجيوب الحاد بشكل رئيسي عن العوامل الممرضة في السبيل التنفسي العلوي مثل العقديات الرئوية والمستدميات النزلية وربما الكلاميديا الرئوية. وتكون الإصابة بالعدوى والموت واللاهوائيات أقل حدوثاً. يمكن أن ينجم التهاب الجيوب المشفوي عن العدوى المذهبية أو الجراثيم سلبية الغرام. تلعب الجراثيم اللاهوائية دوراً أكثر أهمية في التهاب الجيوب المزمن.

يمكن أن يكون التهاب الجيوب صعب التمييز عن إصابة السبيل التنفسي العلوي الفيروسية والتي تسبق في كثير من الأحيان التهاب الجيوب. يمكن أن يشكو المرضى من سعال مستمر، صداع، زكام، ألم أسنان أو سيلان أنفي قيحي. يمكن أن يتفاقم الصداع بالانحناء نحو الأمام. يجب الشك بالتهاب الجيوب في كل شخص مصاب بخمج تنفسي علوي حموي يستمر لأكثر من 7-10 أيام. يمكن أن يوجد

التهاب الأذن الخارجية هو خمج يصيب القناة السمعية الخارجية. يمكن أن تبدأ هذه العملية بشكل التهاب أجربة شعرية أو بثرة ضمن القناة. تعتبر المكورات العقدية والمكورات العنقودية والفلورا الجلدية الأخرى العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً. تترافق بعض حالات التهاب الأذن الخارجية مع استعمال أحواض الاستحمام الحارة.

ينجم هذا الخمج (أذن السباح) عادة عن الزوائف الزنجارية. يشتكي المرضى المصابون بالتهاب أذن خارجية من ألم شديد جداً في الأذن. يمكن أن يشتكوا أيضاً من حكة. يظهر الفحص قناة خارجية ملتهبة ويمكن أن يصاب غشاء الطبل. (وبالعكس لا يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب أذن وسطى إصابة في القناة الخارجية إلا إذا تمزق غشاء الطبل). يمكن معالجة التهاب الأذن الخارجية مع التهاب النسيج الخلوي بالصادات الجهازية مثل Dicloxacillin أو الأريثرومايسين والحرارة الموضعية. في غياب التهاب النسيج الخلوي يكون الرخض وإعطاء الصادات الموضعية مثل النيومايسين والبولي مكسين كافياً. يكون المرضى المصابين بالسكري معرضين لخطر حدوث التهاب أذن خارجية غازي (التهاب أذن خبيث) ناجم عن الزوائف الزنجارية. يكون الألم، التهاب الأذن الخارجية الخبيثة هو الشكوى الرئيسية ويقزو الخمج سريعاً عظام الجمجمة ويمكن أن يؤدي إلى شلل الأعصاب القحفية للفوز الدماغ والوفاة. يمكن أن يحدد التصوير الطبقي المحوري أو التصوير بالرنين المغناطيسي لعظام القحف امتداد الإصابة. يجب أن تتضمن المعالجة تضيير النسيج المتخرقة بقدر الإمكان ومعالجة لمدة 4-6 أسابيع بالأمينوغليكوزيدات ومشتقات البنسلين أو الكينولون الفعال ضد الزوائف.

التهاب الأذن الوسطى هو خمج في الأذن الوسطى يشاهد بشكل رئيسي لدى الأطفال قبل سن دخول المدرسة لكنه يمكن أن يشاهد أحياناً لدى البالغين. ينشط الخمج الناجم عن العوامل الممرضة الموجودة في السبيل التنفسي العلوي بانسداد النزح عبر نفيير أوستاش المتوذم والمحتقن. تعتبر المكورات العقدية الرئوية والمستدميات النزلية والموراكسيلا السيلانية العوامل الممرضة الأكثر شيوعاً ويمكن أن يؤهب الخمج الفيروس مع التهاب الأذن الوسطى المصلي لحدوث التهاب أذن وسطى حاد. يمكن أن يحدث حمى، ألم في الأذن، نقص سمع ودوار أو طنين. إلا أنه يمكن أن تغيب الأعراض الموضعية عند الإطلاق. قد يبدو غشاء الطبل ملتهباً، ولكن ومن أجل التشخيص المؤكد لالتهاب الأذن الوسطى يجب مشاهدة سوانل خلف الغشاء أو أن يظهر نقص في حركية الغشاء في تخطيط المعاوقة أو بعد نفخ الهواء في الأذن الخارجية.

عند حكها سطحاً خشناً. يمكن أن يحدث في الحالات الأشد ألم إضافة إلى حمى تحيط بالنتحة. يتم التوجه نحو التشخيص بواسطة المظهر المميز للآفات، ويتأكد التشخيص بالفحص المجهرى لمحضرات هيدروكسيد البوتاسيوم التي تظهر الخميرة والخيوط الكاذبة المميزة للمبيضات. يجب أن يتراجع السلاق الناجم عن استعمال الصادات والكورتيكوستيرويدات بعد سحب الداء. والا فيمكن معالجة السلاق بالكلوتريمازول. يجب معالجة السلاق المعند أو الخمج بالمبيضات والذي يصيب المري بالفلوكونازول أو الايتراكونازول، وفي حالات نادرة، عند وجود مقاومة لمركبات الأزول فإن المعالجة تتطلب إعطاء الأمفوتريسين.

## القرحات والحويصلات الفموية

الجبول (97-1)

### خمج فيروس الحلأ البسيط

رغم أن معظم حالات نكس أخماج الحلأ التناسلي الفموي تحدث على أو بجانب الحافة قرمزية اللون للشفا، إلا أن الهجمة البدئية تصيب عادة الفم والبلعوم. تسبق الأعراض المعممة مثل الحمى والصداع والدعث غالباً ظهور الآفات الحموية بعوالي 24-84 ساعة. تكون المناطق المصابة متورمة وحمامية. وتظهر حويصلات صغيرة مباشرة وتتمزق لتترك قرحات متفرقة سطحية يمكن أن تلتحم. يمكن أن ينتشر الخمج بواسطة التلقيح الذاتي، ويعتبر التهاب القرنية الحلثي واحداً من الأسباب الرئيسية للعمى في العالم الصناعي. يمكن وضع التشخيص بواسطة كشط قاعدة القرحة. يمكن أن يظهر تلوين رايت أو غيمزا لهذه الكشافة الاندخالات داخل النووية والخلايا العرطلة متعددة النوى مميزة لخمج الحلأ البسيط، يعتبر زرع الفيروس أكثر حساسية ولكنه أكثر كلفة. يمكن وضع التشخيص أيضاً بواسطة كشط قاعدة القرحة. يمكن أن يظهر تلوين رايت أو غيمزا لهذه الكشافة الاندخالات داخل النووية والخلايا العرطلة متعددة النوى المميزة لخمج الحلأ البسيط، يعتبر زرع الفيروس أكثر حساسية ولكنه أكثر كلفة. يمكن وضع التشخيص أيضاً بالمقاييس المناعية للمستضد الفيروسي في

مضض فوق الجيوب المصابة ويمكن مشاهدة القيح في القرنيات الأنفية يمكن أن يوحى عدم شفافية الجيوب بالإضاءة بالتشخيص. يعتبر التصوير الطبقي المحوري أكثر حساسية من الصور الشعاعية للجيوب في وضع تشخيص التهاب الجيوب. يمكن معالجة معظم المرضى المصابون بالتهاب جيب بكورس علاجي لمدة 10-14 يوماً بالأمبسلين. كلافيولانات أو الكلاريترومايسين أو الستري ميتوبريم - سلفاميتوكسازول، مترافقاً مع مضادات الاحتقان الأنفية. يجب أن يخضع المرضى الذين يبدون حالة انسدادية أو يكونون بطريقة أخرى شديدي المرض أو المصابين بالتهاب جيوب مشفوي. ليزل جيب بهدف النزح وتلوين غرام والزرع. يمكن أن يختلط التهاب الجيوب بالتهاب السحايا الجرثومي أو خراجة الدماغ أو تقيح تحت الجافية.

لذلك يجب تقييم المرضى المصابين بالتهاب جيوب وأعراض عصبية بدقة لتحري هذه المضاعفات بواسطة التصوير الطبقي المحوري إذا كان الشك موحياً نحو آفة شاغلة للحيز أو بواسطة فحص ال CSF إذا كان الشك موحياً نحو التهاب سحايا (راجع الفصل 96). يعتبر داء الفطار المخاطي الأنفي خمجاً غازياً ينشأ من الأنف أو الجيوب وينجم عن الفطور من رتبة المخاطيات Mucorales. يمكن أن يؤدي هذا الخمج إلى تخرب عظمي مترق وغزو للدماغ. يشاهد هذا الداء بشكل رئيسي عند المرضى السكريين سيئي الضبط والمصابين بحماض كيتوني وعند متلقي الأعضاء المزروعة والمرضى المصابين بخباثة دموية، تعتبر الآفات السوداء النخرية في الحنك أو المخاطية الأنفية مميزة للإصابة. يصاب معظم المرضى بنقص في الحس عند ظهور الأعراض. وتكون الخثرات الوعائية والشلل العصبية القحفية شائعة. يوضع التشخيص بكشف الخيوط الفطرية غير المحجبة الواسعة شريطية الشكل في الفحوص النسيجية لكشافة أو خزعة، يضم التشخيص التفريقي الأخماج الناجمة عن الزوائف الزنجارية أو بالفطور مثل أنواع الرشاشيات، وخثار الجيب الكهفي. يعتبر داء الفطر المخاطي المخي الأنفي حالة جراحية إسعافية، تضم معالجة تصحيح الآلية الداخلية إن كان ذلك ممكناً، والتضيق الجراحي الواسع وإعطاء الأمفوتريسين B.

## أخماج الفم والبلعوم

### التهاب الفم Stomatitis

يمكن أن ينجم التهاب الفم عن طيف واسع من الأسباب. قد يشكو المرضى المصابون بالتهاب فم من ألم منتشر أو موضع في الفم وصعوبة بلع، وصعوبة بلع المفرزات الأنفية يمكن أن تسبب أعواز الفيتامينات المتنوعة (فيتامين B12 وفيتامين C وحمض الفوليك والنياسين. والمعالجات الكيماوية السامة للخلايا التهاب فم.

السلاق Thrush هو خمج المخاطية الفموية بأنواع المبيضات. ويمكن أن يشاهد السلاق لدى الأطفال الرضع والمرضى الذين يتناولون صادات حيوية واسعة الطيف أو ستيرويدات قشرية (جهازية أو بالاستنشاق) وبين المرضى المصابين بقلّة كريات بيض (مثل ابيضاض الدم الحاد) وبين المرضى المصابين بخلل في المناعة الخلوية (مثل متلازمة عوز المناعة المكتسب). يتظاهر السلاق في شكله الخفيف بنتحة بيضاء لا عرضية متجنبة على المخاطية الشدية والبلعوم وترك

الجبول 97-1، القرحات والحويصلات الفموية

خمج الحلأ البسيط البدئي

التهاب عم القلاص

التهاب الفم لمنسان

الإلديس

فيروس موكسكي (إحراق حصى)

الفطور (د. اليرسحات)

متلازمة نهجت

انتحه المناعية الجهازية

متلازمة رايت

داء خرد

الحمى سعفة الأشكال

الفتق

انتشاع

يمكن مشاهدة الفقاعات والتقرحات الفموية المنعزلة في المرضى المصابين بالحمى متعددة الأشكال والفقاع الشائع والفقاع الفقاعاني، إلا أن جميع هؤلاء المرضى تقريباً يكون لديهم طفح مرافق. تعتبر الآفات "قرحية الشكل" مشخصة للحمى متعددة الأشكال. والا فإن الخزعة هي التي تضع التشخيص. يمكن أن تكون السيترونيديات القشرية منقذة للحياة في المرضى المصابين بالفقاع. وتستخدم السيترونيديات القشرية أيضاً في معالجة الحمى متعددة الأشكال من الشكل الكبير (متلازمة ستيفن جونسون) على الرغم من عدم إثبات فعاليتها في هذه الحالة.

### مقاربة المريض المصاب بقرحة في الحلق

عند تقييم مريض مصاب بقرحة في الحلق من المهم أولاً التفريق بين المتلازمات الحميدة والشائعة نسبياً لقرحة الحلق (التهاب البلعوم الفيروسي أو بالعقديات) وبين الأسباب الأقل شيوعاً لكن الأكثر خطورة لقرحة الحلق. يعطي المرضى المصابون بالتهاب بلعوم فيروسي أو بالعقديات قصة تعرض لأفراد مصابين بأخماج السبيل التنفسي العلوي. توحى أعراض السعال والتهاب الأنف وبعث الصوت (مؤشر على إصابة الحنجرة) بوجود خمج سبيل تنفسي علوي فيروسي رغم أهمية تذكر أن البحة يمكن أن تشهد أيضاً في الأخماج الأكثر خطورة مثل التهاب الفلحة epiglottitis.

### فحص الحلق

يجب التأكد من نقطتين تتعلقان بالفحص. الأولى هي أن الفحص الشامل للجوف الفموي مهم. إذ أن الفحص الشامل لا يعطي فقط أدلة على سبب الشكوى وإنما يتيح أيضاً تشخيصاً باكراً لخباثة لا عرضية في وقت يمكن فيه الشفاء. النقطة الثانية هي أن اللوزات والحافة المخاطية للحلق الأمامي الطبيعية تكون عادة بلون أحمر غامق أكثر من بقية البلعوم في الأفراد الأصحاء. وهذا يجب ألا يسبب إشكالاً مع الالتهاب. يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب بلعوم خلفي أحمر ملتهب غالباً. تكون اللوزات متضخمة غالباً كما يمكن أن تتغطى بنتحة بيضاء منتشرة أو منقطة. تكون العقد اللمفية الأمامية في العنق متضخمة غالباً.

إذا وجدت أي من العلامات الخطرة السبعة الموضوعة في الجدول 97-2 فيجب على الطبيب أن يشك بإصابة أخرى غير التهاب البلعوم بالفيروسات أو بالعقديات. كما أن الأعراض التي تستمر لأكثر من

الكشافة. تنقص معالجة الخمج البدئي بالأسيكلوفير أو Valcyclovir من مدة الأعراض لكنها لا تملك أي تأثير على تكرار التكرس.

### التهاب الفم القلاعي

تعتبر القلاعات Aphthac قرحات متفرقة مسطحة مؤلمة على قاعدة حمامية. قد تكون مفردة أو متعددة. وتظهر عادة على المخاطية الشدقية أو الشفوية. يمكن أن تكون هجمات التهاب الفم القلاعي متكررة، ومرهقة للغاية. وقد تستمر الأعراض من عدة أيام وحتى أسبوعين. وسبب هذه القلاعات مجهول والمعالجة عرضية بغسول الفم بالمصل الملحي أو المخدرات الموضعية. يمكن أن تحدث القرحات القلاعية العرطلة في الأفراد المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب وقد تستجيب للسيترونيديات القشرية الجهازية أو الموضعية أو للتايدوميد.

### التهاب الفم لفسان

وهو خمج قرحي للمخاطية اللثوية ناجم عن الجراثيم المغزلية اللاهوائية fusobacteria واللولبيات. يكون تنفس المريض كريه الرائحة غالباً وتتغطى القرحات بنتحة رمادية قيحية ذات مظهر وسخ. يظهر تلويين غرام للنتحة الجراثيم المغزلية سلبية الغرام الممييزة واللولبيات. تكون المعالجة بالبينسلين شافية. إذا لم يعالج الخمج فإنه قد يمتد إلى الفراغ حول اللوزي (خراج اللوزة) ويمكن أن تصيب حتى البنى الوعائية في الرقبة الجانبية (راجع ما يلي).

### الإفرنجي

يمكن أن يسبب الإفرنجي قرحة بدئية غير مؤلمة في الفم أو بقعة مخاطية مؤلمة وهي تظاهرة للإفرنجي الثانوي. يجب التفكير بالتشخيص عند المرضى الفماليين جنسياً والمصابين بتقرح فموي كبير (> 1 سم) ويجب التأكد من التشخيص مصلياً، لأن الفحص بالساحة المظلمة يمكن أن يضطرب بسبب وجود الملتويات الفموية غير المسببة للإفرنجي.

### الخنق الحلثي Herpangina

يعتبر الخناق الحلثي من أمراض الطفولة وهو يسبب تقرحات دقيقة متفرقة في الحنك الرخو. وينجم عن الخمج بفيروس كوكساكي A.

### المرض الفطري

أحياناً يمكن أن تكون القرحة أو العقيدة الفموية تظاهرة لخمج منتشر ناجم عن داء النوسجات. تكون هذه القرحات عادة عرضية بشكل خفيف جداً ويمكن أن تحتجب بين الأعراض المكونة للإصابة الفطرية المنتشرة.

### الأمراض الجهازية المسببة

#### للآفات القرحية أو الحويصلية في الفم

يمكن أن تكون التقرحات الفموية القلاعية جزءاً من متلازمة بهجت. لقد ترافقت التقرحات الفموية مع أدواء النسيج الضام مثل الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة رايتز ومع داء كرون. على الرغم من أنه

الجدول 97-2. علامات الخطورة السبعة في المرضى المصابين بقرحة حلق

1. مدة الأعراض لأكثر من أسبوع واحد مع أو بدون حمى
2. صعوبة تنفس وخاصة التنفس
3. صعوبة البلع على المدى الطويل
4. صعوبة البلع
5. ألم شديد مع خراج أحادي
6. كتلة مضوية
7. ألم في حنك خلفي في البلعوم أو الأذن

التشخيص. بعض الحالات قد تكون مضللة بهذا الفحص. وبالنسبة للمرضى الذين لديهم ثلاثة أو أربعة من هذه الموجودات، فإن الطبيب يفضل المعالجة تجريبياً بالبنسلين لمدة 10 أيام.

**التهاب البلعوم والأخماج الفيروسية التنفسية.** يحدث في كثير من المرضى المصابين بنزلات برد ناجمة عن الفيروس الأنفي أو الفيروس التاجي (coronavirus) أو الفيروس الغدي أو فيروس الأنفلونزا التهاب بلعوم مرافق. وتوحي الأعراض الأخرى مثل سيلان الأنف واحتقان الملتحمة والسعال بالإصابة بفيروس برد. بينما يوحي الألم العضلي والحمى بفيروس الأنفلونزا. تتراجع الأعراض عادة خلال عدة أيام بدون معالجة.

يكون داء وحيدات النوى الخمجي الناجم عن فيروس إيشتاين بار مترافقاً غالباً مع التهاب بلعوم. يشكو المرضى غالباً من دعت وحمى، وبالفحص السريري قد يكون البلعوم ملتهباً واللوزات متضخمة ومغطاة بنتحة بيضاء تكون ضخامة العقد اللمفية الرقبية واضحة غالباً، والضخامة المعممة للعقد اللمفية وضخامة الطحال تكون شائعة. يظهر فحص لطاخة الدم المحيطية لمفاويات لانموزجية ويعد وجود الأضداد المتقاير (مثل اختبار اللطخة الوحيدة) أو ارتفاع أضداد المستضد المحفلي لفيروس إيشتاين بار مؤكداً للتشخيص. يجب أن ينصح المرضى المصابون بخمج حاد بفيروس إيشتاين بار بتجنب بياضات التماس لأن التمزق الرضي للطحال المتضخم يمكن أن يكون قاتلاً.

يتظاهر مرض الانقلاب المصلي لفيروس عوز المناعة البشري البدئي غالباً بحمى والتهاب بلعوم وضخامة عقد لمفية وأحياناً يترافق مع طفح بقعي حطاطي مميم، إن وجود مؤشر كبير أمر أساسي بسبب نسيان هذا التشخيص في الممارسة السريرية. يوضع التشخيص بظهور RNA التابع لفيروس HIV في الصورة (راجع الفصل 107).

**التهاب البلعوم بالعقديات.** يمكن أن يسبب التهاب البلعوم بالعقديات أعراضاً خفيفة أو شديدة. يكون البلعوم ملتهباً عموماً ويكون التهاب اللوزات التتحي شائعاً ولكن ليس شاملاً، يمكن أن توجد الحمى وقد تكون العقد اللمفية الرقبية متضخمة ومؤلمة. يكون التفريق السريري بين التهاب البلعوم بالعقديات والتهاب البلعوم بغير العقديات غير دقيق ولهذا فإنه يجب إجراء فحص لمسحة البلعوم الخلفي لجميع المرضى بحثاً عن وجود خمج بالعقديات. يعتبر نمو العقديات الحالة للدم B الزمرة A أو كشف مستضد العقديات الزمرة A استيجاباً للمعالجة بالبنسلين (أو بالإريثرومايسين إذا كان المريض متحسناً للبنسلين). يمكن أن تقلل الصادات من فترة الأعراض الناجمة عن هذا الخمج ولكنها تعطي بشكل رئيسي لتقليل حدوث الحمى الرئوية التي يمكن أن تتلو التهاب البلعوم بالعقديات غير المعالج.

**التهاب البلعوم الناجم عن الجراثيم الأخرى.** يعد الخناق الناجم عن الوندريات الخناقية مرضاً نادراً في الولايات المتحدة الأمريكية حيث يحدث خمس حالات أو أقل سنوياً منذ 1980، عندما ينزع الفشاء الكاذب الرمادي فإنه ينزف وفي حالات نادرة يمكن أن يؤدي للوفاة بسبب انسداد الطرق التنفسية. تتعلق معظم حالات الوفاة والمرضاة في الخناق بتكوين ذيفان ذو تأثيرات عصبية وقلبية. تتألف المعالجة

أسبوع نادراً ما تكون ناجمة عن العقديات أو الفيروسات ويجب أن يوجه الانتباه نحو إصابات أخرى (راجع فقرة التهاب البلعوم المستمر أو غير المستجيب للبنسلين). يجب أن توجه أعراض: صعوبة التنفس أو الصرير بالخاصة أو صعوبة إبقاء المفزرات القموية في الفم أو صعوبة البلع إلى احتمال حدوث التهاب لسان المزمار أو خمج في فراغ النسيج الرخوة. يمكن مشاهدة الألم الشديد في غياب الحمى في البلعوم مع بعض الأسباب خارج التنفسية لقرحة الحلق بالإضافة إلى بعض حالات التهاب لسان المزمار أو الخراجات خلف البلعوم، وتوحي الكتلة المجسوسة في البلعوم أو العنق بخمج فراغ النسيج الرخو، وقد يكون وجود الدم في الأذن أو البلعوم مؤشراً باكراً لانفتاح خراج في الفراغ البلعومي الجانبي على الشريان السباتي.

يمكن أن تفرق القصة الجيدة والفحص الدقيق بين الأسباب الشائعة والحميدة لقرحة الحلق وبين الأسباب غير الشائعة والأكثر خطورة.

### التهاب البلعوم

يظهر الجدول 97-3 العوامل التي تترافق مع التهاب بلعوم. ينتج أكثر من نصف الحالات عن الفيروسات التنفسية أو العقديات المجموعة A. ويكون معظم الباقي بدون آلية مرضية محددة وتحدث معظم الحالات في أشهر الشتاء. عندما يوضع تشخيص التهاب البلعوم سريرياً يكون من المهم جداً التفريق بين أخماج العقديات الزمرة A والتي يجب معالجتها بالبنسلين وبين الأخماج الفيروسية التي يجب معالجتها عريضاً (مثل الساليسيلات الفرغرة بالملح). ولأن المعايير السريرية لا تتبأ بشكل موثوق بالتهاب البلعوم بالعقديات، ولكن وجود الحمى، لنتحات لوزية، بدون سعال، واعتلال عقد لمفية طرية، يزيد من احتمال الخمج بالعقديات. في المرضى الذين لديهم على الأقل اثنين من هذه الموجودات، فإن اختبار مستضد العقديات السريع الإيجابي سوف يؤكد

#### الجدول 97-3 أسباب التهاب البلعوم

|                                       |
|---------------------------------------|
| فيروسية                               |
| فيروس عوز المناعة البشرية             |
| الفيروسات التنفسية                    |
| فيروس عيني                            |
| كحلي المسبب                           |
| مرض إيشتاين بار                       |
| فيروس إريثرومايسين (الحنق الحثي)      |
| الضعفوات/الزمرية                      |
| المرتومة                              |
| العقديات الزمرة A                     |
| العقديات الزمرة C                     |
| الطليات المفزلية لسان                 |
| الوندريات الخناقية                    |
| جراثيم أخرى (المزمنة) Arcanobacterium |
| الميكروب البنية                       |
| فطرية                                 |
| البكتيريا (الأخرى)                    |

الأسباب الأكثر شيوعاً لالتهاب البلعوم

الجدول 97-4. امتطياوات الفزع الجراحي أخماج فراغ النسيج الرخو

| حول المعلوم                |                                    |
|----------------------------|------------------------------------|
| الخمج                      | استطياوات الجراحة                  |
| خراج اللوزة                | خراج أو تمزق الجهاز التنفسي للخطر  |
| خراج الصرع الجانبي للبلعوم | خراج                               |
| التنبيب الوريدي الوداجي    | حمى بعد 5-10 ساعة من معالجة اللوزة |
| الخناق الحشري              |                                    |
| خراج خلف اللوزة            | خراج أو التهاب من التنفسي للخطر    |
| خناق لورويج                | خراج أو تمزق من التنفسي للخطر      |

يشكو المريض من ألم وغالباً صعوبة في البلع واضطراب في بقاء المفزعات داخل الفم. يمكن أن يكون الضرسز (الكرز) Trismus (وهو عدم القدرة على فتح الفم بسبب التشنج العضلي) موجوداً. يظهر الفحص تورماً في النسيج حول اللوزة وانزياحاً جانبياً للهاة. يمكن الشعور بكتلة عند الفحص بالأصابع. يمكن أن تكون المعالجة بالبنسلين كافية في مرحلة الغلومون، أما الخراج الذي يمكن تحديده بواسطة الطبقي المحوري فإنه يتطلب تفجيئاً جراحياً (الجدول 97-4). إذا لم يعالج الخراج اللوزي فإنه يمكن أن يؤدي إلى وذمة مزمارية وتعميرض للجهاز التنفسي للخطر أو خراج في الفراغ البلعومي الجانبي.

التهاب الوريد الوداجي الحشري الإنتاني. وهو اختلاط غير شائع لالتهاب البلعوم الجرثومي أو خراج اللوزة (متلازمة الإنتان ما بعد الخناق). يلاحظ المريض بعد عدة أيام من قرحة الحلق (ويكون المريض عادة مراحقاً أو شاباً صغيراً) المأ متزايداً ومضضاً في العنق. يكون هناك غالباً تورم في زاوية الفك يكون لدى المريض حمى مرتفعة وتجترثم الدم. عادة بأنواع الجراثيم المغزلية fusobacterium. وغالباً صمة رئوية إنتانية. تكون المعالجة بالبنسلين الوريدي 10 مليون وحدة/يوم، إضافة إلى الميترونيدازول 500 مغ كل 6 ساعات. قد يحتاج المرضى المصابين بحرارة مستمرة استئصالاً للوريد الوداجي.

خراج الفراغ البلعومي الجانبي. يترافق هذا الخمج النادر مع مراضة خطيرة بسبب قربه من البنى الوعائية. قد يؤدي لامتداد إلى الوريد الوداجي إلى التهاب وريد حشري مع صمة رئوية وتجترثم دم (متلازمة الإنتان ما بعد الخناق) والذي نوقش قبل قليل. وقد يكون تسحج الشريان السباتي اختلاطاً لهذا الخمج أيضاً وينتج عنه استنزاف دموي يمكن أن يسبق هذا وجود كميات قليلة من الدم في الأذن أو البلعوم. يترافق هذا الخمج عادة مع مضض وكتلة في زاوية الفك. تكون المداخلة الجراحية السريعة منقذة للحياة.

خراج الفراغ البلعومي الخلفي. يعتبر هذا الاختلاط الناجم عن التهاب اللوزات نادراً عند البالغين لأن العقد اللمفية التي تغطي منشأ لهذا الخمج تكون قد ضمرت غالباً في مرحلة المراهقة. تكون معظم الحالات لدى البالغين ناجمة عن الرض (مثل التنظير). أو الامتداد الرقبي لذات العظم والنقي. يشكو المريض غالباً من عسرة بلع وقد يشكو من زلة تنفسية وخاصة عند الجلوس. يشك بالتشخيص في حال

تتألف المعالجة من إعطاء مضاد الذيفان بالإضافة إلى الاريترومايسين. يمكن أن ينجم التهاب البلعوم، المحدد لذاته والمترافق غالباً مع طفح قرمزي الشكل منتشر عن الجراثيم الأركانية Arcanobacterium (سابقاً الودنيات) الحالة للدم. يمكن معالجة هذا الخمج بالبنسلين أو الاريترومايسين.

### التهاب الفلحة (لسان المزمار)

يحدث التهاب الفلحة والذي يعتبر مرضاً عدوانياً من أمراض الطفولة عادة. عند البالغين أيضاً. يعتبر الكشف المبكر للإصابة حاسماً لأن التأثير في التشخيص أو المعالجة يؤدي عادة إلى الوفاة، التي قد تحدث بشكل مفاجئ خلال ساعات من بدء الأعراض. يجب التفكير بهذا التشخيص عند أي مريض مصاب بقرحة في الحلق (sore throat) إضافة إلى أي واحد من الأعراض أو العلامات الأساسية التالية: (1) صعوبة بلع. (2) مفرزات فموية غزيرة. (3) ألم شديد في غياب الحمى البلعومية (يمكن أن يكون البلعوم عند المريض المصاب بالتهاب الفلحة طبيعياً أو ملتهباً). (4) صعوبة في التنفس وخاصة الصرير.

ييدي المرضى المصابين بالتهاب لسان المزمار غالباً وضعية مميزة، إذ أنهم ينحنون إلى الأمام لمنع لسان المزمار المتورم من سد الطريق الهوائي بشكل كامل ويقاومون أي محاولة لأخذ وضعية الاضطجاع. يمكن إثبات التشخيص بواسطة الصور الشعاعية الجانبية للعنق أو بواسطة تنظير الحنجرة اللامباشر مع إظهار الفلحة المتورمة الحمامية. يجب إجراء هذا الفحص والمريض في وضعية الجلوس لتقليل خطر حدوث التشنج الحنجري وأكثر من ذلك يجب أن يكون الطبيب مستعداً لإجراء فغر رغامي إسعافي إذا حصل التشنج. يكون للمعالجة هدفين رئيسيين هما: وقاية السبيل التنفسي وتأمين التغطية المناسبة بالصادات. يستطب التثبيب داخل الرغامي أو فغر الرغامي الوقائيان إذا تزايد الضيق التنفسي أثناء المراقبة. تعتبر أدوية الجيل الثاني أو الثالث من السيفالوسبورينات أو الأميسلين. سولباكتام خيارات جيدة للمعالجة لأن العامل الممرض الأكثر احتمالاً هو المستدميات النزلية التي يمكن أن تنتج لابكتاماز. يمكن للستيروئيدات القشرية أن تخفف الوذمة الالتهابية إلا أن دورها في هذا المرض ما يزال غير مثبت بعد. يجب على المرضى الذين يعانون من صعوبة في التنفس إجراء تثبيب رغامي أو فغر رغامي بهدف وقاية الطرق التنفسية لديهم. يمكن مراقبة المرضى الذين لا يحملون شكاوى تنفسية باستمرار في شروط عناية مركزة وأن يخضعوا للتثبيب عند حدوث أول علامة لصعوبة في التنفس. يكون الأطفال الصغار المعاصرين مباشرة لمرضى مصابين بمرض غازي ناجم عن المستدميات النزلية على خطورة خاصة لحدوث خمج خطر. يجب أن يتلقى الأطفال الأصغر من 4 سنوات والذين يكونون على تماس وثيق مع المريض المشار إليه وكل أفراد العائلة في المنزل الذين يعيشون مع أطفال أصغر من 4 سنوات، معالجة وقائية بالريفامبين (20 مغ/كغ فمواً وحتى 600 مغ مرتين يومياً لأربع جرعات).

### أخماج فراغ النسيج الرخو

خراج اللوزة Quinsy. وهو خراج أو فلفمون (التهاب النسيج الضام) أحادي الجانب حول اللوزة وهو اختلاط غير اعتيادي لالتهاب اللوزة.

وجود كتلة بلمومية خلفية ويتأكد ذلك بالصور الشعاعية الجانبية للعنق.

**خناق لودويغ.** هو التهاب نسيج خلوي/فلغمون يصيب قاع الفم ويكون عادة ثانوياً لخمج سني المنشأ. يكون اللسان مدفوعاً للأعلى ويوجد غالباً قساوة صلبة في الفراغ تحت الفك السفلي والعنق. يمكن أن تحدث أيضاً وذمة حنجرة وتعرض تنفسي للخطر وتحتاج إلى وقاية الطريق الهوائي. يعتبر البنسلين الخيار الأول في المعالجة، وتكون حماية الطرق التنفسية حاسمة في هذه الحالة ويجب تأمين التبيب داخل الرغامى إذا وجد أي دليل على التعرض التنفسي.

### الأسباب خارج التنفسية لألم الحلق

يجب التفكير بوجود عدد من الأسباب خارج التنفسية لقرحة الحلق. يمكن أن يكون المريض المسن الذي يشكو من ألم في الحلق عند صعود الدرج أو عند القلق مصاباً بخناق صدر مع انتشار غير نموذجي. كما أن المريض المصاب بارتفاع ضغط والذي يبدأ ببدا مفاجئة لألم ممزق في الحلق قد يكون مصاباً بأم دم أبهرية مسلخة. يكون البلع عند هؤلاء المرضى غير متأثر. يمكن أن يتظاهر المرضى المصابين بالتهاب درق تحت الحاد لدوكيرفان بحمى وألم في العنق ينتشر إلى الأذنين. تكون الغدة الدرقية لدى المصابين بالتهاب درق ممضة عادة وسرعة التثفل تكون مرتفعة. يمكن أن يشكو المرضى المصابين بعوز مناعي من تألم في الفم والحلق (الجدول 97-1) يمكن أن يظهر الفحص السريري لساناً أحمر (لحمياً) مع حليمات مسطحة معطية مظهراً أملساً.

### التهاب البلعوم المستمر

#### أو غير المستجيب للبنسلين

تكون معظم حالات التهاب البلعوم الفيروسي أو بالمعديات محددة لذاتها، وتزول الأعراض عادة خلال 3-4 أيام. بالإضافة إلى الخمج بفيروس HIV الحاد، وداء وحيدات النوى الخمجي، وخراجات النسيج الرخوة كما ذكر سابقاً، فإن ألم الحلق المستمر يستوجب الاحتمالات التالية.

**خراج أو فلغمون النسيج الرخو.** في حالات نادرة يمتد التهاب اللوزات نحو النسيج الرخو للبلعوم مسببة خمجاً كامناً مهدداً للحياة (راجع المناقشة السابقة).

**السيلان البني البلعومي.** بالرغم من أن معظم حالات السيلان البني البلعومي تكون لا عرضية، إلا أن التهاب البلعوم الخفيف قد يشاهد أحياناً، لا يستجيب هذا الخمج لجرعات البنسلين المعطاة في التهاب البلعوم وعلاوة على ذلك تكون النايستريا البنية مقاومة نسبياً للفينوكسي ميتيل بنسلين (البنسلين V). لا يمكن التعرف على المكورات البنية في وسط الزرع الروتيني ويتطلب العزل عادة زرع مسحة طازجة من الحلق على وسط انتقائي مثل ثايرمارتن Thayer-Martin (راجع الفصل 106).

**ابيضاض الدم اللمفي الحاد.** يمكن أن يكون التهاب اللوزات النتحي المستمر تظاهرة لايبيضاض الدم اللمفي الحاد (ALL). ويشك بالتشخيص بفحص لطاخة الدم المحيطية إلا أن ذلك يتطلب بعض الخبرة لتمييز الأرومات في ALL و اللمفاويات اللانموزجية في داء وحيدات النوى الخمجي.

**حالة قلة الكريات البيض الأخرى.** يمكن أن يكون التهاب الفم أو التهاب البلعوم الشكوى الرئيسية لمريض مصاب بفقر دم لا مصنع أو داء انعدام المحببات. ويجب أخذ قصة دوائية كاملة في المقابلة الأولية للمريض لأن بعض هذه الحالات يمكن أن تكون محدثة بالدواء (مثل البروبيل تيوراسيل والفينوتئين)، ويمكن أن يكون الإيقاف السريع لهذه المعالجة منقذاً للحياة.

على الرغم من أن ألم الحلق يمكن أن يكون شكوى شائعة في المرضى المصابين بأمراض حميدة نسبياً إلا أنها يمكن أن تكون أحياناً الشكوى الرئيسية لمريض مصاب بمرض خطير أو مهدد للحياة. وإن أي علامة أو عرض رئيسي من تلك الموجودة في الجدول 97-2 يجب أن تبه الطبيب نحو إمكانية الإصابة خارج التنفسية.



# أخصاص السيل التفسي السيلي

السعال بسبب الأدوية أو الكحول أو الأمراض العصبية العضلية في خطر هام لتطور ذات رئة نتيجة للاستشاق. تتغلى الخلايا المهدبة المتخصصة في المخاطية العصبية بطبقة من المخاط تحتجز الجزيئات الغريبة وتندفع بضربات متوافتة للأهداب إلى نقطة يمكن فيها للسعال أن يلفظ هذه الجزيئات. يؤهب الخلل في النقل الهديي المخاطي الذي يشاهد لدى الأفراد المصابين بمرض رئوي ساد مزمن إلى أخماج جرثومية. يعد تجريد الظهارة التنفسية بالخمج بفيروس الأنفلونزا واحداً من الآليات التي تؤهب من خلالها الأنفلونزا لذات الرئة الجرثومية. تعمل البالعات الكبيرة السنخية والطاهيات الخلطية التي تضم الأضداد والمتمة ضمن الأسناخ والطرق الهوائية الصغيرة، كدفاعات الثوي ضد الخمج.

يتم اكتساب الخمج بالمتفطرات السلية عادة من خلال استشاق نوى الفطريات الملوثة المنحلة بالهواء. يتأسس الخمج الأولي في البارانشيم الرئوي وفي العقد اللمفية النازحة والذي يؤدي إلى خمج أولي متروق. لكن في معظم الحالات يزول هذا الخمج بعد إحداث إصابة تنفسية خفيفة. تبقى المتعضية حية ومحتجزة ضمن البالعات الكبيرة للثوي ويتم احتواؤها من قبل الدفاعات المتواسطة بالخلايا للثوي. قد لا تحدث إعادة تفعيل للخمج مطلقاً أو قد تحدث بدون أي عوامل مؤهبة واضحة. أو قد يتفعل في أوقات تكون فيها دفاعات الثوي المتواسطة بالخلايا مضعفة. تضم الأمثلة على حالات الضعف هذه المجاعة. الأخماج الفيروسية المرافقة، إعطاء الكورتيكوستيرويدات أو الأدوية السامة للخلايا. والأمراض المترافقة مع الكبت المناعي مثل داء هودجكن والخمج بفيروس عوز المناعة البشري HIV.

## الوبائيات

إن العوامل الممرضة الشائعة المسببة لذات الرئة المشفوية والمكتسبة في المجتمع موجودة في الجدول 98-1. وكقاعدة عامة تعتبر المكورات الرئوية عاملاً ممرضاً هاماً لكل الفئات العمرية، ويصبح الأنفلونزا والسل أكثر تواتراً مع تقدم العمر. ورغم أن المتفطرات تسبب أحياناً ذات رئة لدى المسنين، لكنها عامل ممرض في الشبان بشكل أساسي. تظهر بعض الاضطرابات الجهازية مترافقة مع ذوات الرئة الناجمة عن متعضيات معينة مسببة (الجدول 98-3). وقد تمت مناقشة ذوات الرئة المرافقة لتنشيط نقي العظم والاضطرابات الخبيثة في الفصل 108.

ذات الرئة مسؤولة عن 10% تقريباً من أسباب القبول في مراكز الحمايات الصحية للبالغين في أمريكا الشمالية وهي واحد من الأسباب المؤدية الرئيسية للوفاة خلال السنوات المنتجة من الحياة. يكون هذا المرض المميت عكوساً بسهولة. ولذلك فإن على كل طبيب أن يكون ماهراً في التشخيص والتدبير السريعين لذات الرئة. يمكن لجميع ما يلي: الفيروسات، المتدثرة، الركتسيا، المفطورات. الجراثيم. الأولي. والطفيليات، أن تؤدي إلى أخماج هامة في السيل التنفسي السفلي. يمكن أن تعطي القصة الدقيقة والفحص السريري الجيد أدلة على انسبب المحتمل للخمج. تتراكب الصورة السريرية لذوات الرئة الناجمة عن عوامل ممرضة مختلفة بشكل كبير. ويؤمن الفحص المجهرى للمفرزات التنفسية خطوة سريعة ومهمة في التشخيص التفريقي لذات الرئة.

## الآلية الإمراضية

يمكن للأحياء الدقيقة أن تدخل الرئة وتؤدي إلى خمج بواسطة الانتشار الدموي أو بالانتشار من بؤرة معدية للخمج أو باستشاق جزيئات منحلة بالهواء أو برشف المفرزات الفموية وهي الأكثر شيوعاً. تحدد الجراثيم المستعمرة للبلعوم الفموي في الحالة الأخيرة الفلورا الموجودة في المفرزات المرتشفة وربما طبيعة ذات الرئة الناتجة. يمكن لبعض المتعضيات مثل المكورات العقدية الرئوية أن تستعمر البلعوم الفموي بشكل عابر عند الأشخاص الأصحاء. تؤدي حالة الاستعمار هذه إلى تطور الأضداد الوقائية لتلك السلالة. تكون الجراثيم الأخرى مثل العصيات سلبية الغرام أكثر انتشاراً في السيل التنفسي العلوي للمرضى المضعفين أو المقيمين في المشفى. يمكن أن يؤدي استشاق القلورا الفموية البلعومية الطبيعية إلى ذات رئة منخرة ناجمة عن خليط من الجراثيم اللاهوائية.

بعد حجم التلقيح (عدد الجراثيم المستشفة) عاملاً مهماً في تطور ذات الرئة. أظهرت الدراسات باستخدام النظائر المشعة أن 45% من الرجال الأصحاء يستشقون بعض المحتويات الفموية البلعومية أثناء النوم. وفي معظم الحالات تكون الجراثيم المستشفة عديمة الفوعة نسبياً وتكون الدفاعات الداعمة مثل السعال والتطهير المخاطي الهديي كافية لمنع تطور ذات الرئة. يكون الأشخاص المصابين بأمراض بنوية في البلعوم الفموي أو المرضى المصابين بخلل في منعكسات



لجدول 98-1. العوامل المعرضة المهمة السببية لذات الرئة

| الحمية                   | العوامل الممرضة  |
|--------------------------|--|
| البالغين، الشباب الأصحاء | العقديات الرئوية، المفلطورات الرئوية، الكلاسيكا الرئوية، الفيروسات التنفسية                  |
| المسنين                  | العقديات الرئوية، فيروس الأنفلونزا، المفلطورات السلية  |
| المضعفين                 | العقديات الرئوية، فيروس الأنفلونزا، الفلورا الفموية، المفلطورات السلية، العصيات سلبية الغرام |
| المشفويين                | الفلورا الفموية، العقديات المذهبية، العصيات سلبية الغرام، الفيلقيات                          |

\* راجع الفصل 107 والفصل 108.

الجدول 98-3. التعرضات المرافقة لذات الرئة

| المصدر/الموقع                     | ذات الرئة                       |
|-----------------------------------|---------------------------------|
| المواشي، الماعز، الأغنام          | حمى Q، داء البروسيلات           |
| الأرانب                           | التولاريميا                     |
| الطيور                            | داء الببغاء، داء الموجات        |
| الثقراض                           | فيروس هانتا                     |
| قرد الكلاب                        | داء الأهلشيا                    |
| الولايات المتحدة الجنوبية العربية | داء الفطار الكرواني             |
| وادي نهر الميسبي وأوهايو          | داء الموجات، داء الفطار البرعبي |
| البلاد النامية                    | التدن                           |

\* التعرض لمخلفات الطيور والمضويين

الجدول 98-2. الاضطرابات المعنية المرافقة لذات الرئة

| الاضطراب            | ذات الرئة   |
|---------------------|---|
| النوبات الصرعية     | الاستساق (الاهوائيات محتلفة)  |
| الكحولية            | الاستساق، العقديات الرئوية، العصيات سلبية الغرام                                  |
| المكروي             | العصيات سلبية الغرام، المفلطورات السلية، العقديات الرئوية، المفلطورات الرئوية     |
| داء الخلية المنجلية | العقديات الرئوية، المفلطورات الرئوية  |
| الأمراض الرئوية     | العقديات الرئوية، المستدميات النزلية، الموراكسيلا السيلانية، العصيات سلبية الغرام |
| المزمنة             | الفيلقيات الأليفة للهواء  |
| مُصنوع كلوي مزمن    | العقديات الرئوية، المفلطورات السلية، الفيلقيات الأليفة للهواء                     |

توحي قصة التهاب الأنف أو التهاب البلعوم بذات الرئة بالمتدثرة أو المفلطورات أو الفيروسات. وفي بعض الحالات ترافقت ذات الرئة بالفيلقيات مع حدوث إسهال. يميز السعال المستمر الجاف غير المستمر بعض أحماج المفلطورات، وتكون أعراض الكريب الدعث والألم العضلي) شائعة في الأنفلونزا وقد تشاهد أيضاً في ذات الرئة بالمفلطورات. وتكون العرواءات الحقيقية موحية جداً بذات الرئة الجرثومية (غالباً بالمكورات الرئوية). في حين تشاهد الانصبابات الجنبية القليلة في ذوات الرئة اللانموذجية إلا أن الألم الجنبى الشديد عند مريض مصاب بذات الرئة يوحي بشدة بالخمج الجرثومي. تشاهد التعرقات الليلة مع غياب العرواءات في ذوات الرئة المزمنة وتوحي بالتدن أو إصابة فطرية، يكون لدى معظم المرضى المصابين بذات الرئة سعال وحى وتسرع تنفس وتسرع نبض، يمكن أن تشاهد الحمى بدون ارتفاع مرافق في معدل النبض في داء الفيلقيات وأحماج المفلطورات وذوات الرئة اللاجرثومية الأخرى.

يكون لدى المرضى المصابين بالسل الرئوي غالباً حمى عالية وهي غير مرضية نسبياً بالمقارنة مع المرضى المصابين بذات رئة جرثومية حادة. يمكن أن يكون التنفس سطحياً في حال وجود ذات جنب. يشير تسرع التنفس الزائد والزرقة واستعمال العضلات المساعدة في التنفس إلى إصابة خطيرة. تشير رائحة النفس الكريهة إلى الخمج باللاهوائيات. إذا حدث لدى المريض المصاب بذات رئة تخليط عقلي فإن ذلك يجب أن يثير الشك مباشرة بإصابة سحائية والتي أكثر ما تحدث بشكل أكبر في المصابين بذات الرئة بالمكورات الرئوية. إلا أن التخليط قد يكون التظاهرة السريرية الأكثر وضوحاً لذات الرئة عند المرضى المسنين في غياب التهاب سحائياً مرافق. ومع ذلك يجب تقييم المرضى المصابين بذات رئة والذين يمانون من تخليط بفحص السائل الدماغي الشوكي.

تشير البراهين السريرية للتصلد والأصمية بالقرع وأصوات التنفس العصبية والخرار الخفيفة الزائد والمهممة إلى ذات رئة جرثومية. لكن وفي بداية السير السريري لذات الرئة قد يكون الفحص السريري طبيعياً.

## التشخيص التفريقي

تعتبر مدة الأعراض نقطة مهمة في القصة الإراضية للتشخيص التفريقي لذات الرئة. تكون ذات الرئة الناجمة عن المكورات الرئوية، أو المفلطورات، أو الفيروسات حادة عادة، تقاس الأعراض بالساعات وحتى أيام قليلة، رغم وجود بؤادر فيروسية أحياناً أطول قبل حدوث الخمج الإضافي الجرثومي. وبالعكس فإن أعراض ذات الرئة التي تستمر لمدة 10 أيام أو أكثر نادراً ما تكون ناجمة عن عوامل ممرضة جرثومية شائعة، ويجب أن تثير الشك بذات الرئة المنطورية أو الفطرية أو باللاهوائيات (يمكن لللاهوائيات أن تسبب أحماجاً هامة أو مرتفعة) أو بوجود خلل تشريحي مثل كتلة داخل قصبية.

تزود قصة التعرض المهني والسفر بأدلة على الآلية الإراضية لبعض ذوات الرئة الأقل شيوعاً (راجع الجدول 98-2). على الرغم من أن ذوات الرئة هذه غير شائعة، إلا أنه يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار في الشروط المناسبة لأنها إذا عولجت بشكل غير ملائم فقد يكون بعضها قاتلاً.

يكون تعداد الكريات البيضاء عند المرضى المصابين بخمج بالمكورات الرئوية متراوحاً بين 20.000-30.000/ميكروليتر أو أكثر. كما يكون المرضى المصابين بذات رئة لاجرثومية لأن يكون لديهم عدد أقل في البيليروبين المصلي (المرتبط) في العديد من الأخماج الجرثومية ولكنها تكون شائعة بشكل خاص في المرضى المصابين بذات رئة بالمكورات الرئوية.

## التشخيص

عندما يأتي المريض ببدء مفاجئ للعرواءات يتبعها سعال والم صدري جنبي، حمى، وقشع أصفر أو صدئي، وزلة تنفسية. وتظهر الفحوص السريرية تسرع تنفس وعلامات قليلة للالتهاب السنخي (مثل الأصوات التنفسية الخشنة في قاعدة الرئة بجانب واحد) عندها يجب البدء بالمعالجة المناسبة بغض النظر عن الموجودات الشعاعية. يمكن أن تتأخر الشذوذات الشعاعية لعدة ساعات بعد البدء السريري لذات الرئة.

يمكن أن تكون المعالجة التجريبية لذات الرئة المكتسبة في المجتمع بدون فحص مخبري للقشع ناجحة في معالجة العديد من المرضى، إلا أن هذه الممارسة تشجع الاستعمال غير المحكم للصادات واسعة الطيف مع زيادة مراقبة في المقاومة للصادات. ويمكن لهذه المقاربة أيضاً أن تؤدي إلى أخطاء في التشخيص وقد تعرض المرضى غير المستجيبين لخطر زيادة المضادة والوفاة.

يكون فحص المفرزات التنفسية أساسياً للتشخيص الدقيق والمعالجة الصحيحة لذات الرئة. عندما توحى القصة والفحص السريري بذات الرئة يجب أخذ عينة قشع وتلونها بملون غرام وفحصها مباشرة. يمكن توثيق كفاية العينة بواسطة (1) غياب الخلايا الظهارية. (2) وجود الكريات البيض عديدات النوى (10-15 في كل ساحة بالتكبير الشديد). يؤكد وجود البالعات الكبيرة السنخية والخلايا الظهارية القصية المنشأ التنفسي السفلي للعينة، لا تحمل العينة التي تحوي العديد (>5 في كل ساحة بالتكبير القوي) من الخلايا الظهارية السطحية أي قيمة سواء للزرع أو للتلوين بفراغ لأنها تكون ملوثة بمفرزات السبيل التنفسي العلوي.

في بعض الحالات، لا يستطيع المريض أن يعطي عينة قشع كافية رغم المحاولات الشديدة للتقشع باستخدام محلول منحل في الهواء من 3% من ملح مفرط التوتر. كلما اشتد المرض لدى المريض كلما كان العامل المرض أكثر احتمالاً لأن يكون مقاوماً للبنسلين، وبالتالي ازدادت أهمية الحصول على عينة قشع كافية من أجل الفحص والزرع. يمكن تحقيق هذا من خلال الرشف الأنفي الرغامي والذي يتم إجراؤه بوضع المريض بحالة اضطجاع مع فرط بسط العنق وتمريض قنطرة بلاستيكية مرنة نظيفة سهلة الانزلاق من الأنف إلى البلعوم الخلفي. أثناء الشهيق يتم إمرار الأنبوب برفق خلف الفلكة (لسان المزمار) إلى الرغامي ويطبق الشفط ويتم جمع المفرزات في محبس لوغين lugentrap يؤدي السعال الشديد المحرض بهذه الإجراءات إلى عينة قشع ممتازة إضافية (ملاحظة: لا يمكن زرع القشع المبصق والقشع المستخرج بواسطة الرشف الأنفي الرغامي بالشروط اللاهوائية بسبب التلوث الكلي بالفلورا الفموية). يجب فحص العينة الملونة بفراغ

## نماذج الصور الشعاعية

يشاهد الافتراق السريري الشعاعي غالباً لدى المرضى المصابين بذات رئة بالمفطورات الرئوية أو الفيروسات. توحى الصور الشعاعية للصدر لمرضى مصاب بخمج المفطورات بوجود حمج أكثر خطورة مما يظهر على المريض أو المصح السريري. ويكون العكس صحيحاً في المرضى المصابين بخمج المتكيس الرئوي الكاريني حيث قد يظهرون مريضين جداً على الرغم من الصور الشعاعية الطبيعية أو شبه الطبيعية للصدر. وهذا قد يكون صحيحاً أيضاً في بؤاكر ذات الرئة الجرثومية الحادة عندما يسبق الألم الصدري الجنبى والسعال والقشع القيحي والخرارخ الشيفية الموجودات الشعاعية المميزة بعدة ساعات. لا يمكن أبداً لصورة الصدر السلبية أن تفي إمكانية حدوث ذات رئة جرثومية حادة عندما تشير الأعراض والعلامات في المريض إلى هذا التشخيص. يوحى التصلد الفصي بذات رئة جرثومية، ولكن المرضى المصابين بأمراض رئوية مزمنة غالباً ما تنيب لديهم التظاهرات السريرية أو الدليل الشعاعي للتصلد خلال سير ذات الرئة الجرثومية. توحى الارتشاحات الخلالية بإصابة غير جرثومية ولكنها قد تشاهد باكراً في ذات الرئة بالمنقوديات. توحى ضخامة العقد النصفية بوجود ورم رئوي مرافق ولكنها قد تشاهد أيضاً في التدرن البدئي أو ذات الرئة الفيروسية أو الفطرية. يجب أن توحى الانصبابات الجنبية الكبيرة بوجود ذات رئة بالمقدييات أو التدرن. تشاهد الفتوق الرئوية في المرضى بعد الرض الضفطي الناجم عن المنفسة لكنها قد تحدث بشكل متكرر أثناء تطور ذات الرئة بالمنقوديات وخصوصاً بين الأطفال وأيضاً في المرضى المصابين بذات رئة بالمتكيس الرئوي الكاريني. يشير وجود التكهف في ذات الرئة على أنها منخرة وهذه الموجودة تنفي عملياً الفيروسات والمفطورات وتجعل من الخمج بالرئويات بعيد الاحتمال (الجدول 98-3) تكون الصورة الشعاعية الجانبية مفيدة بشكل خاص في إظهار الارتشاحات والتي قد تختفي خلف القلب في الصور الأمامية الخلفية.

## الموجودات المخبرية الأخرى

يكون تعداد الخلايا الدموية البيضاء في المرضى المصابين بذات الرئة الجرثومية مرتفعاً (ولكن ليس بشكل ثابت).

الجدول 98-4. ذات الرئة النخية

|                         |
|-------------------------|
| التهالمة                |
| تدرن                    |
| منقوديات                |
| عميات سنية لغرام        |
| الخلاصات                |
| الغلول                  |
| المتكيس الرئوي الكاريني |
| السلوية                 |
| الكورات العقدية الرئوية |
| الفيقيات                |
| فيروسات                 |
| غير معروفة              |
| الخطوات                 |

الجدول 98-5. تلوين غرام للقص يظهر خلايا التهابية بدون أي متعضيات

| الاحتمالات   | الشرط السريرية   | تأكيد التشخيص   | المعالجة   |
|--|--|---|--|
| معاناة سابقة بالصدادات ذات رئة فيروسية                 | أنفلونزا شهور الشتاء. قد تكون خفيفة مهددة للحياة                   | تحاليل مصلية، زرع الفيروس. كشف المستعد  | ريماشدين لفيروس الأنفلونزا A، ريساغايوس لفيروس RSV أو zanamivir أو oseltamivir للأنفلونزا A أو B |
| خمج بالمتعضيات الرئوية الخمج بالفيليكيات الأليفة للرئة | سعال جاف غير منتج أمراض رئوية مزمنة مكتبة منمياً، سيطرة في التصنيف | واضات باردة، تحاليل مصلية DLH للقص. خزعة القرشاة النقصية، أو السائل الحسي الزرع، التحاليل المصلية | اويترومايسين أو تراسكلين الريماميسين، أو الفلوروكيلولون  |
| خمج المدثرة اثبيمالية                                  | التمرض للطيور (مثل البيفاء، الديك الرومي)                          | التحاليل المصلية  | التراسكلين   |
| خمج المدثرة الرئوية حمى Q                              | سعال جاف. التهاب جيوب التمرض للمواشي، حمى إفريقية                  | تحاليل مصلية كشف المستعد التحاليل لمصلحة  | التراسكلين أو الأيترومايسين التراسكلين أو الأيترومايسين  |

A+B = المقايضة المناعية اليوم ضالفة المباشرة.

النكاف، المبيضات، أو الفطور الشعروية) في كل حالات ذات الرئة من منشأ غير مؤكد. إذا كان اختبار السلين سلبياً مع استمرار كون داء السل تشخيصاً محتملاً فيجب إعادة الاختبار بعد أسبوعين. يمكن أن يكون اختبار السلين سلبياً في المرضى شديدي المرض على الرغم من وجود داء السل الرئوي الفعال و/أو المنتشر.

## المتعضيات الممرضة الخاصة

### العوامل الفيروسية

يكون الخمج الفيروسي محصوراً عادة بالسبيل التنفسي العلوي وتحدث ذات الرئة عند نسبة قليلة فقط من البالغين المخموجين. تكون الفيروسات لدى الأطفال السبب الأكثر شيوعاً لذات الرئة ويكون الفيروس التنفسي الخلوي RSV المتعضية الأكثر تواتراً. أما لدى البالغين فتكون الفيروسات مسؤولة عن حوالي أقل من 10٪ من ذوات الرئة. ويكون فيروس الأنفلونزا هو المتعضية الأكثر شيوعاً. المرضى الذين في حالة خطورة زائدة لذات الرئة بفيروس الأنفلونزا هم المسنون، المرضى المصابون بداء مزمن في القلب، الرئة، أو الكلية، والنساء في الثلث الأخير من الحمل. يمكن أن يسبب الفيروس المضخم للخلايا ذات رئة شديدة في المرضى المضعفين مناعياً وخاصة متلقي عضو مزروع. عندما يحدث الحماق في البالغين فإن حوالي 10-20٪ منهم يصابون بذات رئة كثيراً ما تترك تكلسات منقطة منتشرة على صورة الصدر الشعاعية، ونادراً ما تختلط الحصبة بذات الرئة. وقد سجلت حالات من ذات الرئة. متلازمة الضيق التنفسي عند الكهول ARDS ناجمة عن فيروس هانتا بين الأفراد المقيمين في الولايات المتحدة الجنوبية الغربية بشكل كبير بين البالغين الشباب الأصحاء سابقاً الذين تعرضوا لمخلفات القوارض. يبدو أن التركيز الدموي

باستخدام عدسة غاطسة في الزيت، ويشير وجود متعضيات مسيطرة وخاصة إذا وجدت ضمن خلايا الدم البيضاء، إلى أن هذه المتعضيات هي العامل الممرض المحتمل.

في حالات استنشاق الفلورا الفموية، يشاهد مزيج من العقديات والعصيات سلبية الغرام والمتعضيات سلبية الغرام الفموية. في بعض الحالات قد تتواجد خلايا التهابية بدون متعضيات بتلوين غرام. توجي هذه الموجودة بعدد من الاحتمالات والعديد منها ذوات رئة لاجرثومية (الجدول 98-5). لقد نوقشت أهمية الحصول على عينة قشع جيدة بهدف الفحص والزرع في المرضى المصابين بذات رئة مكتسبة في المجتمع. تكون عينة القشع الأولية الجيدة ذات قيمة كبيرة لدى المرضى الذين لا يظهرون استجابة سريرية للمعالجة كما هو متوقع (راجع المناقشة التالية) ولأن هؤلاء المرضى لا يمكن تحديدهم بسهولة لدى أول مقابلة لذلك يوصى دائماً بإجراء عينة أولية جيدة.

يجب إجراء تلوين مقاوم للحمض أو إجراء تلوين أورامين - رودامين الومضاني للقشع ما لم يكن تشخيص ذات الرئة الجرثومية الحادة واضحاً، بحثاً عن المتفطرات المناعية للفيليكيات رغم قلة فائدتها على القشع المبصوق. يوضع تشخيص ذات الرئة المنخرة بظهور ألياف الإيلاسبتين (المرنين) في محضرات هيدروكسيد البوتاسيوم للقشع (الجدول 98-4). من المهم معرفة أن هذا الاختبار قد يكون إيجابياً في غياب الدليل الشعاعي على التكيف. يجب إجراء زروعات الدم التي قد تكون إيجابية في 20-30٪ من المرضى المصابين بذات رئة جرثومية.

يجب تفسير نتائج زرع القشع بحذر لأن العوامل الممرضة المشتبهة لذات الرئة قد تقتل في النمو ولا تكون معزولات القشع هي العوامل الممرضة المسؤولة عن الخمج. إن التحري الدقيق لعينات القشع الملونة بغرام يزيد من دقة نتائج الزرع. يجب تطبيق اختبار السلين الجلدي بالإضافة إلى اثنين على الأقل من الاختبارات الجلدية المشاهدة (مثل

### العنقوديات المذهبة

تعد أخماج العنقوديات المذهبة مسؤولة عن 2-5% من ذوات الرئة المكتسبة في المجتمع، وعن 1/4 من ذوات الرئة المكتسبة في المشافي، وعن حوالي 26% من ذوات الرئة المكتسبة بعد الأخماج الفيروسية. يشاهد الاستعمار المستمر للأنف في 15-30% من البالغين، و90% من البالغين يبدون استعماراً متقطعاً. تكون الصورة السريرية مشابهة لتلك التي في ذات الرئة بالرئويات ولكن تضم التظاهرات المفارقة الإصابة بالتخثر البرانشيمي وتشكل الخراجات في حوالي 25% من المرضى وتقيحات الجنب في 10%. يجب الشك بالمصدر الدموي للخمج مثل التهاب الوريد الخثري الإنتاني والتهاب الشغاف الخمجي أو خمج الأجهزة داخل الوعائية، في حالات ذات الرئة بالعنقوديات وخاصة إذا أظهرت صورة الصدر الشعاعية ارتشاحات متعددة أو عقدية ممتدة أو على شكل الاسفين. نادراً ما يكون القشع موجوداً بشكل باكر في ذات الرئة بالعنقوديات دموية المنشأ. يكون زرع الدم إيجابياً عادة، كما تحدث آفات جلدية مرافقة في 20-40%. عندما يوجد القشع يظهر تلوين غرام عناقيد شبيهة بالغلب من مكورات إيجابية الغرام. يتم كشف العنقوديات المذهبة بسهولة كبيرة في عينات الزرع المختلطة ولذلك فإن غيابها في العينات القحيحة ينفي كونها سبباً لذات الرئة. تتطلب المعالجة أدوية مقاومة للبنسلين مثل Nafcillin أو vancomycin. في الأخماج المكتسبة في المشفى أو المجتمع ومع وجود مرض مستوطن بالعنقوديات المذهبة المقاومة للميتسلين، يجب إعطاء الفانكوميسين حتى تظهر التحاليل الزرع والتحسن أن المتعضية حساسة للبنسلينات نصف التركيبية.

### العقديات المقيحة

تعد العقديات المقيحة الآن سبباً غير شائع لذات الرئة، وربما تكون مسؤولة عن أقل من 1% من جميع الحالات. يكون معدل الحمل في البلعوم (حوالي 3% من البالغين) أقل منه في المكورات إيجابية الغرام الأخرى. تكون الصورة السريرية مشابهة لتلك المشاهدة في المكورات العقدية الرئوية والعنقوديات المذهبة باستثناء أن تقيح الجنب والذي يكون كتلياً غالباً، يوجد في 30 إلى 40% من الحالات، والمرضى ذو تقدم سريع بحيث يمكن قياسه بالساعات. يظهر تلوين غرام مكورات إيجابية الغرام بشكل أزواج أو سلاسل. يبقى البنسلين G بمقدار 1 مليون وحدة كل 4 ساعات فعلاً في معظم الحالات، ولكن بسبب ازدياد المقاومة للبنسلين، يفضل بعض الخبراء السيفوتاكسيم بمقدار 1 غرام كل 6 ساعات أو السيفترياكسون بمقدار 1 غ كل 12 ساعة. وينصح بعض الخبراء بالمشاركة مع الكليندامايسين. يستطع التقشير المبكر في حالات وجود تقيح جنب.

### المستدميات النزلية

المستدميات النزلية هي عصورات سلبية الغرام توجد غالباً في السبيل التنفسي العلوي، وخاصة عند المصابين بأمراض رئوية انسدادية مزمنة. يكون عزلها من القشع متوقفاً لدى هؤلاء المرضى. يعتمد تأكيد دورها في الآلية الإمرضية لذات الرئة على عزل المتعضية من الدم، السائل الجنبى، أو النسيج الرئوي. ورغم ذلك لا يمكن تأكيد العديد من ذوات الرئة الناجمة عن هذه المتعضية باستخدام هذه المعايير

الناتج عن الزيادة المعممة في النفوذية الوعائية هو الخلل الفيزيولوجي المرضى، الأكثر أهمية في الإصابة. تكون المعالجة داعمة. وبالرغم من استعمال الريبافيرين Ribavirin في معالجة هذا الخمج إلا أن قيمته ما زالت غير مثبتة.

تحدث ذوات الرئة الفيروسية الأخرى والتي يشكل فيها الأنفلونزا النمط الأساسي عند الكهول بشكل نموذجي في الجائحات المجتمعية، وتتطور عادة بعد 1-2 يوم من بدء الأعراض الشبيهة بالزلة. تضم التظاهرات الرئيسية سعال جاف، زلة تنفسية، انزعاج معمم، وفحص سريري غير نوعي ونموذج خلالي في صورة الصدر الشعاعية. يؤهب التخثر في الخلايا الظهارية التنفسية المحدث بالأنفلونزا إلى الاستعمار الجرثومي وهذا يمكن أن يؤدي إلى زيادة رئة جرثومية مركبة أكثر ما تتجم عن المكورات العقدية الرئوية أو العنقوديات المذهبة. يمكن وضع تشخيص افتراضي على أساس التظاهرات السريرية والحالة الوبائية. يظهر تلوين غرام للقشع خلايا التهابية وجراثيم نادرة. ويؤكد كشف المستضدات الفيروسية في القشع التشخيص بسرعة. كما يمكن وضع التشخيص أيضاً من خلال عزل الفيروس أو من خلال الفحوص المصلية ولكن لا يمكن إجراء ذلك في وقت ينبغي فيه اتخاذ قرارات للتدبير.

في عام 2003، سبب الانتشار الوبائي للفيروس الجديد المحدد coronavirus مرضيات حقيقية، وخاصة في آسيا الشرقية. ومن المتوقع وجود انتشارات فصلية لهذه المتلازمة التنفسية الحادة. وحتى هذا التاريخ لا يوجد معالجة مضادة للفيروسات فعالة متاحة.

## العوامل الجرثومية

### العقديات الرئوية

ما تزال الرئويات السبب الجرثومي الأكثر شيوعاً لذات الرئة في المجتمع. تستوطن المتعضية في البلعوم الفموي عند أكثر من 25% من الأفراد الأصحاء. يشاهد ازدياد في التأهب لذات الرئة بالرئويات في الأشخاص المصابين بداء الخلية المنجلية، استئصال الطحال السابق، الداء الرئوي المزمن، الأورام الدموية، الكحولية، خمج HIV والقصور الكلوي. تضم الصورة السريرية الحمى، العرواءات، القشعريرة، السعال والكرب التنفسي، علامات التصلد الرئوي، التخليط والحلا الشفوي. تظهر صورة الصدر الشعاعية في اليوم الثاني أو الثالث للإصابة كتكتفاً فصيماً مع تهوي القصبات بشكل نموذجي، ولكن قد يشاهد شكل بقعي قصبي رئوي أيضاً. نادراً ما يحدث الخراج أو التكهف. يحدث انصباب الجنب العقيم في 25% من الحالات يحدث تقيح الجنب في 1%. تشاهد كثرة كريات بيض من 15.000-30.000 خلية/ميكروليتر مع كثرة عدلات بشكل نموذجي. ولكن قد تشاهد قلة كريات بيض في الأخماج الصاعقة عند الكحوليين والأشخاص المصابين بفيروس HIV. يكون ظهور المكورات الثائية إيجابية الغرام في تلوين غرام للقشع مفيداً في التشخيص السريع لذات الرئة بالرئويات. تشاهد زرع الدم الإيجابية في 20-25% من المرضى. يبقى البنسلين G الأساس في المعالجة في معظم مناطق العالم. في المناطق التي تزداد فيها المكورات الرئوية المقاومة للبنسلين يعطى السيفالوسبورينات أو الفانكوميسين بناء على نماذج الحساسية للصادات في تلك المناطق.

أسابيع من مدة الأعراض وتعمل الشفاء الشعاعي ولكنها لا تقضي على المتعضية في السبيل التنفسي.

### المتدثرة الرئوية

حوالي 5 إلى 15٪ من حالات ذات الرئة المكتسبة في المجتمع تنجم عن الكلاميديا الرئوية (والتي كانت تدعى سابقاً بعامل T.WAR). ينتشر الخمج افتراضياً عبر الطريق التنفسي من شخص لآخر، ويكون بدء المرض عادة تحت حاد. ويتظاهر غالباً بالتهاب بلعوم، التهاب جيوب، التهاب قصبات وذات رئة. يشبه المظهر الشعاعي لذات الرئة الناجمة عن الكلاميديا الرئوية المظهر الموجود في خمج المفطورات. تكون الإصابة خفيفة نسبياً ويغلب أن تكون متطاولة. يكون تشخيص الخمج صعباً ويتطلب زرع المتعضية في خطوط خلوية خاصة أو اختبار المصول في المرحلة الحادة ومرحلة النقاهة لكشف عيارات الأضداد على الرغم من أن المتعضية تكون حساسة للايترومايسين والتتراسكلينات، إلا أن المعالجة قد لا تحمل إلا تأثيراً قليلاً على مسير المرض.

### أنواع الفيلقيات

تعد أنواع الفيلقيات عصيات سلبية الغرام صعبة والتي كانت مسؤولة عن الأخماج التنفسية لفترة طويلة قبل الجائحة المعروفة للإصابة بالفيلقيات في عام 1976 والتي أدت إلى التعرف على هذا الوجود المرضي الواضح وتحديد العصية المسؤولة (إن نسبة الوفيات العالية لهذه الجائحة والتي ما تزال حتى الآن أعراضها غير مفسرة لدى المشاركين في مؤتمر الجيش الأمريكي أدت إلى تحطيم سمعة واحدة من أرقى الفنادق في فيلادلفيا). تنتشر هذه المتعضيات بشكل واسع في الماء ولقد كانت الجائحات مرتبطة بوجودها في أبراج المياه والمكيفات الهوائية والمكثفات والمياه الصالحة للشرب وحتى في حمامات المشايخ. يمكن أن يحدث الخمج عشوائياً أو بشكل جائحات، على الرغم من إمكانية إصابة الأفراد الأصحاء إلا أن الخطر الزائد يكون لدى المرضى المصابين بأمراض مزمنة في القلب أو الرئتين أو الكلى أو الخباثات وضعف المناعة الخلوية. يبدأ المرض تدريجياً عادة بعد فترة حضانة تمتد من 2-10 أيام، بسعال جاف، كرب تنفسي، حمى، عرواءات، دعث، ضعف، صداع، تخطيط واضطرابات هضمية. تظهر صورة الصدر الشعاعية ظلالاً سنخية يمكن أن تأخذ انتشاراً فصيماً أو بقعياً مع أو بدون الانصباب الجنبى. يمكن الشك بالتشخيص سريرياً بتشارك ذات الرئة المتروية بسرعة والسعال الجاف والإصابة متعددة الأعضاء. يظهر تلوين غرام للقشع عدلات بدون وجود متعضيات. يمكن وضع التشخيص بأربعة طرق:

1. اختبار الضد المتألق اللامباشر في المصل الإيجابي في 75٪ من المرضى، لكنه يحتاج إلى 8 أسابيع لحدوث الانقلاب المصلي.
2. اختبار الضد المتألق المباشر في المفرزات التنفسية وهو يحتاج لتقنيات وتكون نوعيته 95٪. تكون حساسية هذه الطريقة منخفضة عند استخدام القشع المبصق ولكنها أكبر في العينات المأخوذة عبر تنظير القصبات أو الرشف عبر الرغامى.

الصارمة، كما أن ظهور العصورات سلبية الغرام لدى مريض مصاب ذات رئة بواسطة تلوين غرام للقشع يجب بدء المعالجة بالأمبيسلين E مع مثبطات  $\beta$  لاكتاماز أو الجيل الثاني أو الثالث من السيفالوسبورينات.

### العصيات سلبية الغرام

لقد ظهرت العصيات سلبية الغرام على أنها عوامل ممرضة ذات أهمية كبيرة مع دخول الصادات الفعالة وزيادة عدد وحدات العناية المشددة. تشاهد هذه العوامل عادة في المرضى المصابين بأمراض موهنة مثل الكحولية المزمنة، الداء الليفي الكيسي، قلة العدلات، الداء السكري، الخباثات والأمراض المزمنة في الرئة، القلب أو الكلية. توجد هذه العصيات في جميع نواحي المشفى ملوثة المعدات والأدوات وتعتبر السبب الرئيسي لذات الرئة المشفوية.

ترافق بعض المتعضيات مع حالات معينة، فعلى سبيل المثال تكون ذات الرئة بالكليسيلا شائعة بشكل خاص لدى الكحوليين المزمنين، وتترافق ذات الرئة بالايشرشيا الكولونية مع تجرثمات الدم الناشئة من السبيل الهضمي أو البولي، وتخرج أنواع الزوائف الرئتين عادة عند المصابين بالداء الليفي الكيسي. يتناسب التشخيص السببي الدقيق مع التكرار الذي تستمر به هذه المتعضيات الطرق الهوائية العلوية في الأشخاص المؤهين. تشمل المعالجة في مثل هذه الحالات عادة استعمال البنسلين المقاومة للبنسليناز أو السيفالوسبورين مع الفلوروكينولون أو الأمينوغلوكوزيد.

### الأسباب الأخرى لذات الرئة الحادة

#### المفطورات الرئوية

إن هذه المتعضيات لا تشكل السبب الأشيع لذات الرئة عند البالغين الشباب فقط ولكنها تسبب أيضاً طيفاً واسعاً من التظاهرات خارج الرئوية التي قد تكون الموجودات الوحيدة. يصاب أقل من 10٪ من المرضى المخموجين بأعراض خمج السبيل التنفسي السفلي. تشابه الموجودات التنفسية تلك الموجودة في ذات الرئة الفيروسية. يعد السعال الجاف غير المنتج مميزاً. تضم التظاهرات خارج الرئوية الألم العضلي والألم المفصلي والآفات الجلدية (طفح، حمامى عقدة أو متعددة الأشكال، متلازمة ستيفن جونسون) والاختلاطات العصبية (التهاب السحايا، التهاب الدماغ، التهاب الحبل الشوكي المعترض، التهاب الأعصاب القحفية أو المحيطية). قد يكون حدوث الاضطرابات العصبية متعددة البؤر الحادة مفيدة في تمييز ذات الرئة بالمفطورات عن تلك الناجمة عن المتدثرة أو الفيلقيات. تتراجع الاضطرابات العصبية بشكل تام ومميز عندما تتلاشى الإصابة الحادة.

في بعض المرضى، يمكن مشاهدة الراصات الباردة باختبار بسيط هو مراقبة تجمع خلايا الدم الحمراء على جدران الأنبوب الزجاجي الذي يحوي دماً ممنوع التخثر وذلك بوضعه في الثلج لمدة 10 دقائق على الأقل، ويمكن أن تكون هذه الراصات إيجابية أحياناً في الأخماج الرئوية الأخرى. يمكن لاختبار الضد المثبط للمتنمة أن يوحي بالتشخيص. تنقص المعالجة بالتتراسكلين أو الاريترومايسين لمدة 2-3

إصابة الفصوص السفلية. يمثل التدرن غالباً إعادة تفعيل متأخر، تبدأ الأعراض بشكل مخادع مع تقرحات ليلية أو عرواءات وتعب، تلاحظ الحمى في أقل من 50٪ من المرضى، والنفث الدموي في أقل من 25٪ من المرضى.

يمكن أن يكون الفحص السريري غير مميزاً أو قد يظهر أصمية وخراخر في الساحات الرئوية العليا، مع أصوات تنفسية خرفية أحياناً. يمكن أن تظهر صورة الصدر الشعاعية إصابة متكهفة مع ارتشاحات في القسم الخلفي للفصوص العليا أو القسم القمي من الفصوص السفلي.

يعكس التدرن خارج الرئوي أيضاً إعادة تفعيل بؤرة كامنة ويعد مسؤولاً عن 15٪ من الحالات تقريباً. لقد نوقش التدرن الدخني في الفصل 94، و التدرن السحائي في الفصل 95. وتدرن العظام والمفاصل في الفصل 103.

نلاحظ ازدياد التظاهرات اللانموزجية للسبل بشكل أكبر بسبب ازدياد نسبة الأشخاص المسنين في المجتمع وازدياد انتشار خمج HIV. يكون المسنون ومرضى السكري أكثر احتمالاً لحدوث سل في الفص السفلي لديهم. تكون إصابة الفص السفلي شائعة في المرضى المصنوعين بفيروس HIV ويكون التدرن خارج الرئوي شائعاً تقريباً مثل الإصابة الرئوية، وتميل اختبارات السلين الجلدية لأن تكون سلبية. ويجب أن يكون مشعر الشك مرتفعاً في هذه الحالات.

يجب الحصول على عينتين أو 3 عينات من القشع بهدف الزرع قبل بدء المعالجة بالأدوية المضادة للسبل ويستطبع التنظير القصبي والفسالة القصبية فقط إذا كانت لطاخات القشع سلبية بالنسبة للعصيات المقاومة للحمض. ومن المهم الحصول على تقييم أولي لوظيفة الكبد لدى الأشخاص الذين يتلقون أدوية سامة كبدية كامنة (ايزونيازيد، ريفامبين، بيرازيناميد)، الرؤية اللونية، الساحات البصرية والقوة البصرية عند استعمال الايتامبتول، وتخطيط السمع لدى المرضى الذين سيستخدمون الستريتوميسين.

المبدأ الأساسي هي المعالجة الكيماوية للتدرن هو تجنب المقاومة من خلال المعالجة بدوائين على الأقل تكون المتعضية حساسة لهما. يجب أن يعالج التدرن الرئوي بالإيزونيازيد اليومي (5 ملغ/كغ وحتى 300 مغ) والريفامبين (10 ملغ/كغ حتى 600 مغ) والايثامبتول (15-25 ملغ/كغ حتى 2.5 غ) والبيرازيناميد (15-30 مغ/كغ لمدة 4 أشهر أخرى. تقترح المعالجة لفترة أطول (6 أشهر أخرى) في المرضى المصابين بفيروس HIV، حيث تكون استجابتهم للمعالجة بطيئة. تكون المعالجة الإضافية أو البديلة ضرورية إذا وجد سبب للاعتقاد بأن المريض مخموج بمعزولات مقاومة على أدوية متعددة حتى تتم معرفة الحساسيات الدوائية. وهنا يمكن حيك المشاركة الدوائية بحيث تضم دوائين على الأقل تكون المتعضية حساسة لهما. وواحد من هذين أثناء المعالجة واجبة لزيادة المطاوعة وتقليل التأثيرات الجانبية. تستطع المعالجة المراقبة بشكل مباشر باستخدام مشاركات علاجية كل أسبوعين أو ثلاثة في الأشخاص المصابين بفيروس HIV أو الأشخاص غير الملتزمين بالمعالجة.

يعد تتبع حالات التماس هاماً لأن الخمج الحديث أو الحالات الإضافية للتدرن تكون ممكنة الحدوث في بعض حالات التماس في المنزل. تناقش المعالجة الوقائية بالإيزونيازيد لاحقاً.

3. يمكن تحري مستضد الفيلقيات في البول في 70٪ من الحالات ولكن لأنماط محددة فقط.

4. يمكن زرع المتعضية على وسط خلاصة خميرة الفحم النباتي ولكنها تحتاج إلى 10 أيام لكي تنمو.

تعد الماكروليدات أو التتراسكليتات أو الفلوروكينولونات فعالة في العلاج. تؤدي المعالجة السريعة إلى خفض نسبة الوفيات بمعدل 4-5 أضعاف. يستجيب المرضى على العلاج عادة خلال 12 إلى 48 ساعة وليس من الطبيعي أن تستمر الحمى، كثرة الكريات البيض، والتخليط لأكثر من 4 أيام من المعالجة. يمكن إضافة الريفامبين في الحالات الشديدة كمشاركة علاجية.

## ذات الرئة المكتسبة في المجتمع غير محددة السبب

توجد أمثلة حيث، وبسبب صعوبة الحصول على عينات قشع كافية أو نقص التسهيلات المخبرية يجب فيها إعطاء المعالجة التجريبية لذات الرئة المكتسبة في المجتمع. في مثل هذه الحالات تكون المعالجة بالسيوفوروكسيم والماكروليدات أو الكينولون معقولة.

## التدرن

يحدث تقريباً 25.000 حالة جديدة من التدرن في الولايات المتحدة كل عام، مع نسبة حدوث في العالم تبلغ 7-10 مليون. تزداد حالياً أرقام الإصابات العالية بشكل مثير لأن التدرن يعد الاختلاط الرئيسي المعدي في المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب. يحدث في أمريكا الشمالية عدد مرتفع نسبياً في الحالات بين الأجانب والأقليات العرقية والجنسية والفقراء. تنتقل المتفطرة الدرنية بواسطة الطريق التنفسي من مريض مخموج بالتدرن الرئوي المتكهن إلى شوي قابل للإصابة ولم يصب مسبقاً بهذه المتعضية. يتظاهر الخمج الأولي عادة بتطور إيجابية اختبار السلين الجلدي فقط. يصاب المريض أحياناً بأعراض كافية من حمى وسعال غير منتج كي يزور الطبيب وتؤخذ صورة صدر شعاعية. تلاحظ الارتشاحات الفصية أو البقع في الجزء الأمامي من الفصوص العليا أو في الفصوص الوسطى أو السفلية. وتكون غالباً مترافقة مع اعتلال عقد لمفية سرية. يعد ذات الجنب المترافق مع انصباب تظاهر أقل شيوعاً لداء التدرن البدئي. يكون الخمج البدئي عادة محدداً لنفسه، لكن يؤدي الانتشار الدموي إلى انزراع المتعضيات في أعضاء متعددة فتتكون بؤر كافية وتصبح أعشاشاً لإعادة التفعيل المتأخر. علاوة على ذلك، فإن 5-15٪ من الأفراد المخموجين يطورون المرض. تشمل العوامل المرافقة للتطور باتجاه المرض السريري كلاً من العمر (المراحل الأشد تعرضاً للإصابة بالتدرن هي الطفولة الباكرة والطفولة الأكبر والمراهقة والمسنين). الأمراض الباطنة التي تضعف الاستجابة المناعية الخلوية (راجع الفصل 108)، الداء السكري، استئصال المعدة، داء السيليكوز، والغرناوية، والفترة منذ الخمج البدئي يكون حيث يتطور المرض أكثر احتمالاً في السنوات الأولى القليلة التالية للخمج.

يعرف التطور الباكر للخمج إلى المرض بالتدرن البدئي المترقي ويمكن أن يتظاهر على شكل تدرن دخني وأحياناً مع التهاب سحاي أو على شكل إصابة رئوية في الأقسام العلوية والخلفية للفصوص العليا أو

## المعالجة والنتيجة

## ذات الرئة الجرثومية

يجب إعطاء الصادات بدون تأخير حالما يتم تحديد المتعضية المسببة بتلوين غرام. إذا تم تحديد العامل الممرض مسبقاً فإن خيارات المعالجة بالصادات تكون واضحة وصريحة (الجدول 98-6). يمكن معالجة المرضى المصابين بذات الرئة بالمفطورات أو بالفيروسات عادة على أساس إسماعي. كما يمكن معالجة المريض الشاب العرضي غير المصاب بأمراض باطنة في المنزل بشرط أن تتم رعاية المريض من قبل أصدقائه أو عائلته بشكل موثوق مع توفر إمكانية الوصول بسرعة إلى الطبيب أو المشفى. وإلا فيجب إدخال المرضى المصابين بذات رئة جرثومية إلى المشفى.

يجب تأمين أوكسجين إضافي إذا كان لدى المريض تسرع تنفس أو نقص أكسجة. ويجب مراقبة المرضى الذين يكونون في خطر تطور قصور تنفسي في شروط عناية مشددة. كما يجب أن يجرى للمرضى الغير قادرين على السعال المجدي لطرد المفرزات التنفسية. تربية ونزح متكررين بالإضافة إلى الانتباه الشديد لمص المفرزات القموية.

الجدول 98-6. العادات الأولية لمعالجة ذات الرئة

| العامل الممرض                       | المعالجة  |
|-------------------------------------|---|
| العقديات الرئوية                    | الستريتايسون 2 غ عبر الوريد   |
| المفطورات الرئوية                   | الأزيترومايسين 500 مع عبر الوريد 4 مرات باليوم  |
| الكلاصيديا الرئوية                  | الأزيترومايسين 500 مع عبر الوريد 4 مرات باليوم  |
| المستديبات القلبية                  | الأميسيلين/سلباكتام 500 مع كل 8 ساعات عبر الوريد  |
| المفطويات المنحنية                  | النافلين 3 غ عبر الوريد كل 6 ساعات أو الفلوروكيتولون (مثل ليفوفلوكساسين 500 مع/يوم) أو الدوكسيكين 100 مع مرتين يومياً   |
| اللاهريشيا الكافية                  | الدوكسيكين 100 مع مرتين يومياً  |
| الظفر الضموية الخفاضة (اللاهريشيات) | الأميسيلين/سلباكتام 500 مع كل 8 ساعات أو الكليدامايسين 600 مع عبر الوريد كل 5 ساعات   |
| العصيات سلبية الغرام                | الفلوروكيتولون (مثل السيبروفلوكساسين 500 مع/يوم) أو الأمينوغلوكوزيدات (مثل الحنتاميسين 7 مع/كغ عبر الوريد كل 24 ساعة) إضافة إلى السيفاليسوربات الجيل الثالث (مثل السيفتازديم 6 غ/يوم) |
| الليستيريا                          | الإيزونيازيد 300 مع/يوم إضافة إلى الريماميسين 600 مع/يوم، اليتامبول 15-25 مع/كغ/اليوم، وبيرازنياميد 500 مع/يوم  |

\*التيوفلوكساسين 400 مع كل 24 ساعة عند المرضى المتقدمين للعلاج والفاينكوميسين 1 غ عبر الوريد كل 12 ساعة للممرولات المقاومة للسلين  
يمكن تعديل الخصائص عند توفر معلومات التحسس  
17 = داخل الوريد، 16 = فمياً

يجب وضع المرضى المشكوك بإصابتهم بالتدرن الرئوي في غرف عزل ذات ضغط سلبي مع تبديل هواء متكرر ومصابيح قاتلة للجراثيم لمنع الانتقال المشفوي للخمج.

يجب أن يبدأ المرضى الذين يعالجون لذات الرئة بالثرقيات بالتحسن خلال 48 ساعة بعد إعطاء الصادات. في حين قد يبقى المصابين بذات الرئة ناجمة عن العصيات سلبية الغرام والمفطويات والمتكيس الرئوي الكاريني واللاهوائيات القموية مريضين لفترة أطول بعد بدء المعالجة. يجب التفكير بعدة احتمالات لدى المرضى الذين يفشلون في التحسن أو الذين تسوء حالتهم أثناء المعالجة.

## الانسداد داخل القصبات

يمكن أن يفشل الفحص السريري في إيضاح أصوات التكثف ويمكن للصور الشعاعية أن تظهر دليلاً على الانخماص القصبي. إلا أن تنظير القصبات يساعد في وضع التشخيص.

## تقيح الجنب غير المفجر

لا تستطيع الصور الشعاعية أن تميز دوماً بين السائل والكثافة، لكن التصوير الطبقي المحوري والأمواج فوق الصوتية يساعدان في تحديد السائل والتزويد بالاتجاه الصحيح لتفجير.

## التهاب التامور القيحي

يجب الشك بالتهاب التامور القيحي في المرضى شديدي المرض المصابين بذات رئة في بعض الفص المجاور للتامور. يكون ألم الصدر، النبض العجائبي. والدليل التخطيطي الكهربائي مساعدة عند وجودها، إلا أن ذلك لا يحدث في جميع الحالات. وبالمثل يكون توسع الأوردة الرئوية والاحتكاكات التامورية موجودة في حالات قليلة فقط. يظهر تخطيط القلب الكهربائي أو التصوير بالأمواج فوق الصوتية للصدر سائلاً في التامور. إذا تم الشك بالتهاب التامور القيحي يمكن أن يكون بزل التامور الإسعافي منقذاً للحياة (راجع الفصل 11).

## التشخيص أو المعالجة الحاطنة

في الحالات التي تكون الاستجابة السريرية فيها ضعيفة يجب مراجعة عينات القشع الملونة المأخوذة لدى قبول المريض في المشفى وخلال إقامته في المشفى من قبل طبيب خبير في تشخيص ومعالجة ذات الرئة. يمكن أن تكون الصمة الرئوية مع الاحتشاء والتي تعد مرضاً قابلاً للعلاج. مميتة إذا أخطئ تشخيصها مع ذات الرئة. يعد الخطأ في تفسير المحضرات الملونة بغرام للقشع سواء في الفشل في تمييز عامل ممرض مهم أو في القرار العلاجي المعتمد على فحص عينة غير ملائمة. مأزقاً يجب تجنبه في الممارسة السريرية. يجب التفكير بتنظير القصبات بهدف الحصول على عينات أجود للتشخيص واستبعاد الانسداد الكامن داخل القصبات.

## المريض المصاب بانصباب قيحي وحمى

تكون مقارنة مثل هؤلاء المرضى واضحة تماماً حيث يجب فحص السائل. إذا شوهدت جراثيم غير العقديات الرئوية بتلوين غرام للسائل الجنبى أو بالنمو على الزرع فيجب عندها وضع أنبوب مفجر

الجدول 98-7. الوقاية من ذات الرئة: المرشحون للقاحات الأنفلونزا والرئويات

| العامل                                      | لقاح الرئويات<br>(يمكن إعادته بعد 5-7 سنوات) | لقاح الأنفلونزا<br>(سنوي) |
|---|--|---------------------------|
| المرضى <65 سنة                              | نعم  | نعم                       |
| أمراض قلبية أو رئوية مزمنة                  | نعم  | نعم                       |
| داء الخلية المنجلية                         | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| المرضى اللاطعاليين                          | نعم  | لا                        |
| داء هودجكن                                  | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| التقيؤ المتعدد                              | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| التشمع                                      | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| الكحولية المزمنة                            | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| القصور الكلوي المزمن                        | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| سيلان الـ CSF                               | نعم  | لا                        |
| المقيمين في مراكز العناية المزمنة           | يؤخذ بالاعتبار                               | نعم                       |
| الداء السكري                                | نعم  | نعم                       |
| خمج عوز المناعة البشري المكتسب              | نعم  | يؤخذ بالاعتبار            |
| الأطفال الذين يتلقون معالجة مديدة           | لا   | نعم                       |
| بالأسبرين                                   |  |                           |
| النساء الحوامل في الثلث الثاني أو الثالث في | لا   | نعم                       |
| مصل الأنفلونزا                              |  |                           |
| عمال الرعاية الصحية                         | لا   | نعم                       |

بلقاح الأنفلونزا للعديد من هؤلاء المرضى بإنقاص عدد هجمات الأنفلونزا كذلك فإن التلقيح ينقص المراضة والإقامة الناتجة عن ذات الرئة الجرثومية الثانوية (الجدول 98-7).

يكون المرضى غير المصابين بسل فعال ولكن لديهم ارتكاس جلدي لمشتقات البروتين المنقاة (PPD) في خطر حدوث إعادة تفعيل للخمج. يمكن الوقاية من تطور داء سل فعال في معظم الحالات عن طريق المعالجة لمدة 6-12 شهراً بالإيزونيازيد 300 ملغ/يوم. يظهر الجدول 98-8 استطببات المعالجة الوقائية.

#### الجدول 98-8. استطببات المعالجة الوقائية بالإيزونيازيد

انتقال الاختبار الجلدي للسليين موثق حديثاً خلال السنتين الماضيتين تماس الشخص الذي لديه اختبار سلين إيجابي مع سل فعال. تماس الشخص الذي لديه اختبار سلين سلبي مع سل فعال. الأشخاص إيجابي اختبار سلين المصابون بالإيدز.

المرضى المصابين بفيروس HIV والمعالين مناعياً في خطر الإصابة بداء السل

اختبار سلين إيجابي لفترة غير معروفة لدى مرضى أصغر من 35 سنة المرضى الذين لديهم دليل شعاعي على سل غير فعال والذين لم يتلقوا أبداً معالجة كافية بالأدوية المضادة للسلي

يجب التفكير بالمعالجة الوقائية بالإيزونيازيد في المرضى الذين لديهم تفاعل سلين إيجابي مع استئصال معدة، أو داء سكري أو زرع أعضاء أو داء السيليكوز أو الإطشاء المديد (> شهر واحد) للكورتيكوستيروئيدات أو الأدوية الكابتة للمناعة

يجب إعادة الاختبارات الجلدية عند هؤلاء الأفراد بعد 3 أشهر من بدء إعطاء الإيزونيازيد. إذا كان الاختبار المكرر سلبياً يمكن إيقاف الإيزونيازيد. HIV = فيروس عوز المناعة المكتسب. TB = التدرن

للصدر، يمكن معالجة الانصباب الجنبي المصاحب بالرئويات غالباً بالرشف البسيط بالإبرة بالإضافة إلى الصادات. لدى المرضى المصابين بذات رئة، حيث لا تظهر السوائل متعضيات بتلويين غرام لكنها قيحية بشكل واضح أو يكون PH الخاص بها أقل من 7 و/أو تركيز السكر أقل من 40 ملغ/دل، يمكن وضع أنبوب مفجر للصدر كحل مرض. يمكن أن يستفيد المرضى المصابون بتقيح جنب مختلط بذات رئة جرثومية شديدة وكذلك الناجمة عن العقديات الزمرة 8. من التنظيف الباكر للفراغ الجنبي جراحياً (التقشير).

تكون ذات الجنب الناجمة عن المتفطرة الدرنية حادة غالباً. في معظم الحالات تكون ذات الرئة غائبة أو مكتشفة حديثاً. يحوي السائل الجنبي خلايا التهابية. كريات بيض عديدة النوى أو كريات بيض وحيدة النوى أو كلاهما. تكون الخلايا المتوسطة (الميزوتليانية) متفرقة عادة (>0.5% من تعداد الخلايا العام). تكون مستويات السكر في السائل الجنبي منخفضة غالباً لكنها قد تكون طبيعية. نادراً ما تشاهد المتفطرات في تلوينات سائل الجنب. ويكون لدى ثلث المرضى المصابين تفاعل سلين جلدي سلبي. الأسباب الأخرى للانصباب الجنبي في مثل هذه الحالات قد تكون الاحتشاء الرئوي (أقل من نصف المرضى يحدث لديهم نتحة نزفية). والخباثات (معظمهم بدون حمى) وأدواء النسيج الضام مثل الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الرثياني. إذا لم يتم التأكد من سبب الانصباب عندها نحتاج إلى خزعة جنب.

## الوقاية

يمكن الوقاية من ذات الرئة بالمكورات الرئوية بواسطة تمنيع المرضى ذوي الخطورة العالية بلقاح عديد سكاريد المكورات الرئوية متعدد التكافؤ. إن اللقاح متعدد التكافؤ الحالي فعال بنسبة 60-80% لدى لأشخاص ذوي الاستجابة المناعية السوية. كما ينصح بالتلقيح السنوي



## أخصاج القلب والأوعية الدموية

### التهاب الشغاف الخمجي

أوح التهاب الشغاف الخمجي (IE) من داء خفي مع القليل من مظاهر الجهازية والذي يستجيب بسهولة للمعالجة بالصادات. إلى داء إنتاني دموي صاعق مع تخريب خبيث لصمامات القلب وصمات جهازية مهددة للحياة. تتعلق المظاهر المتنوعة لالتهاب الشغاف بشكل كبير بالمتعضيات الممرضة المختلفة. تعتبر العقديات / الخضرة النمط الأساسي للجراثيم التي تنشأ من الفلورا الفموية وتخرج الصمامات القلبية المريضة سابقاً يمكن أن تحدث أعراضاً قليلة على الرغم من التخرب الصمامي المتزايد. وبشكل معاكس تفزو / العقديات / المذهبة الصمامات السليمة سابقاً وتحطمه بسرعة. على العموم فهو قاتل في العصر قبل وجود الصادات. يبقى التهاب الشغاف مهدداً للحياة، ولكنه اضطراب قابل بشكل قوي للشفاء.

### الوبانيات

ازداد العمر الوسطي للمرضى المصابين بالتهاب شغاف في عصر لصادات إلى العمر الوسطي الحالي وهو 54 سنة. ممكن أن يميز هذا التغير إلى نقص انتشار أمراض القلب الرئوية، وزيادة انتشار أمراض القلب التكتسية الباطنة، وازدياد عمل الإجراءات والممارسات التي تؤهب المرضى الكبار لحدوث تجرثم دم (القشاطر البولية التاسلية، القشاطر الوريدية، ومجازات التحال الدموي). تعد داء القلب الرئوية حالياً عاملاً مؤهباً في أقل من 25% من المرضى المصابين بالتهاب الشغاف الخمجي، يوجد لدى حوالي 15% من المرضى أمراض قلبية ولادية (ماعدات انسداد الصمام التاجي). وتختلف القابلية بحدوث التهاب شغاف خمجي بحسب الآفة الخلقية، فمثلاً بعد خمج الصمام ثنائي الشرف الأبهري مسؤولاً عن خمس حالات التهاب الشغاف الخمجي التي تحدث لدى الأشخاص الأكبر من 60 سنة. في حين أن العيب الحاجزي الأذيني الثانوي نادراً ما يُصاب بالخمج. يترافق انسداد الصمام التاجي مع أكثر من ثلث حالات التهاب الشغاف على الصمام التاجي. يملك مدمنوا المخدرات الوريدية قابلية مميزة للإصابة بالتهاب خمجي في شغاف الصمام مثلث الشرف في حين يكون خمج الصمام الأبهري أو التاجي أقل شيوعاً. بينما يملك مرضى الصمامات البديلة خطر الإصابة بالتهاب شغاف خمجي على مدى الحياة بنسبة 5-10%.

### الآلية الإمرضية

يحدث التهاب الشغاف عند دخول الجراثيم إلى الجريان الدموي من مصدر فموي أو أي مصدر آخر واستقرارها على الصمامات القلبية التي تحمل مسبقاً خثرات الصفيحات - الليفين كنتيجة لتخريب صمامي سابق أو اضطراب الجريان الدموي. يكون حدوث تجرثم الدم

مرتفعاً جداً بعد قلع الأسنان (18 إلى 85%) أو الجراحة القلبية (32-88%) لكنها تكون كبيرة أيضاً بعد النشاطات اليومية مثل تفريش الأسنان (0 إلى 26%) ومضغ السكاكر (17-51%). إن قابلية بعض المتعضيات للالتصاق بخثرات الصفيحات - الليفين من خلال إنتاج الديكستران خارج الخلوي الذي تنتجه بعض ذراري العقديات، تعزز حدوث التهاب شغاف خمجي بعد تجرثم الدم الناجم عن هذه المتعضيات. يتحدد توضع الخمج جزئياً حسب إنتاج الجريان المضطرب مع احتمال أكبر لحدوث الخمج في الجانب الأيسر أكثر منه في الجانب الأيمن باستثناء ما يحدث لدى مدمني المخدرات. تشاهد تبتات عادة على سطح الصمام باتجاه الحجرة الأقل ضغطاً (يعني السطح الأذيني للصمام التاجي) وهو ملجأ نسبي لتوضع الجراثيم بعيداً عن جزئي من الجريان الدموي السريع. تتطور أحياناً " آفات التيار" في بؤر يضرب فيها التيار المندفَع (القالس) جدار القلب أو الحبال الوترية تتكاثر الجراثيم بحرية عندما يبدأ الخمج ضمن الصدوع الموجودة في التبتات المتنامية حيث تكون محمية في هذا المكان عديم التوعية نسبياً من العوامل المثلية القاتلة للجراثيم والكريات البيض.

يمكن أن يسبب الخمج تمزقاً في النسيج الصمامي نفسه أو في بناء الحبلية مؤدياً إلى قلس صمامي حاد أو تدريجي مع قصور قلب احتقاني تال. يمكن أن تصبح بعض التبتات الجرثومية (مثل العقديات / المذهبة، أنواع / المستدميات) أو الفطرية ذات الفوعة، ضخمة لدرجة كافية لسد فتحة الصمام أو بوليد صمة كبيرة. قد تحدث أم دم جيب فالسالفا وقد تتمزق إلى داخل الفراغ التاموري. يمكن أن يتأثر الجهاز الناقل بخراج حلقة الصمام أو خراج عضلة القلب. يمكن أن يغزو الخمج الحجاب بين البطينين مؤدياً إلى خراجات داخل العضلة القلبية أو تمزق حجابي يمكن أن يخرب أيضاً الجهاز الناقل للقلب. يمكن أن تحدث الصمامات الإنتانية الجهازية في التهاب الشغاف في الجانب الأيسر، ويمكن أن تحدث الصمامات الإنتانية الرئوية في التهاب الشغاف في الجانب الأيمن.

### التظاهرات السريرية

تصبح بعض حالات التهاب الشغاف الناتجة عن العقديات الفموية واضحة سريرياً خلال أسبوعين من بدء الحوادث مثل قلع الأسنان. إلا أن التشخيص يتأخر عادة 4-5 أسابيع إضافة أو أكثر بسبب نقص الأعراض. وإذا كانت المتعضية المسؤولة بطيئة النمو وتؤدي لحدوث متلازمات خفية قد تكون الأعراض متطاولة كثيراً (6 أشهر أو أكثر) قبل تأكيد التشخيص. ترتبط أعراض وعلامات التهاب الشغاف الخمجي مع الخمج الجهازية، الصمات (الدقيقة أو الإنتانية)، البؤر الخمجية

تحدث التظاهرات العصبية في ثلث المرضى المصابين بالتهاب شغاف خمجي. تعد صمة الجملة العصبية المركزية واحدة من المضاعفات الأكثر خطورة لالتهاب الشغاف الخمجي، لأنها تؤدي غالباً إلى عجز عصبي معقد وغير عكوس. يجب أخذ التهاب الشغاف الخمجي بعين الاعتبار دوماً في التشخيص التفريقي للسكتة في البالغين الشباب كذلك في جميع المرضى المصابين بأفة صمامية. ويمكن نسيان هذا التشخيص بسهولة عندما تكون العلامات والأعراض العصبية هي التظاهرات الرئيسية في التهاب الشغاف الخمجي كما يحدث في 10% من الحالات تقريباً. قد يشكو المرضى المصابين بالتهاب شغاف خمجي من صداع أو تحدث لديهم نوبات صرعية. لا يكون التفسير الفيزيولوجي المرضي لهذه الأعراض واضحاً دوماً. إضافة لذلك قد تحدث السكتة بسبب الانسداد الوعائي بالصمات المخوجة أو اعتلال الدماغ السمي الذي يحاكي النفاس والتهاب الدماغ والسحايا. لا يكون التهاب السحايا المقيم أو التهاب الدماغ والسحايا المقيم المشاهدين في المرضى المصابين بالتهاب الشغاف الخمجي سهل التمييز عن الأسباب الفيروسية أو الأسباب الأخرى لمتلازمات مشابهة.

تعتمد نتائج الصمات على مكان الانفراز والعامل الممرض الجرثومي. يمكن أن تكون المتلازمات السريرية الناجمة عن صمات الجملة العصبية المركزية أكثر وضوحاً. تسبب المتعضيات مثل *العقديات* /*الخضرة* بدئياً متلازمة ناجمة بالكامل عن الانسداد الوعائي، إلا أن التخريب الحاصل في الوعاء الدموي يمكن أن يؤدي إلى تشكيل أم دم فطرية يمكن أن تزف أو تتفجر في وقت آخر. يمكن أن يحدث انصراف أمهات الدم بعد المعالجة بالصادات، غير أنه في العديد من المرضى يكون اللقط الجراحي ضرورياً للوقاية من النزف المتكرر. يجب التفكير بأمهات الدم المفردة في المناطق التي يمكن الوصول إليها لإجراء لقط جراحي مباشر. وبالعكس تؤدي *العنقوديات* /*المزمنة* إلى خمج متطور يمتد من مكان الصمة ويكون خراج الدماغ والتهاب السحايا القيحي عواقب شائعة.

يمكن أن تكون الكلية مكاناً لتشكيل الخراج أو الاحتشاءات المتعددة أو التهاب الكبيبات والكلية بالمعقدات المناعية. عندما يتطور سوء الوظيفة الكلوية خلال المعالجة بالصادات فإن السمية الدوائية تصبح اعتباراً جدياً إضافياً.

### الموجودات المخبرية

تحدث الاضطرابات المخبرية اللانوعية في التهاب الشغاف الخمجي وتعكس العملية الخمجية المزمنة وهي تتضمن فقر الدم، قلة

الانتقالية، قصور القلب الاحتقاني، الآفات المرافقة للمقعد المناعي. تكون أكثر الشكاوى شيوعاً لدى مريض مصاب بالتهاب الشغاف الخمجي هي الحمى، القشعريرة، الضعف، التعرق الليلي، الزلة التنفسية، انعدام الشهية، وفقد الوزن. تتطور الأعراض الهيكلية العضلية في النصف المرضى تقريباً ويمكن أن تسيطر على الصورة السريرية. تتواجد الحمى في 90% من المرضى. وتكون الحمى غالباً تقريباً في المرضى المسنين أو المرضى المضعفين أو في حالة قصور القلب الاحتقاني الباطن أو سوء الوظيفة الكلوية أو الكبدية أو المعالجة السابقة بالصادات. تكون النفخات القلبية شائعة (85%) ويوجد التغير في النفخة (5% - 10%) والنفخات القلبية الجديدة عند ملاحظتها. بتشخيص التهاب الشغاف الخمجي، يحدث قصور القلب الاحتقاني في التهاب الشغاف الذي يصيب الصمام الأبهري أو التاجي في ثلثي المرضى تقريباً ويمكن أن يحدث بشكل سريع جداً في حالة انبثاق الصمام أو تمزق الحبال الوترية. تحدث واحدة على الأقل من التظاهرات المحيطة لالتهاب الشغاف في نصف المرضى (الجدول 99-1). تكون ضخامة الطحال (25%-60%) التبقير (10%-15%) أكثر احتمالاً عندما تكون الأعراض أطول.

تختلف المتلازمة السريرية لالتهاب الشغاف الخمجي لدى مدمني المخدرات الوريدية. تكون أخماج الصمام مثلث الشرف أكثر شيوعاً ويمكن أن يعود هذا لتدبب الصمام ثلاثي الشرف بسبب المادة الجزيئية المحقونة. يتظاهر المرضى غالباً بحمى وقشعريرة لكنهم يمكن أن يتظاهروا بألم صدر جنبي ناجم عن الصمات الرئوية الانتانية. يمكن أن يشاهد ارتشاحات مستديرة متكهفة في صورة الصدر الشعاعية، تتركز البؤر الخمجية بشكل أولي في الأوعية الدموية ولكن السعال لا يحدث إلا بعد أن تفتتح هذه البؤر إلى الجهاز القسبي. ويكون السعال منتجاً لدم أو القشع القيحي.

يمكن أن تسبب الصمات الجهازية الخطيرة المترافقة مع خمج الصمام الأبهري أو التاجي موجودات مثيرة في الوقت الذي تنقع فيه الطبيعة الجهازية لالتهاب الشغاف الخمجي. يمكن أن تؤدي الصمة في الشريان الطحالي إلى ألم في الربع العلوي الأيسر ينتشر أحياناً إلى الكتف الأيسر إضافة إلى احتكاكات و/أو انضباب جنبي أيسر. تعد الشرايين الكلوية، الإكليلية، والمساريقية أماكن شائعة للصمات الهامة سريرياً.

الجدول 99-1. التظاهرات المحيطة لالتهاب الشغاف الخمجي (IE)

| الموجودة السريرية (معدل الحدوث)  | الآلية الإمراضية     | المتعضيات الأكثر شيوعاً |
|--|----------------------|-------------------------|
| الحبرات (20-40%) (آفات حمراء غير شاحبة في مجموعات على الملتحمة والمخاطية الفموية والحنك والأطراف)                | التهاب أوعية أو صمات | العقديات، العنقوديات    |
| النزف المتشظية (15%) (نزوف خطية حمراء بنية تشير غالباً لالتهاب الشغاف الخمجي عندما توجد في السرير الظفري الداني) | التهاب أوعية أو صمات | العنقوديات، العقديات    |
| عقد أو سلة (10-25%) عقديات مؤلمة 2-3 كم على راحة أصابع اليدين أو القدمين.  | التهاب أوعية         | العقديات                |
| آفات جان واي (>10%) (نوبحات بقعية حمراء أو نزفية غير مؤلمة على الراحتين أو الأخصمين).                            | صمات                 | العنقوديات              |
| بقع روث (>5%) (آفات بيضوية شاحبة في الشبكية معاطة بالنزف)  | التهاب أوعية         | العقديات                |



الجدول 99-4. متلازمات توحى بالجراثيم الموحية المسببة لالتحجب

#### التهاب الخمجي

سير كليل (محت حاء)

العقديات المخفضة

العقديات البقيرية

العقديات البرارية

العصيات سلبية الغراء (الضعبة)

سيرهجوم (حاء)

العقديات المدمية

العقديات الرئوية

العقديات المتقية

المانيدية البنية

مستخدومي الأوعية

العقدويات المدمة

الرواقف الزجاجية

العقديات الحرارية

أنواع المبيجات

أنواع العصيات

العصيات الكبيرة المتكررة

أنواع المستدميات

أنواع العصويات

أنواع المبيجات

#### الجدول 99-5 معالجة التهاب الشغاف\*

|                   |  |
|-------------------|--|
| العقدويات المدمة  | الثلافلين أو السيفارولين أو الفانكوجامين |
|                   | = الحيتاماسين                            |
| العقديات الرئوية  | إيسلين G/ أميسين                         |
| العقديات المخفضة  | إيسلين G/ أميسين + خيتاميسين             |
| العقديات البقيرية |  |
| المكورات المعوية  | إيسلين G/ أميسين + حيتاميسين             |
| متعضيات HACEK     | أميسين + حيتاميسين أو سيفرياكسون         |
| الفتقية           | أموتريسين F + الحراجة                    |
| الرواقف           | ليسلين + مضادة للفوسفات (مليل            |
|                   | ثيكارسلين) + الثوبراميسين                |

\* راجع قسم من أجل التفاصيل. المعالجة التجريبية تكون مدة على سطح التحسب يوماً  
 ٢٤ ساعة. البسلفاميد، HACEK = استدميات الجرثومية المشوية الحرة، غشائية  
 الأيكسيلات الكيميائية

وهو تموت في تراكيز معادلة لهذا التركيز من البنسلين. لقد طرحت العديد من المشاركات الدوائية للصادات بهدف معالجة هذا النمط من التهاب الشغاف الخمجي وقد طهر أن العديد منها فعال كفاية. يكون البنسلين المائي 12 G مليون وحدة /يوم وريدياً لمدة 4 أسابيع في جميع المرضى غالباً وكذلك تكون المعالجة بالبنسلين G والجنتاميسين لمدة أسبوعين في المرضى الأصغر سناً المصابين بداء غير مختلط. يمكن إعطاء بعض الخطط العلاجية بالصادات بناء على أسس خارج مشفوية للمرضى المستقرين وذوي الخطورة القليلة لحدوث المضاعفات.

تكون معالجة التهاب الشغاف بالمكورات المعوية والتهاب الشغاف الناجم عن العقديات المقاومة للبنسلين الأخرى أقل إرضاء وذلك بسبب النكس المتكرر والإماتة العالية. تضم المشاركة الموصى بها للبنسلين

وبذلك فإن الشك بالتهاب الشغاف الخمجي يجب أن يكون مرتفعاً ويجب الحصول على زرع دم ضمن هذه الشروط المتنوعة وخاصة إذا كان استعمال الصادات متوقفاً.

تتشأ المشكلات الرئيسية في التشخيص إذا تم إعطاء الصادات قبل زرع الدم أو إذا كانت زرع الدم سلبية. يجب أن تجرى محاولات زرع المتعضية بطيئة النمو متضمنة تلك المتطلبات الخاصة للتغذية بعد مشورة طبيب مخبر الأحياء الدقيقة. يشمل التشخيص التفريقي للتهاب الشغاف سببي الزرع كلاً من الحمى الرئوية الحادة والصمات الرئوية المتعددة والورم المخاطي الأذيني والتهاب الشغاف الخثري اللاجرومسي. يحدث التهاب الشغاف الخثري اللاجرومسي (والذي يسمى أحياناً التهاب الشغاف الدنفي) في المرضى المصابين بنقص وزن خطير سواء كانت ناجمة عن خباثات أو أي حالة أخرى. أيضاً يمكن أن يطور المرضى المصابون بالذئبة الحمامية الجهازية تبتات صمامية عقيمة تدعى آفات Libman-sacks على السطح السفلي للوريقات الصمامية. يجب أخذ هذا التشخيص بعين الاعتبار ونفيه إن كان ممكناً قبل البدء بالخطة العلاجية الطويلة لالتهاب الشغاف سببي الزرع المقترض. وكما ذكر سابقاً فإن غياب التبتات على الإيكو القلبي عبر المري يجعل تشخيص التهاب الشغاف مستبعداً.

### المعالجة والنتيجة

تتعدد نتيجة التهاب الشغاف من خلال امتداد التخرب الصمامي، حجم وهشاشة التبتات، وجود و مكان توضع الصمات واختيار الصادات، وتأثر هذه العوامل بدورها بطبيعة المتعضية المسببة والتأخر في التشخيص. إن هدف المعالجة بالصادات هو إيقاف التخرب الصمامي الزائد وشفاء الخمج يمكن أن تكون الجراحة ضرورية لتحقيق استقرار الحركية الدموية أو الوقاية من الصمات أو السيطرة على الخمج المقاوم للدواء.

يجب انتقاء الصادات بناء على الحالة السريرية (الجدولين 99-4 و 99-5) وإعطائها حالما يتم الحصول على زرع الدم إذا كان احتمال تشخيص التهاب الشغاف الخمجي قوياً جداً، ويوحى السير المرضى بوجود تخرب صمامي فعال أو صمات جهازية. يمكن تعديل الصادات لاحقاً بناء على معطيات الزرع والتحسس.

### الصادات

لقد تم تأييد العديد من المشاركات المختلفة لمعالجة التهاب الشغاف الخمجي الناجم عن كل متعضية ممرضة. لأن القليل من هذه المشاركات أخضعت لاختبارات المقارنة القانونية فإن اختيار الأدوية والجراحات ومدة الإعطاء يكون تجريبياً نوعاً ما. وبشكل مشابه فإنه على الرغم من استخدام الاختبارات المخبرية المعقدة مثل فعالية المصل القاتلة للجراثيم في مراقبة وتعديل المشاركات الدوائية إلا أنه لم يتم توحيدها أو التحقق من صحتها بالشكل الملائم ورغم ذلك يجب أن تكون كل مشاركة قادرة على قتل الجراثيم الممرضة المسببة بفعالية ويجب أن تعطى لمدة كافية 4-6 أسابيع في التهاب الشغاف بالجانب الأيسر، وذلك بهدف تعقيم الصمامات القلبية المصابة.

تكون معظم ذراري *العقديات المخفضة* و *العقديات اللامعوية* المجموعة D مثل *العقديات البقيرية* حساسة جداً للبنسلين. إن تركيز البنسلين الأقل من 0.1 ميكروغرام/مل تثبط نمو مثل هذه المتعضيات

المناسبة. يعكس عادة الامتداد جانب الصمامي للخمج مع تطور خراج حلقة الصمام أو خراجات العضلة القلبية. ولا يكون الشفاء السريري محتملاً في هذه الظروف. يكون مدمنوا المخدرات الوريدية أكثر احتمالاً لحدوث التهاب شغاف خمجي ناجم عن متعضيات معقدة على المعالجة الدوائية (مثل أنواع *الزوائف*. الفطور). يمكن أن يكون التهاب شغاف الصمام مثلث الشرف المعقد سهل التدبير من خلال تنظيف الصمام أو الاستئصال بدون وضع مباشر لصمام بديل. إلا أن استئصال الصمام يمكن أن يترافق ببدا متأخر لقصور قلب إحتقاني أيمن.

تكون الحمى المديدة غير شائعة عند المرضى الخاضعين لمعالجة التهاب الشغاف ويجب أن يعاملوا تلقائياً على أنهم مصابون بخمج معقد. وفي الواقع يبقى 15٪ من المرضى محمولين لأكثر من أسبوعين ولا تعد الحمى المديدة استجابة مستقلة للجراحة وخاصة إذا كان التهاب الشغاف في الصمام مثلث الشرف مختلطاً بصمات رئوية إنتاجية متعددة مع ذات رئة منخرة. يكون إقلاع الحرارة المتأخر شائعاً أيضاً على الرغم من المعالجة المناسبة بالصادات. في التهاب الشغاف الناجم عن *العنقوديات* / *المذهبة* والجراثيم المعوية.

بعد قصور القلب الاحتقاني المعقد على المعالجة الدوائية الاستطباب الأكثر شيوعاً للجراحة القلبية الباكرة. قد يكون امتداد خلل وظيفية الصمام صعب القياس سريرياً وخاصة عند المرضى المصابين بقلس أبهري حاد، في غياب التوسع البطيني المعاوز يمكن للعلامات السريرية التقليدية المترافقة مع قلس الأبهري مثل ازدياد الضغط النبضي (Wide pulse pressure) أن لا تكون موجودة. يمكن أن يكون إيكو القلب والتظير الومضاني و القططرة القلبية ضرورية لتقييم مدى قلس الأبهري في بعض الحالات. ولكن عندما يتطور قصور القلب الاحتقاني لدى مريض مصاب بالتهاب شغاف انتاني *بالعنقوديات* / *المذهبة* يكون تخرب الصمام الأبهري عادة واسعاً ويتطلب جراحة باكراً. ويكون تأخير الجراحة بهدف إطالة مدة المعالجة بالصادات غير ملائم أبداً إذا كان المريض يملك حركية دموية غير مستقرة أو إن يطابق معايير أخرى للمداخلة الجراحية. نادراً ما يحدث التهاب شغاف الصمام القلبي البديل (PVE) بعد تبديل الصمام بسبب التهاب الشغاف الخمجي كما أن نسبة حدوثه لا تتأثر بمدة المعالجة بالصادات قبل الجراحة.

تعد الصمات الجهازية الكبيرة المتكررة استطباباً آخر للجراحة. إذا بقيت الوظيفة الصمامية محفوظة فإنه يمكن أحياناً إزالة التثبات بدون استبدال الصمام. تعتبر الحزاجات الحجابية، على الرغم من صعوبة تمييزها سريرياً غالباً، وأمهات دم جيب فالسالفا استطبابات مطلقة للجراحة.

### التهاب شغاف الصمام البديل

يضاعف التهاب شغاف الصمام البديل حوالي 3٪ من حالات استبدال صمام القلب. لقد تم تحديد متلازمتين سريريتين مفترقتين. يحدث PVE الباكر خلايا 60 يوماً من الجراحة وينجم غالباً عن *العنقوديات* البشرية أو *العصيات* المعوية سلبية العوام أو *العنقوديات* المذهبة أو شبه الخناقيات. يمكن أن يكون الصمام البديل قد تلوث في وقت الجراحة أو أن الجراثيم انزعت فيه أثناء جرح الدم من أماكن خارج قلبية (قنية وريدية، قنطرة بولية مثانية مديدة، خمج الجروح، ذات الرئة). بالإضافة إلى تشكل التثبات التي قد تكون كبيرة تماماً وتسبب الانسداد وخاصة انسداد الصمام التاجي البديل، يسبب الانتشار

المائي G الوريدي 20 مليون وحدة /يوم بالإضافة إلى *الجنتاميسين* الوريدي 3مغ/كغ/يوم. تترافق هذه الجرعة المنخفضة نسبياً للأمينو غليكوزيدات مع حدوث أقل للسمية الكلوية. يجب تعديل جرعة الأمينوغليكوزيد تبعاً لمستويات المصل المقاسة والفعالية القاتلة للجراثيم في المصل.

على الرغم من عدم إثبات قيمة تحديد الفعالية القاتلة للجراثيم المصلية بعد، إلا أن معظم الخبراء يعتمدون عليها كدليل عام على كفاية المشاركات الدوائية بالصادات في التهاب الشغاف بالمكورات المعوية. تعتبر المشاركة الدوائية كافية لمعالجة التهاب الشغاف الخمجي إذا كانت الفعالية المصلية القاتلة للجراثيم موجودة عند التخفيف 1:8 أو أكثر. بالنظر إلى التكرار العالي للنكس يجب متابعة المعالجة الدوائية لخمج المكورات المعوية حتى 6 أسابيع. كذلك يجب معالجة التهاب الشغاف سلبي الزرع بشكل مشابه.

يجب معالجة التهاب الشغاف *بالعنقوديات* / *المذهبة* بالنافسلين الوريدي 12 غ/يوم. إلا إذا كانت العزولات حساسة للبنسلين، وفي هذه الحالات يعطى البنسلين 2مليون وحدة /يوم كمعالجة مختارة. تتطلب الأخماج بأنواع *العنقوديات* / *المقاومة* للميتسلين استعمال الفانكومايسين. وتعمل إضافة الأمينو غلكوزيدات زوال الجراثيم ولذلك فهي مستطبة. عندما تتم السيطرة على الإنتان يجب إيقاف الأمينوغليكوزيدات. تكون فترة المعالجة بالصادات لالتهاب الشغاف *بالعنقوديات* في الصمام التاجي أو الأبهري، أسابيع على الأقل.

إذا كان المريض مصاباً بالتهاب شغاف خمجي بالعقديات أو *العنقوديات* مع قصة خطيرة للتحسس للبنسلين فإنه يمكن إعطاء الفانكومايسين كبديل للبنسلين. وعند المرضى المعرضين لخطر حدوث مضاعفات يمكن التفكير بإزالة التحسس للبنسلين.

يشكل التهاب الشغاف *بالزوائف* مشكلة خاصة لدى المدمنين على المخدرات الوريدية. يجب البدء بالمعالجة بالتوبراميسين 8 مغ/كغ/يوم وريدياً إضافة إلى أحد البنسلينات واسعة الطيف مثل التيكار سلين 3 غ وريدياً كل 4 ساعات. لقد حسنت الجرعات العالية غير الإعتيادية للأمينو غليكوزيدات نتيجة المعالجة الدوائية لأخمج *الزوائف* في الصمام ثلاثي الشرف مع سمية كلوية قليلة مدهشة. إلا أن أخماج *الزوائف* / *الزنجارية* في الجانب الأيسر تتطلب غالباً الجراحة كي تشفى. ومن الأهمية بشكل خاص قياس مستويات الدواء المصلية وتعديل الجرعات بالشكل الملائم عندما تستخدم الأمينو غليكوزيدات. يمكن أن تكون الكينولونات ذات قيمة في المعالجة المشاركة بالصادات لالتهاب الشغاف *بالزوائف* إلا أن الخبرة بهذه الأدوية قليلة جداً

يكون التهاب الشغاف الفطري معقداً على الصادات ويتطلب الجراحة بهدف المعالجة. يعطى الامفوتريسين B عادة لمثل هؤلاء المرضى ولكنه ليس شافياً.

### الجراحة

تحتاج استطبابات الجراحة الباكرة في التهاب الشغاف الخمجي للتنفيذ والصياغة والمناقشة مع جراح قلبية. يعد الخمج المعقد استطباباً واضحاً للجراحة. وكما هو ملاحظ نجد أن الجراحة مطلوب في التهاب الشغاف الخمجي الناجم عن بعض المتعضيات. استمرار تجرثم الدم لمدة أطول من 7-10 أيام على الرغم من إعطاء الصادات

الجدول 99-7 الإجراءات التي تتطلب وقاية بالصادات ضد التهاب

#### الشفاف الخمجي

العمليات السنية التي تتضمن ثرقاً عاماً من النخ انخوة أو القاسية

قطع الأسنان

العمليات حول الأسنان

زرع عرسة (بدلي)

وضع عرسة تحت ثثة لكن ليس أقواس

حقن التخدير الموضعي بين الأظلة

التطعيم لوقائي للأسنان أو الفرسات عندما يتوقع حدوث الترف

إجراءات السبيل التنفسي

استئصال لوزات / استئصال ناعيات

الإجراءات الجراحية التي تتضمن لمحاظية التنبيه

تطعيم العضلات القاسية

إجراءات السبيل الهضمي

المعالجة التنفسيّة لدواي

توسيع لتصبق لمريضي

تنضير لطرق الصغراوي والسكرواسيه بالطرق الراجع في حالة الانسداد

الصغراوي

جراحة القناة الصغراوية

إجراءات التي تتضمن المحاطية الهضمية

إجراءات السبيل البولي التناسلي

جراحة البروستات

تنظير المثانة

توسيع الاحليل

الحيطي للخمج غالباً حدوث تفتح (تفلق) وتسرب جانب صمامي في مكان الصمام الأبهرى البديل. تستطب مشاركة الفانكوميسين الوريدي 2غ باليوم والتوبراميسين الوريدي 3-5 ملغ/اليوم مع الريفامبين الفموي 600 ملغ/يوم لمعالجة المنقوديات البشرية. يجب معالجة الأخماج الأخرى بمشاركات صادات قاتلة للجراثيم متأزرة بناء على اختبار التحسس في الزجاج. تعد الجراحة إجبارية في حال وجود قصور قلب احتقاني معتدل إلى شديد.

يبقى معدل الوفيات بسبب PVE الباكر مرتفعاً. يكون PVE المتأخرة ناجماً بشكل كبير عن تجرثم الدم بالمعديات المخضرة. مكان فموي حيث تنزرع ضمن السطح الصمامي الذي أعيد تبطينه. يكون المعالجة بالبندسلين المائي وريدياً 12-20 مليون وحدة/يوم بالإضافة إلى التوبراميسين الوريدي 3-5 ملغ/كغ/يوم. مناسبة يكون إنذار الشفاء بالمعالجة بالصادات فقط أحسن في المرضى المخموجين بمعديات حساسة للبندسلين. يعد قصور القلب الاحتقاني المتوسط إلى الشديد الاستطباب الرئيسي للجراحة. ويكون معدل الوفيات في PVE المتأخر 40% تقريباً.

### الوقاية من التهاب الشفاف الخمجي

يكون المرضى المصابون بأفات قلبية صمامية أبهرية أو تاجية أو زرع لهم صمام بديل. معرضين لخطر كبير نسبياً لتطور التهاب شفاف خمجي. يعتبر انسداد الصمام التاجي المترافق مع نفخة انقباضية عامل خطورة آخر. لم يتم التأكد بشكل موثوق من قيمة الوقاية

بالصادات أو المشاركات المثالية في هذه المعالجة. يظهر الجدول 99-6 المرضى المعرضين لخطر حدوث التهاب شفاف ويظهر الجدول 99-7 الإجراءات التي تعطى فيها الوقاية كما يظهر الجدولان 99-8 و 99-9 المشاركات الدوائية المناسبة للصادات الوقائية.

أصبح إعطاء الصادات مقبولاً في الممارسة الطبية للمرضى الذين يخضعون لجراحة قلب مفتوح، والتي تشمل استبدال الصمام. إن إعطاء السيفازولين الوريدي 20غ عند بدء التخدير وتكراره بعد 8 ساعات وبعد 16 ساعة أو الفانكوميسين الوريدي 1.0غ عند البدء و 0.5غ بعد 8 ساعات وبعد 16 ساعة يعتبر معالجة مناسبة.

إن كلاً من الإجراءات التشخيصية القلبية (القططرة) ووضع ناظم الخطى Pacemaker ومجازة الشريان الإكليلي لا تمثل خطراً كافياً لتبرير استعمال الصادات الوقائية لالتهاب الشفاف الخمجي أو التهاب الشفاف على صمام بديل.

الجدول 99-8. المشاركات الوقائية الموصى بها في العمليات السنية.

الفموية. التنفسية أو الريفية لدى المرضى المستعدين

Amoxicillin 2غ قبل الإجراء ساعة

في حالة التحسس للبندسلين: كلينداميسين 600 مع قبل

الإجراء ساعة أو السيفالبيكتين 2غ قبل الإجراء ساعة

الجدول 99-6. الوقاية من التهاب الشفاف الخمجي

الوقاية الموصى بها في بعض الإجراءات الخاصة:

الفئة عامة الخطورة

صفامات القلب البديلة

التهاب شفاف سابق

أمراض قلب ولادية مزمنة معقدة

مجازات وتوية حجازية جراحية

الفئة متوسطة الخطورة

معظم شذوذات القلب الولائية الأخرى

سوء الوظيفة الصمامية المتكسبة (مثل الإصابة بفسه ارتوية)

اعتلال المعدة القلبية الحشاشي

انسداد الصمام التاجي مع قلس أو تضييق التريقات

الوقاية غير الموصى بها:

انسداد الصمام التاجي بدون نمحة أو بدون قلس أو وريقات متودمة على

إيكون القلب

تفحات فيزيولوجية (وظيفية)

فتحة أدبية حاجزية ثانوية معزلة

فتحة أدبية حاجزية نحاج للإصلاح الجرحي فتحة حاجزية بين

البطينين. بقاء القناة الشريانية (بعد 6 شهر)

ناظمت الحصى القلبية وناظمت الرجراج

قصبة حمى زتوية أو ذاء كواراكي بدون حل وظيفية صمامي

جراحة مجازات شرايين اكليلية سابقة.

يمكن أن يحدث خمج الصفائح العصيدية كاختلاط لتجرثم الدم وخصوصاً في المرضى المسنين المصابين بتجرثم دم ناجم عن أنواع *السالمونيلا*. يضاعف التهاب باطن الشريان الرضي مع حدوث أم دم كاذبة الحقن الشرياني للمخدرات المحظورة غالباً ونادراً ما يضاعف القشاطر الشريانية. تتطلب المعالجة غالباً تدابير مشتركة دوائية وجراحية ويجب أن يكون اختبار الصادات مبنياً على نتائج اختبارات التحسس في الزواج.

يكون التهاب الوريد الخثري المقيح غالباً اختلاطاً لاستخدام القنيات البلاستيكية داخل الوريدية. يكون مرضى الحروق وخصوصاً الذين وصفت لهم قنطرة في الأطراف السفلية في خطر زائد. غالباً ما تكون القنيات الوريدية متروكة لمدة خمس أيام أو أكثر بشكل نموذجي ويكون الوريد غالباً متصلاً ومؤلاً ويكون الجلد المحيط حمامياً. يجب استنزاف الوريد لتحديد القيح كما يجب استئصال المناطق المصابة من الوريد إذا كان القيح موجوداً أو إذا استمر تجرثم الدم والحمى رغم المعالجة بالصادات. يجب أن يكون اختبار الصادات بحيث تؤمن تغطية معظم العوامل الممرضة الشائعة وهي أنواع *المنقوديات* (*الفانكوميسين* 2 غ/يوم وريدياً) والجراثيم المعوية (*الجنتاميسين* 5 ملغ/كغ/يوم وريدياً) عندما يكون الخمج في القنية الوريدية مشكوكاً يجب إزالة القنطرة وتفريغ محتوى إنشئين منها على صفائح آغار دموي يشير نمو أكثر من 15 مستعمرة إلى وجود الخمج (راجع الفصل 105 أيضاً).

يمكن الوقاية من التهاب الوريد القيحي. يجب أن تدخل القنيات الوريدية المحيطية ضمن شروط عقيمة وتبدل كل 72 ساعة على الأقل من قبل طاقم مؤهل بشكل جيد.

الجدول 99-9، المشاركات الوقائية في العمليات البولية التناسلية

#### والهضمية (باستثناء المري)

المرضى المعالين الخطورة أميبسلي 2 غ عضلياً أو وريدياً بالإضافة إلى الجنتاميسين 1.4 ملغ/كغ (لا تتجاوز 120 ملغ) وريدياً أو عضلياً خلال 30 دقيقة من بدء العملية. وبعد 6 ساعات أميبسلي 1 غ عضلياً أو وريدياً أو أموكسيسلين 1 غ فموباً  
المرضى المعالين الخطورة التحسين الجيد، الفانكوميسين 1 غ بالوريد خلال 1-3 ساعة بالإضافة للجنتاميسين 1.5 ملغ/كغ (لا تتجاوز 120 ملغ) بالأمصال أو الوريد خلال 10 دقيقة من بدء العملية  
المرضى ذوي الخطورة المتوسطة الأموكسيسلين 1 غ قبل العملية لساعة أو الأميبسلي 1 غ بالعضل أو الوريد خلال 30 دقيقة من بدء العملية  
المرضى متوسطة الخطورة الحساسين الجيد، الفانكوميسين 1 غ بالوريد خلال 1-2 ساعة قبل 30 دقيقة من بدء العمل الجراحي.

يجب تجنب تطبيق الأجهزة التي ترافق مع معدلات عالية للخمج وتجرثم الدم (القنيات الوريدية، القشاطر البولية المثانية المديدة) قدر الإمكان عند المرضى المشفويين ذوي الخطورة العالية لالتهاب شفاف خمجي. كما يجب معالجة الأخماج الوصفية الناشئة مباشرة وبلا هودة.

### التهاب باطن الشريان الجرثومي والتهاب الأوردة القيحي

يتطور التهاب باطن الشريان الجرثومي عادة بواحدة من الآليات الثلاثة (1) يمكن تصالب الشرايين بالخمج وبالأخص التي تملك شذوذات باطنية. كنتيجة لتجرثم الدم العابر، (2) يمكن أن تؤدي الصمات الإنتانية أثناء سير التهاب الشفاف الخمجي إلى أمهات دم فطرية. (3) قد تصاب الأوعية الدموية بالخمج بالامتداد المباشر من البؤر المعدية أو الرضوض.

يكون التظاهرة الإنتانية مميزة لالتهاب باطن الشريان الناتج عن متعضيات مثل *المنقوديات* / *الذهبية*. إضافة إلى أن الإنتان وهو المشكلة الرئيسية في التهاب باطن الشريان يكون نزفياً. يتطور لدى 3-4% من المرضى المصابين بالتهاب شفاف أمهات دم فطرية داخل قحفية. تتوضع أمهات الدم الفطرية في التهاب الشفاف الخمجي بشكل نموذجي في المحيط وفي توزع الشريان المخي المتوسط. يمكن أن تعلن البؤر الاختلاجية أو العلاقات العصبية البؤرية أو التهاب السحايا العقيم عن وجود تمزق فاجع في أمهات دم كهذه. وهكذا فإن هذه الموجودات الأولية تشير إلى الحاجة للتقييم بواسطة تصوير الأوعية كما يجب التفكير في إجراء مداخلات الجراحية العصبية في الآفات التي يمكن الوصول إليها.

#### افاق مسـ تقبلية

• التكرار refinement في تقنيات التصوير من أجل تشخيص وتبوير التهاب الشفاف الخمجي (E) ومضاعفاته.

## أخصاج الجلد والأنسجة الرخوة

تعتبر القوباء خمجاً سطحياً في الجلد ناجماً عن العقنوديات الزمرة A رغم أن العقنوديات المذهبة يمكن أن توجد في هذه الآفات أيضاً. تشاهد القوباء بشكل رئيسي عند الأطفال حيث تبدأ بتطور حويصل على سطح الجلد ثم تصبح هذه الحويصلة بثرية بسرعة وتتفجر تاركة مكانها القشرة الذهبية الجافة المميزة. تكون هذه الآفات الحاككة معدية بشدة وتنتشر عن طريق أيدي الأطفال إلى أماكن أخرى في الجسم أو إلى أطفال آخرين. يظهر تلوين غرام مكورات إيجابية الغرام بشكل سلاسل (عقديات) وأحياناً عناقيد من العقنوديات. لقد ترافقت بعض ذراري العقديات المسببة للقوباء مع التطور التالي لالتهاب الكبد والكلية بعد العقديات. يضم التشخيص التفريقي للقوباء خمج الحلاّ البسيط والحماق. ويمكن أن تصبح هذه الآفات الفيروسية بثرية إلا أن تلوين غرام لمحتويات الحويصلات أو البثرات الفيروسية غير المتمزقة يجب أن يكون خالياً من الجراثيم. يمكن لمحضرات تزانك (راجع الفصل 92) (أو مقايسة المستضدات الفيروسية بالحساسية المثالية) أن تسهم في وضع تشخيص الحلاّ البسيط أو الحماق إذا كان التشخيص التفريقي غير مؤكد. يعتبر البنسلين الخيار الأساسي في معالجة القوباء لأن العقنوديات تمثل خمجاً ثانوياً وسوف تختفي عندما يتم القضاء على العقديات. لا يبدو أن الصادات تؤثر في تطور التهاب الكبد والكلية بعد العقديات لكنها تمنع من انتشار الخمج إلى الآخرين. تشير الآفات الفقاعية الكبيرة وخاصة عند الأطفال إلى قوباء فقاعية ناجمة عن العقنوديات المذهبة يجب معالجة هذه الآفات بالبنسلينات المقاومة للبنسليناز (أو الارتريومايسين للمرضى المتحسسين على البنسلين)، ولا يبدو أن للصادات تأثير على تطور التهاب الكبد والكلية التالي للعقديات. ولكنه سوف يمنع انتشار الخمج إلى الآخرين.

تعرف الاكتيمة النخرية بأنها تظاهرة جلدية لخمج العصيات سلبية الغرام، ويكون ناجماً عن الزوائف الزنجارية لدى المرضى المصابين بقلة العدلات. تكون الآفة الأولية حويصل أو حطاطة مع هالة حمامية. على الرغم من أن هذه الآفة صغيرة عادة (>2سم) إلا أن الآفات البدئية يمكن أن تتجاوز 20سم قطراً. يقترح الحويصل في وقت قصير تاركاً وراءه قرحة نخرية مع حمامى محيطية أو حافة بنفسجية. يمكن أن يظهر تلوين غرام للرشافة عصيات سلبية الغرام وتكون زروع الرشافة إيجابية عادة. تظهر خزعة الآفة خثراً وريدياً مع جراثيم ظاهرة ضمن جدار الأوعية الدموية غالباً وبسبب أن هذه الآفات تعد تظاهرات لتجرثم الدم بالعصيات سلبية الغرام فإن المعالجة يجب أن تعطى مباشرة بالأمينو غليكوزيدات مع السيفالوسبورينات الجيل الثالث ذات الفعالية الجيدة ضد الزوائف الزنجارية مثل (السيقتاز بديم) حتى ظهور نتائج الزرع والتحسس (راجع الفصل 95 أيضاً).

سحب الجلد الطبيعي مقاوماً للخمج بشكل واضح. تبدأ معظم الأخماج لائمه في الجلد بخلل في الظهارة. يكون انزراع العوامل المرضية في لجلد غير الدم أقل شيوعاً.

يمكن لبعض الأخماج السطحية مثل التهاب الجريبات و البثرات أن تالغ موضعياً. أما الأخماج السطحية الأخرى (مثل القوباء والتهاب الهلل) فإنها تحتاج إلى صادات جهازية. تتطلب أخماج النسيج الضام الأعمق مثل التهاب اللقافة والتخر العضلي تنظيراً جراحياً. وكقاعدة عامة يجب معالجة أخماج الوجه واليدين بشكل خاص دون هواده بسبب خطورة الانتشار داخل الضف في الأولى وإمكانية فقد الوظيفة كنتيجة لخمج الفراغ المفلق في الثانية.

### الأخماج السطحية في الجلد

#### الأخماج المحدودة في الجلد

تتضمن آفات هذه الفئة الحويصلات، البثرات، العقيدات و التقرحات (الجدول 100-1).

يعرف التهاب الجريبات بأنه خمج سطحي في الجريبات الشعرية. تكون الآفات عبارة عن مجموعات من حطاطات محمرة أو بثرات غالباً ما تكون حاككة. يظهر الفحص الدقيق باستعمال عدسة يد الشعرة في وسط معظم العقيدات. تكون العقنوديات والخمائر وأحياناً أنواع الزوائف العوامل المرضية المسؤولة. تكون المعالجة الموضعية بالتنظيف والكمامات الحارة كافية عادة. كما أن الاستعمال الموضعي لمضادات الجراثيم أو مضادات الفطور يمكن أن يكون مفيداً أيضاً.

يمكن للآفات الجلدية في داء المبيضات المنتشر المشاهد عند المرضى المصابين بقلة عدلات أن يشابه التهاب الجريبات في هذه الحالة تميز خزعة الجلد بسهولة بين هذين الخمجين، حيث أنه في الداء المنتشر تكون الخمائر موجودة ضمن الأوعية الدموية وليست محيطة بجراب الشعرة فقط.

تعرف الدامل والحمات بأنها خراجات تحت جلدية ناجمة عن العقنوديات المذهبة. الآفات عبارة عن عقديات حمراء مؤلمة يمكن أن تكون محاطة بالتهاب هلل خلوي وأكثر ما تحدث في الوجه والرقبة الخلفية. وغالباً ما تتفجر هذه الدامل بشكل تلقائي. يمكن معالجة الدامل بالكمامات الموضعية. إذا أظهرت الجمرات الكبيرة علامة التمزج فإنها تحتاج للشق الجراحي والتفجير. ويجب إعطاء الصادات المضادة للعقنوديات إذا حدث لدى المريض أعراض جهازية مثل الحمى أو الدعث، أو إذا كان لدى المريض التهاب هلل خلوي مرافق. أو إذا كانت الآفات على الرأس.



الجدول 101-1. الأخماج الجلدية المحدودة (التمغنيات الهيمية)

التهاب الجريبات (العقديات المذهبة، أنواع البويضات)

التهاب الجريبات (العقديات المذهبة)

الثوباء (العقديات المذهبة 4، العقديات المذهبة)

الأكثيمة الخجيرية (العقديات سلبية الغرام [حمج حجازي])

الآفات الحويصية أو الحويصلية البثرية في الجلد.

الثوباء

التهاب الجريبات

حمج فيروس الحلأ البسيط

حمج فيروس الحماق

حمق الكريكتيا

الآفات المتفرقة في الجلد

قرحات الضغط

قرحات الركود

القرحات السكرية

قرحات الخلية المحلية

حمج المتطهرات

الأخماج الفطرية

الأكثيمة الخجيرية

الإمرونجي

القريح

مجموعات من الحطاطات التي تتطور إلى حويصلات ومن ثم إلى بثرات تتبعها حدوث القشرة. تكون هذه الآفات أكثر وضوحاً على الجذع. وهو غالباً من أمراض الطفولة. يمكن أن تسبق الأعراض الجهازية تطور الطفح المميز بيوم إلى يومين لكنها تكون خفيفة ما عدا حالة المريض المضعف مناعياً أو الخمج الأولي في البالغ. يمكن أن يحدث الحماق في المريض المضعف مناعياً إصابة جهازية قاتلة. وفي الأشخاص البالغين الأصحاء سابقاً يمكن أن يؤدي الحماق إلى إصابة خطيرة مع ذات رئة مهددة للحياة. يعتمد التشخيص السريري على المطهر المميز للطفح. تتميز القوباء والتهاب الجريبات بسهولة سريرياً بواسطة تلوين غرام أو محضرات تزانك لمحتويات البثرة. يشاهد حمج فيروس الحلأ البسيط المنتشر فقط في الثوي المضعف مناعياً أو في المرضى المصابين بالتهاب الجلد. يساعد الزرع الفيروسي أو تحري المستضد الفيروسي أو تحري المستضد الفيروسي في التمييز بين الحلأ البسيط والحلأ النكافي في هذه الحالات. يكون لدى معظم المرضى المصابين بالجديري الركتيسي والذي يختلط في حالات قليلة مع جديري الماء أيضاً قرحة أو خشكيشة تسبق الطفح المعمم بـ 3 إلى 7 أيام وتمثل عضة قارمة الفئران المخوجمة والتي تنقل المرض.

يجب أن يتلقى الأطفال المثبطين مناعياً والمعرضين للحماق، وقاية بالفلوبولين المناعي للحلأ النكافي. كما يجب أن يعالج الأفراد المثبطين مناعياً والمرضى شديدي المرض والمصابين بالحماق بالأسيكلوفير بشكل صارم.

يبقى فيروس الحماق - النكافي بعد الخمج البدني بحالة تكون ضمن العصبونات الحية لعقد الجذر الظهري. يمكن أن يتفعل الخمج مرة أخرى مؤدياً إلى متلازمة الحلأ النكافي (shingles). يسبق الألم في مكان توزع الجذر العصبي المصاب الطفح بأيام قليلة وتبعاً للقطعة الجسمية. يمكن أن يماثل ألم ذات الجنب أو إحشاء العضلة القلبية أو أمراض الصفراء ويعتبر ماييلي أدلة على وجود الخمج النكافي المبكر: خلل الحس، والشعور المزعج عندما يضرب الفاحص بيده القطعة الجسمية (القطارع الجلدي) المصابة بلطف. يؤكد ظهور الحطاطات والحويصلات في القطاع الجلدي التشخيص. يتطلب خمج الحلأ النكافي في بعض القطاعات الجلدية عناية خاصة. يمكن أن تتجم متلازمة رمزي هانت عن الخمج الذي يصيب العقدة الركبية ويتظاهر بانفعاعات مؤلمة في قناة الأذن وغشاء الطبل وتترافق غالباً مع شلل العصب السابع (الوجهي) أحادي الجانب. يؤدي الخمج الذي يصيب الفرع الثاني للعصب القحفي الخامس (مثلث التوائم) غالباً إلى آفات في القرنية يجب معالجة هذا الخمج مباشرة بالأسيكلوفير الجهازية للوقاية من حدوث نقص في القوة البصرية. يشير وجود الحويصلات على قمة الأنف إلى إمكانية حدوث الإصابة العينية.

في معظم الحالات بعد الحلأ النكافي في قطاع جلدي معين مرضاً من أمراض البالغين الأصحاء سابقاً. إلا أن المرضى المثبطين مناعياً (مثل الأشخاص المصابين بجمخ فيروس عوز المناعة البشري HIV) يكونون في حالة خطورة كبيرة جداً لحدوث إعادة تفعيل الخمج. ويجب أن يجري للمرضى المصابين بالحلأ النكافي قصة دقيقة وفحص سريري شامل، وفي غياب الموجودات النوعية الموحية أو الحوادث المتكررة للحلأ النكافي لا يتطلب هؤلاء المرضى تقييماً مجهداً للبحث عن الخبائثات أو العوز المناعي.

### فيروس الحلأ البسيط

لقد نوقشت الأخماج الفموية الناتجة عن هذه الفيروسات في الفصل 97 و الأخماج التناسلية في الفصل 106. أحياناً يحدث الخمج بهذه الفيروسات في أماكن خارج فموية أو خارج تناسلية وعادة على اليدين. تكون هذه الحالة غالباً لدى عامل الرعاية الصحية لكنها يمكن أن تتجم أيضاً عن التماس الجنسي أو التلقيح الذاتي. يمكن أن يؤدي الفيروس إلى حمى مؤلمة تكون عادة في الوصل بين سرير الظفر والجلد (الداحس Whitlow). تتطور هذه الآفة فيما بعد إلى حويصلية بثرية. وفي كلا مرحلتين الخمج يمكن للداحس الحلثي أن يشابه الخمج الجرثومي (التهاب حنار الظفر Paronychia). عندما تكون الإصابة في أكثر من أصبع يكون الحلأ أكثر احتمالاً. من المهم التمييز بين الأخماج الحلثية والجرثومية لأن الشق الجراحي والتفجير للداحس الحلثي يعد مضاد استطباب. يتيح بزل المركز القيحي للتهاب حنار الظفر وتلوين النتيجة بغرام فرصة للتشخيص السريع والدقيق. في حالة الداحس الحلثي تكون الجراثيم غائبة إلا إذا تم بزل الآفة وأصيب بجمخ إضافي. أما في حالة التهاب حنار الظفر الجرثومي فتشاهد الجراثيم بسهولة. يمكن أن يحدث يكس الداحس الحلثي لكنه عادة يكون أقل شدة من الخمج الأولي. يمكن للمعالجة بالأسيكلوفير الفموي أن تقلل من مدة الأعراض.

### فيروس الحماق - الحلأ النكافي

يعتقد بأن حدوث الخمج الأولي بفيروس الحماق - النكافي (جديري الماء) يحدث عبر الطريق التنفسي لكنه قد يحدث أيضاً من خلال التماس مع الآفات الجلدية المخوجمة. يؤدي تفسير الدم إلى

الضغط (الاضطجاع) بواسطة التقلب المتكرر وفحص أمكة الضغط في المرضى غير القادرين على الحركة، أكثر فعالية من المعالجة. يمكن أن يكون استعمال الأسرة المتخصصة التي توزع الضغط بشكل أكثر مساواة ذا قيمة كبيرة في هؤلاء المرضى.

### قرحة الركودة

يعد المرضى المصابين بوذمة أطراف سفلية بحالة خطيرة لحدوث تنكسات جلدية وتشكل قرحات الركودة. يمكن أن تصبح هذه القرحات مخموجة ثانوياً لكن الصادات الجهازية لاتعد ضرورية، إلا في حالة وجود التهاب هل خلوي، ويكون هدف المعالجة إنقاص الوذمة.

### القرحات السكرية

يطور المرضى المصابين بالداء السكري قرحات في القدم عادة. يمكن أن يؤدي اعتلال الأعصاب المحيطي إلى انتشار الإصابة إلى أماكن في القدم غير مخصصة لحمل الوزن ويمكن أن تؤدي أيضاً إلى فشل في تحسس الأجسام الأجنبية التي تدوس القدم فيها أو التي توجد ضمن الأحذية. تكون القرحة الناتجة سيئة الشفاء. يمكن أن يكون هذا مرتبطاً مع إصابة وعائية أو عدم السيطرة على الاستقلاب أو كلاهما. يتطور الخمج الثانوي باللاهوائيات والعصيات سلبية الغرام بسرعة حتى يصيب العظم والنسج الرخوة. تتطلب الوقاية من هذه الحوادث عناية مستمرة بالقدم وتجنب المشي بقدمين عاريتين واستعمال الأحذية المناسبة وفحص داخل الحذاء قبل ارتدائه عندما تتطور القرحة يجب على الطبيب أن يقيم المريض مباشرة. وتعد الراحة في السرير والمطهرات الموضعية مستطبة دائماً. يجب أن توظف الصادات الجهازية الفعالة ضد اللاهوائيات والعصيات سلبية الغرام في جميع هذه القرحات ما عدا الأكثر سطحية والجروح النظيفة. في معظم الحالات، تتطلب هذه المعالجة القبول في المشفى. تكون المعالجة الجذرية مستطبة لأنه بترك القرحة دون معالجة أو بمعالجة غير ملائمة قد تصاب العظام القريبة والنسج الرخوة في محمل القدم. وعندما تحدث هذه الإصابة يصبح التخلص من الخمج بدون البتر أمراً صعباً.

### الآفات التقرحية الأخرى في الجلد

يمكن أن تتجم الآفات التقرحية في الجلد وبخاصة تلك الموجودة في المنطقة التناسلية عن اللولبية الشاحبة. العامل المسؤول عن الإفرنجي، أو عن المستدميات الدوكرية. العامل المسؤول عن القريح (راجع الفصل 06).

### الآفات المنتشرة في الجلد

#### الحمرات Erysipelas

تعرف الحمرة بأنها خمج في الطبقات السطحية للجلد (الجدول 100-2) وتتجم في معظم الأحيان عن العقديات المجموعة A. تحدث هذه الأخماج والتي تشاهد بشكل رئيسي عند الأطفال والمسننين، بشكل أكثر شيوعاً على الوجه توصف الحمرة بأنها آفة حمراء مشرقة إلى بنفسجية مرتفعة مع حافة محدودة واضحة. يميز هذا الحد الواضح الحمرة عن خمج النسيج الأعماق مثل التهاب الهل الخلوي حيث أن هوامش هذه الآفات لا تكون مرتفعة وتدمج بشكل أكثر ملاسة مع

في حال كون المرضى المسنين غير مثبطين مناعياً يمكن أن يبقى الألم العصبي بعد الحلأ (آلم حارق شديد ومديد مع حوادث متكررة لآلام صاعقة شبيهة بالظعن في القطاع الجلدي المصاب) لمدة 1-2 سنة ويصبح مقعداً. يمكن للجرعة القصيرة من الكورتيكوستروئيدات (40 إلى 60 مغ من البريدينزون تنقص تدريجياً على مدى 3-4 أسابيع) خلال الطور الحاد من الحلأ النكالي أن تقلل مدة الألم العصبي الحاد لكنها لا تمنع الألم العصبي بعد الحلأ. يسرع إعطاء المعالجة خلال 72 ساعة الأولى بالأدوية المضادة للفيروسات (مثل valcyclovir ، famciclovir) شفاء الآفات ويمكن أن ينقص أيضاً من حدوث الألم العصبي بعد الحلأ.

### الأمراض الجلدية المتفطرية والفطرية

يمكن أن تسبب المفطرات والفطور أخماج جلدية وتظاهر عادة على شكل حطاطات، عقيدات، قرحات، آفات تقشرية أو آفات ناجمة عن تشارك كل ماسبق. فالمفطرات البحرية Mycobacterium marinum، على سبيل المثال. قد تحدث عقيدات التهابية تصعد عبر القنوات اللمفية في الساعد لدى الأشخاص الذين يتعرضون أو يعملون بالأسماك، ويمكن أن يشاهد آفات مشابهة ناجمة عن المبوغة الشعرية الشنكية عند عمال الحدائق. تعد الفطور البرعمية الجلدية والكروائيات الضارة من الفطور التي تسبب حدوث عقيدات أو قرحات جلدية.

وكقاعدة عامة يجب إجراء خزعة في كل عقيدة التهابية مزمنة أو آفة متجلبة (متقشرة) أو قرحات غير شافية التي لا يمكن عزوها إلى الضغط أو القصور الوعائي أو الركود الوريدية. يجب تقصي المتفطرات والفطور بعناية بلستعمال الملونات المقاومة للفحص وملونات الفضة والزرع المناسب.

### الآفات المتقرحة في الجلد

يعتبر وجود القصور الوعائي عاملاً شائعاً في الآلية الإيمراضية للعديد من قرحات الجلد. يكون الخمج الجرثومي في هذه الآفات ثانوياً لكنه يمتد غالباً إلى النسيج الرخو والعظم.

تحدث قرحات الضغط في الأماكن الحاملة للوزن عند الأشخاص غير القادرين على الحركة. يتطور لدى مرضى الفالج أو الشلل الرباعي والشلل السفلي أو مرضى السبات الذين يظلون بحالة استلقاء تخرأ جلدياً سريعاً في العجز والجل الشوكي والعقبين لأن الضغط في هذه الأماكن الحاملة للوزن يتجاوز ضغط التروية الموضعية. يحصل التقرح في المرضى الذين يظلون بدون حركة على جانبيهم فوق المدور الكبير للفخذ. عندما يتخسر الجلد تستعمر الجراثيم النسج المتخثرة. يساعدها في ذلك ازدياد حدوث التخر المحدث بالضغط ويمتد الخمج إلى البنى الأعماق. تعد قرحات الضغط المخموجة أسباباً شائعة للحمى لتجرثم الدم لدى المرضى المقعدين. ومن الشائع أن يخفي الغشاء التخرخي خمجاً أعماق. يجب على الطبيب أن يتحسس امتداد قرحات الضغط بقفازات عميقة، كما يجب سبر المواقع الممكنة للخمج الأعماق بواسطة إبرة عقيمة. يجب تضخيم المادة النخرية ويمكن معالجة التقرح بالمطهرات الموضعية وإزالة الضغط. تستطد الصادات الجهازية عندما يحدث تجرثم دم أو ذات عظم ونقي أو التهاب هل خلوي خطير. تعد اللاهوائيات والعصيات سلبية الغرام المعزولات الأكثر وجوداً. يمكن إجراء زرع الجلد لإصلاح التقرحات الواسعة في المرضى الذين يمكن أن يتحركوا في النهاية. تعتبر الوقاية من قرحات

الجدول 100-2. الأخماج الجلدية وتحت الجلدية المنتشرة

| الوصف   | المتعضيات المهيمنة  |
|---|---|
| الحمرة  | العقديات المجموعة A   |
| التهاب الهلل الخلوي                                 | العقديات المجموعة A ، <i>العنقوديات المذهبية</i> ، <i>المستدميات النزلية</i> ، <i>المطثيات الحاطمة</i> ، <i>المتعضيات اللاهوائية الأخرى</i> ، <i>العصيات سلبية الغرام</i> |
| الحمامي الهاجرة (حمامي دائرية ممتدة بعد عضه القراد) | بوروليات بورغندروفي   |
| التهاب اللقافة                                      | العقديات المجموعة A، <i>المطثيات الحاطمة</i> ، <i>المتعضيات اللاهوائية الأخرى</i> ، <i>العصيات سلبية الغرام</i>   |
| التقرح العضلي                                       | <i>المطثيات الحاطمة</i> ، <i>العقديات</i> ، <i>اللاهوائيات المختلطة</i> ، <i>العصيات سلبية الغرام</i>   |

الجدول 100-3. الإصابات التي يمكن أن تشابه التهاب الهلل

| الإصابة                   | التشخيص  |
|---------------------------|--|
| التهاب الوريد الخثري      | حبلى مؤلم، لا يوجد التهاب أوعية لمفية، أمواج فوق صوتية       |
| التهاب المفاصل            | آلم أثناء الحركة المنفصلة في المفصل، انصباب مفصل، رشف المفصل |
| تمزق كيسة بيكر            | قصة التهاب مفصل، انصباب مفصل، تصوير المفصل، MRI              |
| عضة المنكبوت البني المتسك | قصة التعرض   |
| التهاب اللقافة            | MRI، <i>التقصي الجراحي</i>                                   |
| التهاب العضلات            | مضض عضلي، إصابة جلدية أقل وضوحاً، MRI، <i>تقصي جراحي</i>     |

MRI=التصوير بالرنين المغناطيسي

تسبب العصيات سلبية الغرام غالباً التهاب الهلل الخلوي لدى الأشخاص المصابين بقلّة عدلات والمرضى المضعفين مناعياً. يمكن أن ينجم التهاب الهلل الخلوي في الوجه أو الطرفين العلويين وخاصة لدى الأطفال عن *المستدميات النزلية*. تعد *العنقوديات* و*العقديات* العامل المرض الأكثر شيوعاً بالتهاب الهلل الخلوي في مرضى الداء السكري لكن إذا ترافق التهاب الهلل مع تقرح مخموج في الجلد فهذا يعد فرصة جيدة للجراثيم اللاهوائية و *العصيات سلبية الغرام* للمشاركة.

تترافق قصة التعرض المهني غالباً مع التهاب هلل خلوي مؤلم في اليدين يحدث التهاب الهلل الخلوي حمروي الشكل (الناجم عن *الشعرانية الحمراء* المرضى للساق) غالباً عند بائعي اللحوم أو الأسماك وتستجيب للجرعات العالية من البنسلين (12-20 مليون وحدة/يوم) يترافق التعرض للماء العذب مع التهاب هلل ناجم عن أنواع *الوحيديات الهوائية Aeromonas*، ويمكن أن يؤدي التعرض للماء المالح إلى التهاب هلل شديد ناجم عن أنواع *الضمات*، وتكون *السيفالوبورينات* الجيل الثالث فعالة عادة في معالجة هذه الأخماج المميّة بشدة.

كما في حالة الحمرة نادراً ما تفيد الزروع المأخوذة من الدم وشظافة الحافة المحددة للخمج في التعرف على العامل المرض. يجب قبول المرضى المصابين بالتهاب هلل والذين تبدو عليهم سحنة سمية أو لديهم أمراض باطنة ناجمة عن خلل في الاستجابة المناعية في المشفى. وتجب معالجة التهاب الهلل بالبنسلينات نصف التركيبية الفعالة ضد *العنقوديات المذهبة* مثل *النافسلين* (أما في المناطق التي تكون فيها مقاومة *العنقوديات المذهبة* للميتسلين مرتفعة فيعطى *الفانكومايسين*). إذا تم الشك بخمج *المستدميات* فإن *الأمبيسلين* /*سلباكتام* تكون فعالة عادة. تعالج الحمامي الهاجرة باليدوكسي سيكين أو *الأموكسي سيلين*. يجب معالجة المرضى السكريين الذين لديهم قرحات قدم مختلطة بالتهاب هلل خلوي، بالأدوية الفعالة ضد اللاهوائيات و*العصيات المعوية سلبية الغرام* (مثل *الأمبيسلين* /*سلباكتام*). يجب إجراء الفحوص الشعاعية لدى المرضى المصابين بقرحات وذلك بهدف معرفة وجود ذات العظم و النقي (راجع الفصل 103). يمكن تحقيق الوقاية من التهاب الهلل الخلوي عن طريق الإجراءات الهادفة لتقليل الركودة الوريدية و الوذمة. يمكن أن يستفيد المرضى المصابين بالتهاب هلل

المنطق غير المصابة من الجلد. تكون الحمى موجودة عادة ولكن تجرثم الدم لا يكون شائعاً. وفي حالات نادرة يمكن عزل العامل المرض بواسطة الرشف أو الخزعة من حافة الحمامي (زرع شظافة الحافة) ويكون البنسلين 2-6 مليون وحدة/اليوم شافياً لكن الإقلاع يكون تدريجياً.

### التهاب الهلل الخلوي

يعرف التهاب الهلل بأنه خمج يصيب الطبقات السفلى من الجلد. يملك التهاب الهلل ولعاً خاصاً بالأطراف السفلية حيث توهب الركودة الوريدية إلى الخمج. يذهب التهاب الهلل إلى الأخماج الناكسة ربما عن طريق إضعاف النزج اللمفي. يسبق الخلل في الحواجز الطبيعية هذا الخمج تقريباً دائماً. تسبب التمزقات أو الخراجات الصغيرة، عضات القراد (كمثال الحمامي الهاجرة التي تسببها بورليات بورغندروفي)، أو حتى الشقوق الدقيقة بين أصابع القدم والتي تنجم عن خمج فطري صغير، بدء الألم، والتورم والحمى. على الرغم من أن العرواءات تحدث غالباً إلا أنه نادراً ما يسجل حدوث تجرثم دم. تشير الآلام الخطية للحمامي والمضض إلى الانتشار اللمفي. تكون ضخامة العقد اللمفية الناحية والمضض فيها شائعاً. يمكن أن تظهر بقع من الحمامي والمضض على بعد عدة سنتيمترات من حافة الخمج وتكون ناجمة عن الانتشار خلال الأوعية اللمفية تحت الجلد. يكون التهاب الهلل الخلوي في الربلة صعب التمييز عن التهاب الوريد الخثري. في الغالب يمكن لانتقاب كيسة بيكر أو التهاب المفاصل الالتهابي أن يشابه التهاب الهلل الخلوي (الجدول 100-3). يشير الألم ضمن المفصل بالتحريك المنفصل إلى التهاب المفصل، لكن بعد تمزق كيسة بيكر يمكن أن يكون فحص المفصل سليماً نسبياً. إن ضخامة العقد اللمفية وتخطيط (تقلم) الأوعية اللمفية يؤكد علمياً تشخيص التهاب الهلل الخلوي. تنتج معظم حالات التهاب الهلل الخلوي في الأطراف السفلية عن العقديات المجموعة A الحالة للدم B لكن قد تكون *العنقوديات المذهبة* هي المسؤولة أحياناً.

لدى السكرين تنجم عن مزيج من المتعضيات اللاهوائية والعصيات سلبية الغرام. بسبب أن التهاب اللقافات يصيب النسيج تحت الجلد فإن الجلد قد يبدو طبيعياً أو قد يكون أحمر أو داكن اللون. يعتبر الألم ووجود التورم تحت الجلد دليلاً على هذه الإصابة وخاصة في غياب التهاب الهلل، في بعض الحالات توجد فرقة. وأثناء ذلك قد يتطور تنخر جلدي وفقاعة قائمة. يظهر المريض بسحنة سمية أكثر مما هو متوقع من المنظر السطحي للجلد. يمكن أن تظهر الصور الشعاعية الغاز ضمن النسيج وغيابه لا ينفي التشخيص. يمكن أن يطور الرجال المصابون بالداء السكري أو الرضاحي أو الانسداد، التهاب لقافات شديد في العجان يدعى موات Fourmier. يمكن للألم العجاني والتورم أن يسبقا تغير اللون في الصفن والعجان. يعتبر التنضير العاجل لجميع النسيج المتخررة أساسياً في شفاء هذه الأخماج. عندما يشك بالتشخيص يجب أخذ المريض مباشرة إلى غرفة العمليات حيث يجري شق وتقصي يحددان وجود التهاب اللقافات. يوجه تلوين غرام للمادة النخرية خيارات الصادات. إن التسليخ الواسع والمتكرر مع استئصال النسيج المخموج مطلوب من أجل الشفاء.

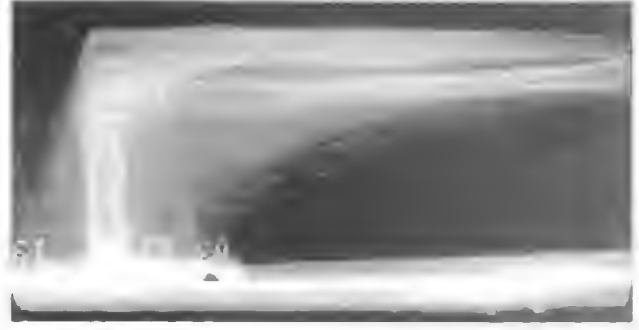
### أخماج العضلات

#### التهاب العضلات المقيح Pyomyositis

يعرف التهاب العضلات المقيح بأنه خمج عميق في العضلات ينجم عادة عن العقديات المذهبة وأحياناً عن العقديات المجموعة A الحالة للدم B أو العصيات المعوية. تحدث معظم الحالات في المناطق الدافئة أو المدارية ومعظمها عند الأطفال. يمكن أن يسبق الرض غير الجراح بدء الأعراض موحياً بخمج الورم الدموي الصغير خلال تجرثم الدم العارض قد يكون هو السبب. يتظاهر المرضى بحمى وتورم مؤلم في العضلات. يكون الجلد غير مصاب أو مصاباً بدرجة قليلة. يمكن أن يشبه التهاب الوريد في المرضى الأكبر سناً. يمكن وضع التشخيص بسهولة إذا كان مشكوكاً به بالرشف بالإبرة أو التصوير بالأشعة فوق المغناطيسية أو التصوير الطبقي المحوري. يكون التنضير المبكر الواسع والصادات المناسبة عادة شافيتين.

#### التنخر العضلي Myonecrosis

يحدث التنخر العضلي عادة بعد أذية ملوثة للعضلة. يصبح الطرف المصاب بعد 1-2 يوم من الأذية مؤلماً ويبدأ بالتورم. يظهر المريض بسحنة سمية ويكون غالباً مصاباً بالهذيان. قد يبدو الجلد غير مصاب في البداية لكنه يصاب في النهاية بتغير في اللون برونزي مزرقي. يمكن أن تكون الفرقة موجودة لكنها غير واضحة كما في المرضى المصابين بالتهاب الهلل المنخر (آفة أكثر سلامة). تنجم معظم هذه الأخماج عن أنواع المطثيات (الموات الفازي)، بعضها ينجم عن العقديات أو مزيجاً من اللاهوائيات أو العصيات سلبية الغرام. في بعض الحالات النادرة يحدث التنخر العضلي بالمطثيات عفوياً في غياب الرض. ويكون معظم هؤلاء المرضى مصابين بخبائث باطنة. يصيب الأمعاء عادة. تتطور هذه الإصابة بسرعة مؤدية إلى نخر واسع للعضلة بغض النظر عن الآلية الإمبراضية. يمكن أن يضاعف هذه الإصابة، انخفاض الضغط وفقر الدم الانحلالي الناجم عن اللستيناز الخاص بالمطثيات، والقصور الكلوي. يظهر تلوين غرام لتنح الجرح



الشكل 100-1. الصورة الشعاعية لمريض مصاب بتنخر عضلي بالمطثيات تظهر الهواء ضمن النسيج.

خلوي ناكس من الفضاء على الخمج الفطري في أصابع القدم أو المناطق الفتوتية إن وجدت. يمكن الوقاية من الهجمات المتكررة لالتهاب الهلل بإعطاء جرعة شهرية لمدة أسبوع واحد للصادات الفموية مثل الأريثرومايسين.

### الغاز في النسيج الرخوة

تشير الفرقة الجلدية crepitus بالجس إلى وجود غاز في النسيج الرخو. على الرغم من أن هذا يعكس غالباً الاستقلاب الجرثومي اللاهوائي، إلا أن الغاز تحت الجلد يمكن أن يوجد أيضاً بعد الرض الضفطي المحدث بالنفسة أو بعد تطبيق بيرو كسيد الهيدروجين لفتح الجروح.

في حالة خمج النسيج الرخوة توحى الفرقة الجلدية بوجود لاهوائيات مركبة للغاز والتي قد تضم المطثيات أو الجراثيم الاختيارية مثل العقديات والعصيات سلبية الغرام. تظهر الصور الروتجينية أحياناً الغاز قبل كشف الفرقة (الشكل 100-1). يعد MRI أكثر حساسية من التقنيات الأخرى في كشف الغاز في النسيج الرخو. يتطلب وجود الغاز جراحة إسعافية لتحديد امتداد النخر العضلي (راجع المناقشة اللاحقة) وتتطلب تنظيراً واسعاً. على الرغم من الفرقة الواسعة المشاهدة في التهاب الهلل بالمطثيات إلا أن التقصي يظهر عدم إصابة العضلات. وتكون المعالجة المناسبة محصورة في تنضير النسيج المتخررة والتفجير المفتوح والصادات البنسلين G عادة 10-20 مليون وحدة/يوم و الميترونيدازول 500 مغ كل 6 ساعات. وهكذا فإن أسس المعالجة في أخماج النسيج الرخوة المنخر (التهاب الهلل بالمطثيات) والأخماج اللاهوائية الأعمق (التهاب اللقافة المنخر) (راجع المناقشة اللاحقة) والأخماج الأعمق (التنخر العضلي) (راجع المناقشة اللاحقة).

### الأخماج الأعمق في الجلد و النسيج الرخوة

#### التهاب اللقافات المنخر

يعتبر التهاب اللقافات المنخر خمجاً عميقاً في النسيج تحت الجلد يحدث عادة بعد الرض (وأحياناً الضعيف) أو الجراحة ولكن يمكن أن يحدث عفوياً عند الأشخاص الأصحاء سابقاً. تنجم معظم الحالات عن العقديات الحالة للدم B مع أو بدون العقديات، بعضها وخاصة

[illegible]

### مقاربة المريض المصاب بـ "الساق الحمراء"

إن مفتاح القضية الأول هو تحديد فيما إذا كانت العملية خمجية . إن وجود الحمى لا يستبعد المحاكيات الالتهابية لالتهاب الهلل الخلوي الذي يمكن أن يأتي أيضاً بساق حمراء، إن وجود القرحات أو الجروح الأخرى التي تشكل مدخل للجراثيم المسببة للخمج ، خطوط التهاب الأوعية اللمفية، إيلام العقد اللمفية، المناطق القافزة من التهاب الجلد، تقترح بقوة التهاب الهلل الخلوي. يمكن التعرف على التهاب الوريد الخثري أحياناً بجس الوريد المتجلط، الملتهب والحساس للألم، ويقترح التشخيص بارتفاع منتجات تدرك الفيبرين في البلاسما ويتأكد بالتصوير بالأمواف فوق الصوتية. يعتبر وجود التهاب المفصل المحرض بالبلورات أو العقيم من الموجودات الأكثر بروزاً حول المفصل المتأثر وحتى تحريك المفصل المنفصل يكون مؤلماً، ويكون رشف السائل المفصلي مشحواً.

# الخراجات داخل البطن والتهاب البريتوان

## الخراجات داخل البطن

بالمادة الظليلة للبطن أو التصوير بالأشعة فوق الصوتية للربع العلوي الأيمن. يمكن أن تكون الخراجات المقيحة وحيدة أو متعددة. وتشأ الخراجات المتعددة غالباً من خمج الطرق الصفراوية.

تكون العصابات اللاهوائية، العقديات الأليفة العيش في الهواء القليل، والعصابات سلبية القرام هي المتعضيات الشائعة في خراجة الكبد المقيحة. أحياناً تسبب *المنقوديات المذهبة* خراجة كبد أثناء مرحلة الانزراع الجرثومي متعدد الأعضاء الناجم عن تجرثم الدم. يمكن الحصول على زرع دم إيجابية في حوالي نصف المرضى المصابين بخراجة كبد مقيحة.

تظهر التحاليل المخبرية السريرية عادة ارتفاعاً معتدلاً من مستوى الفوسفاتاز القلوية، والذي يتناسب عكساً مع الارتفاع الخفيف لمستوى البيلروبين الذي يحدث في نصف المرضى تقريباً وبالعكس فإن المرضى المصابين باليرقان اللانوعي الذي يرافق أحياناً الخمج الجرثومي في أماكن أخرى يكون لديهم مستوى البيلروبين حوالي 5-10 مغ /دل أو أكثر، وتكون مستويات الفوسفاتاز القلوية مرتفعة قليلاً فقط.

وفي المرضى المصابين ببيضاض دم يمكن أن تتظاهر الخراجات المتعددة الناجمة عن أنواع *المبيضات* بجمي وآلم بطني موضع خفيف وقد يكون ارتفاع مستوى الفوسفاتاز القلوية المصلية هو الخلل الوحيد الذي يدل على المنشأ الكبدي. يؤمن التصوير بالرنين المغناطيسي MRI التقنية الأكثر حساسية للتشخيص.

تعتبر الخراجات الكبدية الناجمة عن *التحول الحال للنسج* نادرة في شمال أمريكا رغم وجوب الشك في كل مريض مصاب بجمي وآلم ربع علوي أيمن ولديه قصة سفر أو هجرة من البلاد النامية. تكون الخراجات الزحارية عادة مفردة وموضوعة بشكل عام في الفص الأيمن للكبد. ويكون القليل فقط من المرضى المصابين بخراجة كبد زحارية مصابين بداء أميبات معوي متزامن، تكون عيارات أضداد *التحول الحال للنسج* إيجابية دوماً تقريباً.

يمكن أن تشارك متلازمة Fitz-Hugh-Curtis، أو التهاب المحفظة ما حول الكبد بالنايسريا البنية، ببعض التظاهرات السريرية الموحية بخراجة كبد ويجب الشك بها في كل امرأة شابة فعالة جنسياً مصابة بجمي ومضض في الربع العلوي الأيمن. قد تحدث الأورام التي تصيب الكبد حمى وصورة سريرية وشعاعية قد تشابه خراجة الكبد وتتضاعف هذه الحالة أحياناً بالحدوث المرافق للمرضى للخباثة والخراجة. يتظاهر المرضى المصابون بخراجات كبد عادة بإصابة أقل حدة من المرضى المصابين بالتهاب الحويصل الصفراوي أو التهاب قناة الصفراء. يكون التصوير بالأشعة فوق الصوتية و CT و MRI مفيداً في تحديد خراجة الكبد ويكون MRI الأكثر فعالية عندما تكون

أحد صفتان رئيسيان من الخراجات داخل البطن. الأول هو خمج لحشا عصمت داخل البطن ينشأ كنتيجة لانتشار دموي أو معوي. يضم الثاني الخراجات خارج الحشوية والتي هي تجمعات موضوعة من الخراجات عادة التهاب برتيوان أو تلوث عن طريق تمزق أو تسرب في الأمعاء. يكون معظم المرضى المصابين بخراجات داخل البطن محمولين. يمكن أن تكون الحمى ناكسة أو مترافقة مع المعروءات مما يوحي بحدوث تجرثم دم متقطع. يكون كل من الفتيان الأقياء. والعلوص الشللي شائعاً في الخراجات خارج الحشوية، يمكن أن تضم الغاز خارج الأحشاء أو مستويات السائل -الغاز في الصور الشعاعية البسيطة. لقد سهل وجود التصوير الطبقي المحوري (CT) كلاً من التشخيص والتدبير في هذه الأخماج القادرة على تهديد الحياة.

باستثناء الخراج الزحاري أو الخراجات الدقيقة المتعددة في الكبد. نادراً ما تكون المعالجة بالصادات شافية، إن كلا من فشل الصاد في اختراق أجواف الخراجات وتعطيل الصادات ضمن الخراج عن طريق الأنظمة الجرثومية و PH المنخفض والقدرة على الأكسدة والإرجاع المنخفضة يساهم في فشل المعالجة الدوائية. يكون التفجير ضرورياً والصدات مهمة بشكل رئيسي في الوقاية من حدوث تجرثم دم وانزراع الأعضاء الأخرى.

## خراجات الأعضاء المصمتة

### خراجة الكبد

يعتبر خراج الكبد المقيحي مرضاً يحدث بشكل رئيسي في الأفراد المصابين باضطرابات باطنة، وغالباً ما تكون إصابة الأتية الصفراوية. يسمح انسداد النزح الصفراوي للصفراء المخموجة بإحداث خمج صاعد في الكبد. يمكن أن تؤدي الأمراض الالتهابية في الأمعاء مثل التهاب الزائدة التهاب الرتوج إلى خراجة كبد أيضاً وذلك من خلال انتشار الخمج عبر أوردة الباب (الجدول 10-1). كما تعد خراجات الكبد أيضاً من مضاعفات زرع الكبد ويمكن للرضوض الجارحة أو غير الجارحة أن تؤدي أيضاً إلى خراجات كبد مقيحة.

تكون الموجودات السريرية في المرضى المصابين بخراجة كبد قيعية غالباً غير نوعية. ويكون معظم المرضى محمولين لكن نصفهم فقط تقريباً يكون لديهم آلم بطن ومضض. يحدث لدى ثلثي المرضى ضخامة كبد محسوسة ولكن أقل من الربع يكون سريراً يرقانياً. يمكن أن تظهر صورة الصد الرانجينة (الشعاعية) ارتفاعاً في نصف الحجاب الحاجز الأيمن وانخماص رئة أو انصباب في قاعدة الرئة اليمنى. يمكن وضع التشخيص بدقة بواسطة التصوير الطبقي المحوري المعزز

الجدول 101-1. الخراجات داخل البطن

| الموقع          | العوامل المؤهبة  | العامل المرضي المحتمل                            | التشخيص                | المعالجة التجريبية  |
|-----------------|--|--|------------------------|---|
| الأعضاء المصمتة |  |  |                        |   |
| الكبدية         | إنتان هضمي أو صفراوي، رض   | عصيات سلبية الغرام، لاهوائيات، عقديات، المتحولات | MRI، أمواج فوق الصوتية | أميسلين/ سلباكتام، تفجير الميثرونيدازول في الخراجات الزحارية. |
| الطحالية        | الرض، أدواء السهيموغلوبين التهاب الشفاف، ادمان المخدرات الوريدية | عقدويات، عقديات، عصيات سلبية الغرام              | CT                     | أميسلين/ سلباكتام أو فانكوميسين/ توبراميسين. استئصال الطحال   |
| البنكرياسية     | التهاب البنكرياس، كيسات كاذبة                                    | عصيات سلبية الغرام، عقديات                       | CT                     | أميسلين/ سلباكتام أو كلينداميسين/ توبراميسين، التفجير         |
| الخارج حشوية    |  |  |                        |   |
| تحت المحابية    | حراقة بطن، التهاب بريتوان  | عصيات سلبية الغرام، عقديات لاهوائيات             | CT                     | أميسلين/ سلباكتام أو كلينداميسين/ توبراميسين، تفجير           |
| الحوضية         | جراحة بطن، التهاب برايتوان، داء التئاهي هضمي أو حوضي             | عصيات سلبية الغرام، عقديات لاهوائيات             | CT                     | أميسلين/ سلباكتام أو كلينداميسين/ توبراميسين، تفجير           |
| حول الكلية      | خمج كلوي/ انسداد دموي المنشأ                                     | عصيات سلبية الغرام، عقدويات                      | CT                     | أميسلين/ سلباكتام وفانكوميسين/ توبراميسين، تفجير              |
| خراج البواس     | دات عظم ونقي فقرية، دموي المنشأ                                  | عقدويات، عصيات سلبية الغرام، متقطرات             | CT                     | أميسلين/ سلباكتام أو فانكوميسين/ توبراميسين، تفجير            |

أميسلين/ سلباكتام 2 غ / 1 غ وريدياً كل 8 ساعات، فانكوميسين 1 غ كل 12 ساعة وريدياً. توبراميسين 7 مع / كع كل 24 ساعة، كلينداميسين 600 مع عبر الوريد كل 8 ساعات.

CT = التصوير الطبقي المحوري. MRI - التصوير بالرنين المغناطيسي

غالباً في الخزعة المأخوذة من محفظة الخراج، يقترح وجود أعداد كبيرة من الكريات البيضاء خراجة قيحية أو خمج إضافية جرثومي.

### الخزعة الطحالية

تكون الخراجات الطحالية عادة نتيجة للأنزراع الدموي في الطحال. كانت مزاجات واختلاطات شائعة لالتهاب الشفاف الخمجي. أما الآن فإن أغلب العوامل المؤهبة هي الرض "في الأطفال"، داء الخلية المنجلية. يتظاهر المرضى المصابون بخزعة طحالية غالباً بألم في الربع العلوي الأيسر للبطن والذي قد يكون التهاب جنب. يمكن أن يكون نصف الحجاب الأيسر مرتفعاً وقد يترافق باحتكاكات جنبية أو انصباب جنبية. يظهر الجدول 101-1 المقاربة التشخيصية والعامل المرضي الأكثر احتمالاً والمعالجة الحاسمة لكن يمكن للتفجير عبر الجلد الموجه بالتصوير CT للخراجات الكبيرة الوحيدة أن يكون ناجحاً في حالات اصطفائية.

### الخزعة البنكرياسية

تعد الخزعة البنكرياسية اختلاطاً غير شائع لالتهاب البنكرياس. تشبه أعراض الخزعة البنكرياسية (حمى، غثيان، إقياء، ألم بطني يتشع نحو الخلف) الأعراض الموجودة في التهاب البنكرياس. وهكذا فإنه يجب الشك بالخزعة في حالات الحمى المستمرة الناكسة بعد التهاب البنكرياس. يصبح العضو الملتهب مستعمرًا ومخموجاً بالجراثيم الموجودة في السبيل الهضمي العلوي. تعد الجراثيم المعوية

الخراجات أقل من اسم قطراً. إذا كانت الحزامة المقيحة مشكوكة فإن الرشف بالإبرة يكون مستطياً. يمكن إدخال قنطرة عبر جلدية إلى جوف الخزعة بتوجيه الأمواج فوق الصوتية أو ال CT وذلك بهدف التشخيص والمعالجة.

يجب تلوين القيح بملون غرام وزرعه هوائياً ولاهوائياً. يجب أن تضم المعالجة البدئية لخزعة الكبد المقيحة الأدوية الفعالة ضد الجراثيم المعوية الهوائية واللاهوائية مالم يدل تلوين غرام على ذلك (الجدول 101-1). يجب الاستمرار بالصادات لمدة 4-6 أسابيع على الأقل. تستطب الجراحة في إزالة انسداد القناة الصفراوية وفي تفجير الخراجات التي لا تستجيب للنزح عبر الجلد والصادات، يجب تقييم المرضى المصابين بخزعة كبد مقيحة لمعرفة المنشأ البدئي داخل البطن للخمج.

تتطلب حالة المرضى المصابين بخراجات كبدية متعددة ناجمة عن المبيضات أو الأنواع الشبيهة بالمبيضات (مثل التولاريميا المساء Torulopsis Glabrata) معالجة طويلة الأمد بالأفموتريسيس B أو الفلوكونازول حسب ما تدل عليه خصائص الفطر.

إذا كانت التظاهرات الوبائية توحى بقوة بخزعة زحارية. فإن الميثرونيدازول يعد الخيار الأول في المعالجة. يكون الرشف بالإبرة ضرورياً فقط لنفي الخمج أو إذا كانت الخزعة كبيرة أو قريبة من الأحشاء الأخرى. للوقاية من التمزق. في حالة الخراج الزحاري، لا تكون المادة التي يتم الحصول عليها بالنزح بالإبرة قيحاً وإنما نسيج كبدي متخثر وتدعى (Anchovy Paste). نادراً ما تشاهد أثاريف التحول الحال للنسج في الرشافة المأخوذة من الخراج ولكنها تشاهد



يمكن أن تخرج الجراثيم سائل الحين بواسطة الانتشار من تجرثم الدم أو هجرة الجراثيم عبر جدار الأمعاء أو عبر أنبوب فالوب. في المرضى المصابين بالتشمع يكون التخلص من تجرثم دم وريد الباب بواسطة الخلايا الشبكية البطانة الكبدية مصابا بالخلل بسبب المجازات البابية الجهازية داخل الكبد. وبذلك فإنه من غير المدهش أن تكون العصيات سلبية الغرام وخاصة *الإيشريشيا الكولونية* هي العوامل المرضية المسؤولة في التهاب البريتوان الجرثومي العفوي، ويمكن عزل العقديات المعوية في ثلث الحالات تقريبا. يتم عزل العقديات أو *العقديات الرئوية* أو العصيات اللاهوائية بنسبة أقل من الحالات (الجدول 102-2).

في المرضى المصابين بالحين، يمكن أن تكون الأعراض الموجودة، ألم بطن غير نوعي، غثيان، إقياء، إسهال أو تبدل في الحالة العقلية. لذلك يجب أن يخضع المرضى المحمومين والذين لديهم حين لبزل الحين إلا إذا وجد تفسير آخر للحمى، كما يجب إجراء تطعيم لوسط الزرع بجانب السرير، وبعد تعداد خلايا الدم البيض في السائل الذي يتجاوز 250/ميكروليتر مفترضا للتشخيص، يمكن أن يظهر تلويين غرام العامل المرضي المسؤول. يكون اختراق الصادات للبريتوان ممتازا وتكون المعالجة الدوائية هي الخيار الأول في المعالجة (راجع الجدول 101-2). إذا أظهر تلويين غرام أو الزرع فلوورا مختلطة مع لاهوائيات فيجب الشك بحدوث التهاب بريتوان ثانوي ناجم عن تسرب محتويات الأمعاء. يمكن زرع الجراثيم من سائل الحين في غياب الموجودات السريرية لالتهاب البريتوان (الحين الجرثومي)، ويكون حوالي ثلث المرضى الذين لديهم موجودات سريرية ومخبرية مترافقة مع التهاب بريتوان عقيمي الزرع لسائل الحين، وتستطبل المعالجة في هذه الحالات. في المرضى المصابين بالتشمع والحين يمكن أن ينقص إعطاء النورفلوكساسين أو التري ميتوبريم - سلفاميتوكسازول من خطورة التهاب البريتوان العفوي.

### التهاب البريتوان الثانوي

يمكن أن يتبع التهاب البريتوان الثانوي الرض الجارج للبطن أو الجراحة أو قد ينتج عن تلوث البريتوان بالمحتويات المعوية. يمكن أن يقلن هذه المتلازمة بالبدء المفاجئ للتمزق الحشوي (مثل انثقاب قرح عصفية أو زائدة) أو الاحتشاء الحشوي. في حالة ما بعد الجراحة يجب الشك بالتهاب بريتوان ثانوي في المريض الذي يحصل لديه انزعاج بطني وحمى لاتتراجع أو أنها تسوء بعد الأيام القليلة الأولى للجراحة. إذا كان التهاب البريتوان ثانويا لتسرب المحتويات المعوية فإن التدخل الجراحي السريع يصبح ضروريا. على الرغم من استخدام الصادات المناسبة (الجدول 101-2) وأجهزة الدعم المشددة، يكون معدل الوفيات الناتج عن التهاب البريتوان المعمم مقاربا لـ (50%).

كما أن التهاب البريتوان يعد اختلاطا شائعا للتحال البريتواني. تتجم معظم الأخماج عن العقديات ويليها العصيات سلبية الغرام والخمائر. تكون الصادات داخل البريتوان فعالة عادة. يمكن أن يتطلب التهاب البريتوان المعند أو الناكس إزالة قنطرة التحال.

### التهاب البريتوان الدرني

يمكن أن يحدث التهاب البريتوان الدرني كنتيجة للامتداد الدموي أو

واللاهوائيات والعقديات (ومن ضمنها العقديات الرئوية) عوامل ممرضة محتملة. يمكن وضع التشخيص بواسطة الـ CT لكن التحديد الشعاعي لسرير البنكرياس غالباً ما يكون صعباً. يجب أن تتبع المعالجة الأولية بالصادات (راجع الجدول 101-1) بالتفجير الجراحي للخزعة حالما تصبح حالة المريض مستقرة. تتجاوز معدلات الإماتة 30٪ في التدابير المثالية.

### الخراجات خارج الحشوية

تشأ الخراجات خارج الحشوية غالباً بعد التهاب البريتوان أو بعد الجراحة داخل البطن كنتيجة لتمزق الأمعاء أو بعد امتداد الخمج من الحشا مثل التهاب الزائدة أو التهاب الرتج. يمكن أن تحدث الخراجات في الفراغات تحت الحجابية أو الحوضية أو خلف البريتوانية. وتكون الحمى، الغثيان، الإقياء، والعلوص الشللي شائعة على الرغم من أن الحمى تكون موجودة دائماً تقريباً إلا أن الأعراض الموضعية يمكن أن تكون خفيفة مما يجعل التشخيص أمراً صعباً. يظهر الجدول 101-1 العوامل المؤهبة والعوامل الممرضة الأكثر احتمالاً والمعالجة الأولية المناسبة بالصادات.

عند الشك بالخزعة فإنه يجب إجراء تصوير بالـ CT وبالأصوات فوق الصوتية. يمكن للتصوير الطبقي المحوري CT أن يحدد الخراجات في الفراغات خلف البريتوانية والبطنية وأن يوجه التفجير عبر الجلد. يمكن أن يكون التصوير بالأصوات فوق الصوتية أكثر فائدة في تحديد التجمعات السائلة في الحوض. وقد تكون الخراجات المملوءة بالسائل صعبة التمييز عن عرى الأحشاء بالطبقي المحوري أو الأصوات فوق الصوتية، ولذلك يجب مراجعة هذا التحاليل من قبل شعاعي خبير قبل اعتبارها سلبية. يمكن أن يكون التصوير بالنوكليد المشع باستخدام الكريات البيض الموسومة بالإند يوم 111 مفيداً في تحديد توضع تجمعات القيح عندما تكون الفحوص الأخرى غير مشخصة. يعتبر تفجير الخزعة بواسطة التوجيه الشعاعي أو بواسطة الجراحة المشاركة للصادات الأساس في المعالجة.

### التهاب البريتوان

يمكن أن يحدث التهاب البريتوان عفوياً (التهاب بريتوان أولي) أو كنتيجة للرض أو الجراحة أو تلوث البريتوان لمحتويات الأمعاء (التهاب البريتوان الثانوي). يمكن أن ينجم التهاب البريتوان أيضاً عن التهيج الكيماوي. يشتكي المرضى المصابون بالتهاب بريتوان عادة من ألم بطني منتشر. ويمكن أن يكون لديهم غثيان وإقياء. ويكون لدى بعضهم إسهال ولدى البعض الآخر علوص شللي. يكون المرضى عادة محمومين ومنزعجين ويفضلون الاضطجاع الظهرى التام. يمكن أن يظهر الفحص السريري مضضاً منتشراً وخفوتاً في الأصوات المعوية وأدلة على التهاب البريتوان من ضمنها المضض المرتد والدفاع اللاإرادي تكون العلامات والأعراض في المرضى المصابين بحين باطن أخف وقد تكون الحمى هي التظاهرة الوحيدة للمرض.

### التهاب البريتوان الأولي

يحدث التهاب البريتوان الأولي أو الفموي بشكل رئيسي في الأشخاص المصابين بحين مترافق مع إصابة كبدية مزمنة أو متلازمة نفروزية.



الجدول 101-2. اسباب وتشخيص ومعالجة التهاب البريتوان

| المواقع                 | العوامل المؤهبة                        | العوامل المسببة  | أدلة التشخيص  | المعالجة التجريبية  |
|-------------------------|--|--|---|---|
| أولي<br>عضوي            | التشمع. المتلازمة النفروزيّة           | العصيات سلبية الغرام<br>العقديات                             | 250× خلية عدلة/<br>ميكرونيتر من<br>سائل الحين                           | أميسلين/ سلباكتام أو<br>كلينداميسين/توبراميسين                              |
| ثانوي<br>بعد الجراحة    | النزف. تمزق الحشا                      | العصيات سلبية الغرام،<br>العقديات العقنوديات،<br>اللاهوائيات | حمى بعد الجراحة،<br>ألم علوص مديد                                       | أميسلين/ سلباكتام أو<br>ميترونيدازول/ توبراميسين                            |
| كيماوي                  | جراحة بطن                              | صفراء، نشاء، تالك  | حمى بعد الجراحة،<br>ألم   | تفجير الصفراء عندما يكون<br>ضرورياً   |
| تمزق حشا                | قرحة منتقبة، تمزق زائدة<br>احتشاء معوي | عصيات سلبية الغرام،<br>اللاهوائيات، العقديات                 | جراثيم متعددة بتلويّن<br>غرام أو بالزرع                                 | أميسلين/ سلباكتام أو<br>ميترونيدازول/توبراميسين<br>جراحة                    |
| التحال البريتواني       |  | العقنوديات العصيات سلبية<br>الغرام                           | ألم، حمى، كثرة خلايا<br>عدلة  | فانكومايسين/ توبراميسين<br>*يجب أخذ التفكير بإزالة<br>القسطرة تعين الاعتبار |
| التهاب البريتوان الدوري | عائلي                                  |  | ناكس/عائلي  | الوقائية بالكولشيسين 0.6مغ<br>مرتين أو 3 مرات يومياً                        |
| الدرني                  | خمج أنبوب فالوب أو الدقاق              | المتفطرات السلية   | كثرة خلايا لمفية،<br>مستوى البروتينات<br>عالي (>3غ/دل) في<br>سائل الحين | ايزونازيد، ريفامبين،<br>بيرازيناميد، إيتامبتول                              |

7 أميسلين. سلباكتام 2غ/1غ وريدياً كل 8 ساعات. فانكومايسين 1غ وريدياً كل 12 ساعة، توبراميسين 0.7مغ/كغ كل 24 ساعة. كلينداميسين 600 مع وريدياً كل 8 ساعات. ايزونازيد 300 مغ يومياً، ريفامبين 600 مغ يومياً.  
إيتامبتول 15-25 مغ/كغ/يوم. بيرازيناميد 25مغ/كغ/يوم (حد أقصى 2.5 مغ/كغ/يوم). ميترونيدازول 500 مع وريدياً كل 8 ساعات.  
2 الفانكومايسين داخل البريتواني مبدئياً 1غ/ل ديلزة. بليها 2.5 مغ/ل ديلزة. التوبراميسين داخل البريتواني مبدئياً 8 مغ/ل ديلزة يليها 4 مغ/ل ديلزة.

الموصفي للخمج الدرني إلى جوف البريتوان. تكون أعراض الحمى، الألم البطني، ونقص الوزن شائعة في المرضى المصابين بحبن باطن. ويجب أن تشير كثرة اللمفاويات في السائل البريتواني إلى التشخيص. بعد تنظيف البطن مع أخذ خزعات من العقد الحبيبية البريتوانية المقاربة الأكثر فعالية للتشخيص. تكون المعالجة المضادة للتدرن شافية عادة (راجع الجدول 101-2).

# الإسهال الخبيث

## أنماط الأمراض الإسهالية الجرثومية

يمكن أن تسبب الجراثيم الإسهال إما مباشرة من خلال غزو المخاطية المعوية وإما بشكل غير مباشر من خلال صنع واحد من الأنماط الثلاثة للذيفانات الجرثومية. الذيفانات المعدية الإفرازية. الذيفانات الخلوية. الذيفانات العصبية. يمكن لهذه الذيفانات أن تتوسع تعد التضاعف الجرثومي في الأمعاء. أو في بعض الحالات، يتم إعادة تشكيلها وهضمها مباشرة.

### الإسهال الإفرازي المعرض بالذيفان

نادراً ما يكون لدى المرضى المخموجين بعوامل ممرضة منتجة للذيفان الإفرازي حمى أو أعراض جهازية كبيرة أخرى، ويوجد القليل أو لا يوجد استجابة التهابية. وبشكل مميز، يجب ابتلاع عدد ضخم من الجراثيم ( $10^5 - 10^{10}$ ) في الطعام أو الماء الملوث بشدة (على الرغم من أن طعماً صغيراً قد يحدث المرض في الأفراد المصابين بانعدام حموضة المعدة). ثم بعد ذلك تستعمر الجراثيم المنتجة للذيفان المعوي لكنها لا تغزو الأمعاء الدقيقة. بعد التكاثر والوصول إلى أعداد كبيرة ( $10^{10} - 10^{12}$ ) متعضية في كل ميلي لتر من السائل. تنتج الجراثيم الذيفانات المعوية التي ترتبط مع الخلايا الظهارية مؤدية لفرط إفراز لسائل متساوي التوتر بمعدل يتجاوز قدرة الكولون على عودة الامتصاص. يكون الإسهال مائياً مع تراكيز قليلة من البروتين والمحتويات الشاردة وهذا يعكس مصدره. يؤدي الفقد السريع لهذا السائل الإسهالي إلى تضوُّب متوقع للملح وحمض بنقص الأساس وعوز البوتاسيوم.

تحدد كمية ومعدل فقد السوائل شدة الإصابة. يمكن أن تؤدي بعض الإسهالات الإفرازية كتلك الناجمة عن الذيفانات المعوية لضمات الهیضة أو الايشريشيا الكولونية إلى فقد شديد في السوائل المعوية يتجاوز الـ 1 لتر/ساعة في البالغين. يرتبط الذيفان المعوي كضمات الهیضة بسرعة مع العقد اللعابية الوحيدة في مخاطية الأمعاء وتسبب تبيهاً مديداً للأدنيلات سيكلاز المرتبطة بالخلايا. وهذا يؤدي من خلال زيادة إفراز ونقص امتصاص الشوارد. وعلى حركة إجمالية لكميات هائلة من السائل متساوي التوتر باتجاه لعة المعى. يأخذ مسيرة المرض مدة 2-7 أيام تكون خلالها إعاسة السوائل والشوارد ذات أهمية خاصة.

تؤدي الايشريشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي، والتي ربما هي السبب الأكبر لإسهال المسافرين في كل العالم، إلى نمطين رئيسيين من الذيفانات المعوية الجرثومية ذات البلاسميد المرز. يكون الذيفان المتغير (Labile toxin LT) الذي تنتجه الايشريشيا الكولونية مطابقاً تقريباً في آلية عمله للذيفان المعوي الذي تنتجه الهیضة (الكوليرا).

تتراوح الإصابات الإسهالية الحادة الناجمة عن العوامل الممرضة الجرثومي أو الفيروسية أو الأولية من حلق وظيفية معوية خفيف إلى أول صاعقة مهددة للحياة. تشكل الإصابات الإسهالية في العالم الأكثر شيوعاً للوفاة عند الأطفال. يمكن تحديد العامل المسبب بالمتعضيات المنزلة المتاحة الآن في 70-80% من الحالات فقط (الجدول 102-1)

## الآلية الإمراضية والفيزيولوجيا الإمراضية: أفكار عامة

بشكل عام، يجب ابتلاع العوامل الممرضة أو ذيفانات الأحياء الدقيقة التي تسبب الإسهال الحاد. وبذلك تؤدي الظروف الاقتصادية والاجتماعية التي تسبب الاكتظاظ والتصحيح السيئ وتلوث مصادر المياه إلى زيادة خطورة الأمراض الإسهالية. وبشكل طبيعي تكون حموضة المعدة والمرور السريع في الأمعاء الدقيقة والأضداد المنتجة من الخلايا في الصفيحة الخاصة للأمعاء الدقيقة كافية للحفاظ على خلو الصائم واللفائفي الداني من المتعضيات الدقيقة الممرضة (على الرغم من أنها ليست عقيمة)، وعلاوة على ذلك يثبط الدسام الدقاقي الأعوري الهجرة المعاكسة للأعداد الضخمة من الجراثيم التي في الأمعاء الغليظة.

يمكن للمتعضيات الممرضة الدقيقة أن تعبر البنية المعادية في المعدة إذا (1) كانت مقاومة للحموضة (مثل الشيغلا) أو (2) ابتلعت الطعام وبذلك تكون محمية جزئياً في وسط معدل. يكون الأشخاص المصابين بقلّة حموضة المعدة في خطر زائد للإصابة بإسهال حاد.

في الأمعاء الدقيقة إما أن تستعمر الجراثيم (ضمات الهیضة، الايشريشيا الكولونية) أو تغزو (فيروس روتا، عامل نوروك) المخاطية المحلية. أو أنها يجب أن تعبر لكي تستعمر وتغزو المخاطية في الدقاق النهائي (السالمونيلا) أو الكولون (الشيغلا). تجول الحركات الحيوية الصغيرة للأمعاء الدقيقة دون استعمار معظم المتعضيات، تسهل بعض عوامل الاستعمار مثل الخمل (نوءات شعرية الشكل من جدار الخلية) أو اللكتين (بروتينات ترتبط مع كاربوهيدرات السطح المخاطي للخلية) التصاق الجراثيم المستعمرة بالسطوح المخاطية للخلايا.

تعتبر المتعضيات التي لا تملك خصائص استعمارية الدقائق الانتهازي والكولون، حيث أنها قد تتنافس مع الفلور الأساسية. تنتج الفلور البرازية الطبيعية مواداً تمنع التكاثر داخل اللمعة لمعظم أنواع الجراثيم الداخلة حديثاً (المضغوتيات تنتج حموضاً دسمة مثبطة، وتنتج باقي الجراثيم المعوي الكوليسينات المثبطة colicins). إن قدرة العوامل الممرضة المعوية الكولونية (مثل الشيغلا الزحارية) على غزو المخاطية المعوية تسمح لهذه المتعضيات بالتكاثر بشكل أفضل.

الجدول 102-1. العوامل الممرضة الرئيسية في الإصابات الإسهالية الحادة

\* العوامل الممرضة الغازية/المحربة

الشيغلا

السالمونيلا

المطثيات، الحاملية

العضيات بطيرة الحال، الدم\*

البريشيا المعوية الكولونية

البريشيا الكولونية المعوية النزفية (EHEC)

المطثيات الضعيفة

عديروس، حروثا

المبروسات، الأخرى

التحول الحال، التمسح

\* العوامل الممرضة غير الغازية

البريشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي (ETEC)

صمات الخمجية

الجيارديا، لامبيليا

هملشة الأبواغ، الحرسية

المطثيات الحلية، المفيدة، حارثون، وحمات، وحمات، وحمات

الأوباء الحلقية الكاتالانيسية، Chlamydia trachomatis

\* الأسباب الجرثومية لتسمم العدالي الحداث بالذيفان

المعدويات المدمجة، اقتر، حصاة قصيرة 2-6 ساعات/

المطثات الحاطمة (فترة حضانة أطول 1-2 ساعة)

العصيات الزرق (فترة حضانة قصيرة، أطول 1 ساعة)

\* التحوي، شحاش، يتواسطه، ذيفان

\* إسهال، يتواسطه، السعال، المعوي، الإفرازي.

الأمعاء الغليظة وبوجود المعالجة بالصادات التي تحد من نمو الفلورا الجرثومية الطبيعية. تستطيع هذه المطثيات أن تنتج ذيفانات خلوية قادرة على إحداث تخريب مخاطي شديد مؤدية إلى التهاب كولون يملك مظهراً غشائياً كاذباً أو قد يشابه التهاب الكولون المنتشر الذي يشاهد في داء الشيغلا.

### التسمم الغذائي (الناجم عن الذيفانات الخلوية، الذيفانات المعوية الإفرازية، و/أو الذيفانات العصبية):

يتم ابتلاع بعض الذيفانات مباشرة مع الطعام كما هو الحال في التسمم الغذائي بالمتقويات المذهبة و العصيات الزرق. تنمو هذه المتعضيات لتصل إلى تراكيز عالية في الطعام وتسبب الذيفانات التي تنتجها أعراض التسمم الغذائي. وتشمل التظاهرات المميزة للتسمم الغذائي الحاد فترة حضانة قصيرة (2-6 ساعات) ومعدلات هجوم عالية (75٪ تقريباً من السكان هم بحالة خطيرة) وإقياءات بارزة (ربما تكون ناجمة عن تأثير الذيفانات العصبية الممتصة على الجملة العصبية المركزية).

يمكن أن تتجم متلازمات التسمم الغذائية ذات فترة الحضانة الأطول قليلاً (8-16 ساعة) عن متعضيات مبتلعة مع الغذاء والتي تقوم بإنتاج الذيفانات أثناء تضاعفها في الأمعاء. في هذه الحالة تنتج العصيات الزرق ذيفانات خلوية تشابه الذيفان المتغير (LT) الذي تنتجه البريشيا الكولونية. وهكذا فإن متلازمة التسمم الغذائي ذات فترة الحضانة الأطول والناجمة عن العصيات الزرق (المرافقة غالباً مع ابتلاع أرز ملوث). قد تشابه الإسهال المحدث بالبريشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي (ETEC). تستطيع المطثيات الحاطمة أن تنتج كلاً من الذيفان المعوي الإفرازي و الذيفان السام الخلوي بعد ابتلاعها وتضاعفها في الأمعاء، وتنتج أيضاً تسمماً غذائياً ذا فترة حضانة أطول. يكون الغثيان والإقياء أقل وضوحاً من الإسهال في متلازمات التسمم الغذائي التي تكون فترات حضانتها أطول.

### الإسهال الناجم عن العوامل الممرضة الغازية

يكون الإسهال الناجم عن عوامل ممرضة غازية مصحوباً عادة مع حمى وأعراض جهازية أخرى تضم الصداع والألم العضلي. قد يكون الألم البطني الماغص واضحاً ويمكن أن يقوم المريض بتبرز كميات صغيرة من البراز بفواصل متكررة وتكون مترافقة غالباً مع زحير، تحدث المتعضيات الدقيقة الغازية استجابة التهابية واضحة غالباً. لذا فإن البراز يحوي خلال قيحية، وكميات كبيرة من البروتين، ودم واضح غالباً. نادراً ما ينجم التجفاف الشديد عن هذا النوع من الإسهال لأن حجم سائل الإسهال يكون صغيراً ونادراً ما يتجاوز 750 مل/يوم في البالغين. على الرغم من أن بعض التظاهرات السريرية تكون إحصائياً أكثر تكراراً في الإسهالات الغازية الناجمة عن بعض العوامل الممرضة المعوية (مثلاً: الآلام العضلية الأكثر شدة في داء الشيغلا، ذرى الحرارة الأكثر ارتفاعاً في داء السالمونيلا) إلا أن المميزات الوبائية تكون أكثر فائدة من العلاقات أو الأعراض في تحديد العامل المسبب للإصابة في الإصابات الإسهالية الغازية. (الجدول 102-2).

#### داء الشيغلا الحاد

يحدث داء الشيغلا الحاد عندما يتناول الأشخاص الموهيون الماء أو الطعام الملوث برازياً.

تضم الذيفانات المستقرة التي تنتجها البريشيا الكولونية (Stable Toxin ST) متضمنة STa، الذي يسبب إفراز السائل المعوي من خلال تفعيل الغوانيلات سيكلاز. و STb، يسبب إفراز السائل المعوي بألية غير معروفة حتى الآن. يملك كل من STa و STb بدءاً أسرع مدة وفعالية أقصر من الذيفان المتغير للبريشيا الكولونية. يمكن أن تنتج الذيفانات المعوية المفردة أيضاً من قبل جراثيم ممرضة معوية أخرى تسبب الإسهال بشكل رئيسي بواسطة الفزو المباشر (مثل السالمونيلا التيفية، الشيغلا الزحارية).

### الإسهال المحرض بالذيفان الخلوي

الذيفانات الخلوية عبارة عن عوامل منحلة تقوم بتعطيم الخلايا الظهارية المخاطية بشكل مباشر. تنتج الشيغلا الزحارية ذيفاناً (ذيفان الشيغلا Shiga) يسبب التهاب كولون تخريبي يشاهد في المرضى المصابين بداء الشيغلا. يتم إنتاج ذيفان خلوي مشابه جداً من قبل ذراري البريشيا الكولونية النزفية المعوية التي تترافق مع التهاب الكولون النزفي والمتلازمة اليوريميائية الانحلالية. تتضمن الجراثيم الأخرى القادرة على إنتاج الذيفان الخلوي المطثيات الحاطمة والضممة نظيرة الحالة للدم. تتكاثر المطثيات الحاطمة والتي تبتلع غالباً مع اللحم أو لحم الطيور الملوثين ضمن الأمعاء الدقيقة وتنتج ذيفاناً معوياً إفرازياً له فعالية ذيفان خلوي أيضاً يشابه الإسهال المحرض بالذيفان والناجم عن المطثيات الحاطمة ذلك الإسهال الناجم عن المتقويات المذهبة والعصيات الزرقاء حيث تكون فترة حضانته قصيرة ومدة المرض قليلة (أقل من 36 ساعة). يمكن للمطثيات الضعيفة أن تستمر

الجدول 102-2. المميزات الوبائية للمرض المعوية الغازية الشائعة المتفاهرات الوبائية

| المتعضيات المتفاهرة                | المتفاهرات الوبائية  | الصادات                 |
|------------------------------------|--|-------------------------|
| أنواع الشيلا                       | حائحات في مراكز رعاية الأطفال أو منشآت الرعاية، الانتقال من شخص لآخر               | نعم                     |
| أنواع السالمونيلا اللاثيفية        | أدواء حيوانية تنجو من التحصيف في المنشآت الدنية والطيرية نادراً والدحمية المعالجة  | نادر                    |
| 7 معطيات العدالة                   | أدواء حيوانية، انتشار واسع في العالم، تنقل في منشآت الدنية                         | معالجة مكثفة للمرضى شدة |
| البريسنيا الشبيهة للأعما و الكولون | أدواء حيوانية، تنقل أحياناً بالمنتجات الدنية                                       | نعم                     |
| المسبات شيرة الحالة                | المياه المالحلة الشاطئية، تنقل بواسطة القريدس والمحار غير المطبوخين جيداً          | لا                      |
| مضطبات عضوية                       | تتبع دوماً المعالجة بالصادات   | نعم                     |
| فيروس الروتا                       | أوبئة بين الأطفال انتشار عالمي عبر شائع وخفيف في البالغين                          | لا                      |
| فيروس نوروول                       | نموذج جائحات صغيرة، لا يوجد ميل محدد لفئة عمرية                                    | لا                      |
| المتحول الحال للمح                 | الانتقال من شخص لآخر، نادراً حاداً في الولايات المتحدة وكندا، نعم وأوروبا الغربية. | نعم                     |

### العوامل الممرضة الغازية الأخرى

تسبب المتعضيات الثلاثة التالية (البريسنيا الملحية للأعما و الكولون والضمات نظيرة الحالة للدم والإيشريشيا الكولونية الغازية المعوية (EIEC)) أيضاً غزواً نسيجياً وإصابات إسهالية حادة يمكن أن لا تميز سريرياً عن تلك الناجمة عن العوامل الممرضة المعوية الجرثومية الغازية الأكثر شيوعاً (الجدول 120-2).

وتسبب سلالة أخرى متميزة من الأيشريشيا الكولونية، H7 E.coli و 0157 النزفية المعوية إسهالاً مدمماً بدون أدلة على التهاب المخاطية (براز دمى عياناً مع كريات بيض قليلة أو غائبة)، وهي نادرة مع حمى قليلة أو بدون حمى. يسبب الذيفان الشبيه بالشيغا Shiga تحطم المخاطية المعوية، والتي يعتقد أنها أيضاً مسؤولة عن المتلازمة الانحلالية اليوريميائية، والتي تحدث في 2 إلى 5٪ من المرضى. في العقد الماضي، كانت EHEC مسؤولة عن اندلاعات متعددة لأدواء إسهالية حادة، وتترافق أغلبها مع هضم لحم الهمبرغر المطبوخ بشكل غير كافٍ.

رغم أن معظم العوامل الممرضة المسببة للإسهال تحدث إما إسهالاً غازياً أو بالذيفان المعوي، إلا أن كلا العمليتين تساهم في الإصابة في بعض الحالات. بغزو بعض الذراري من الشيغلا و السالمونيلا اللاثيفية و البريسنيا الملحية للأعما و الكولون و العطيفات الصائمة وتنتج ذيفانات معوية إفرزية في الزجاج. يمكن لمثل هذه الذيفانات المعوية أن يلعب دوراً مساهماً في الإصابات الحادة، إلا أن القدرة الغازية لهذه المتعضيات تكون ذات أهمية أعظم في قدرتها على إحداث المرض.

### الأسباب الفيروسية للإسهال

يفرغوك من فيروس الروتا وعامل نوروولك الخلايا الظهارية الزغامية ويخربها مع درجة من الأذية تتراوح من تشويه بسيط في الخلايا الظهارية إلى انسلاخ الزغابات. فرضياً يسبب كل من فيروس الروتا وعامل النوروولك الإسهالي عن طريق التدخل في امتصاص المفرزات

يمكن أن يحدث داء الشيغلا بعد ابتلاع 10-100 متعضية دقيقة. ولهذا السبب بشكل رئيسي فإن الانتقال المباشر من شخص لآخر (مثل ما يحدث في مراكز الرعاية اليومية) يكون شائعاً في داء الشيغلا أكثر منه في الأخماج الجرثومية المعوية الأخرى. تتكاثر المتعضية أولاً في الأمعاء الدقيقة محدثة إسهالاً مائياً غير التهابي، بعد ذلك تغزو المتعضية ظهارة الكولون مسببة البراز الدموي المميز. وبعكس السالمونيلا فإنه نادراً ما يحدث تجرثم الدم بالشيغلا. يتراجع المرض عادة عفوياً بعد 3 إلى 6 أيام إلى أنه يمكن تقصير السير السريري بإعطاء الصادات (راجع الجدول 102-2).

### داء السالمونيلا الحاد

ينتج داء السالمونيلا الحاد عادة عن تناول اللحم أو المنتجات الدنية أو الطيرية الملوثة، تنقل السالمونيلا اللاثيفية من العالم الصناعي غالباً عن طريق وجبات الطعام المحضرة و المجففة والمعالجة تجارياً. بعكس الشيغلا تكون السالمونيلا مقاومة للتجفيف. تقوم السالمونيلا اللاثيفية أولاً بغزو الدقاق النهائي. تسبب المتعضية نموذجياً إصابة قصيرة (2 إلى 3 أيام) وتتميز المرض بالحمى والفثيان والإقياء والإسهال. (وهذا مغاير تماماً للإصابة الحموية التي تمتد 3-4 أسابيع والتي لا تترافق عادة مع الإسهال و الناجمة عن السالمونيلا التيفية).

### خمج العطيفات الصائمة

يمكن أن تكون العطيفات الصائمية مسؤول عن حوالي ثلث الاسهالات الحموة الحاد في أمريكا الشمالية. يمكن أن تغزو هذه المتعضية كلاً من الأمعاء الدقيقة والكولون. وهكذا يكون نطاق الأعراض واسعاً ويتراوح من المتلازمة ذات النمط الشيغلاني الحادة وإلى الإصابات الإسهالية الأخف ولكن الأكثر بروزاً.

غير المكتسبين لمناعة القادمين من البلاد المتقدمة البلاد النامية ويحدث لديهم معدلات حدوث عالية من إصابات الإسهال (إسهال المسافرين) تكون المتعضيات المسؤولة عن هذه الحوادث هي نفسها التي يزورونها.

بالإضافة إلى العوامل الممرضة المذكورة سابقاً، يمكن لبعض العوامل الممرضة القادرة على الانتقال بالجنس، والتي قد يسبب ادواء إسهالية حادة بين الجنوسيين الفعالين جنسياً (راجع الفصل 106) أن تختلف عن تلك التي تسبب معظم الحوادث في الجمهرة العامة من السكان.

## التشخيص

إن تحديد العامل المسبب أثناء تدبير الإصابات الإسهالية المهددة للحياة لا يعد مهماً مثل الإعاضة السريعة للشوارد المفقودة. يمثل فقد السوائل السبب الرئيسي للأمراض الخطيرة والوفيات في الأمراض الإسهالية. وعلاوة على ذلك، أثبتت المعالجة بالصادات قيمتها في أقلية قليلة من الحالات فقط (راجع الجدول 102-2). تعد معرفة وبائيات الإصابة أكثر فائدة غالباً من التقنيات المخبرية في تحديد الحالات التي يمكن أن تكون المعالجة بالصادات مفيدة! يظهر الشكل 102-1 مقارنة منهجية للتشخيص والتدبير.

يمكن أن يكون فحص محضرات البراز الملونة بأزرق المتيلين لكشف الكريات الحمر والخلايا القيقية مفيداً في التمييز بين الإصابات الإسهالية الحادة والتلجمة عن عوامل ممرضة غازية وتلك الناجمة عن عوامل ممرضة غير غازية. يمكن تحقيق هذا بسهولة بإضافة قطرة واحدة من أزرق المتيلين إلى قطرة واحدة من سائل البراز أو المخاط ثم تعريض المحضر للتجفيف في الهواء وفحص العينة تحت عدسة التكبير القوي الجافة للمجهر. يمكن مشاهدة القليل، إن وجد من الكريات الحمر أو البيض في براز المرضى المصابين بإسهال ناجم عن متعضيات غير غازية (مثل ETEC). يوجد عدد متفاير من الكريات البيض والحمر في الإسهالات الثانوية للجراثيم الغازية (مثل *الشيغلا*) أو الذيفانات الممرضة للخلايا (مثل *ذيفان المطثيات الصعبة*).

يعد التشخيص الدقيق لأي إصابة إسهالية تمتد أكثر من 4 إلى 5 أيام أمراً مهماً لأن هذه الإصابات (مثل الجيارديا) يمكن أن تكون قابلة للاستجابة للمعالجة بصادات معينة. وأكثر من ذلك يمكن أن يعطي التطهير الباطني للمرضى الذين يكون لديهم فحص البراز وزرعه سلبين، فائدة في تشخيص الأمراض غير الخمجية (مثل التهاب الكولون القرصي، وداء كرون).

## التدبير: مبادئ عامة في معالجة إعاضة السوائل السوائل الوريدية

تستجيب جميع الأمراض الإسهالية الحادة لمعالجة إعاضة السوائل المشابهة، لأن الإسهالات الخمجية الغزيرة في البالغين تسبب وبشكل منسجم نفس نموذج الشوارد المفقودة. يمكن تصحيح فقد السوائل في الإسهال الشديد بسرعة بواسطة التسريب الوريدي لسوائل تقارب تلك

المعوية الطبيعية. يمكن أن يحدث هذا من خلال التخریب الانتقائي لذرى الخلايا الزغابية الامتصاصي مع الإبقاء على الخلايا الإفرازية في التجاوب. يمكن أن يحدث لدى المرضى المصابين حمى خفيفة الدرجة وآلام بطنية ماغصة خفيفة إلى معتدلة. يكون البراز مائياً عادة وتشابه محتوياته ما يحدث في الإصابات غير الغازية، مع وجود خلايا التهابية قليلة. وربما بسبب عدم تخریب الكولون.

## الأسباب الأولية للإسهال

في أمريكا الشمالية، تكون مصاد الجبال الصخرية للمياه المنشأ الرئيسي للجائحات الصغيرة *بالجيارديا لامبلييا*. وكما هو الحال في داء الشيغلا يحتاج هذا الداء لابتلاع عدد قليل من المتعضيات لحدوثه. تتكاثر المتعضيات في الأمعاء الدقيقة وترتبط بها وتغزو المخاطية أحياناً، لكنها لا تؤدي إلى تخرب كبير في الخلايا المخاطية، تتراوح التظاهرات السريرية من إصابة إسهالية حموية حادة إلى إسهال مزمن مترافق مع سوء امتصاص ونقص وزن. يمكن وضع التشخيص بإظهار المتعضية سواء في البراز أو في المخاطية المفجعة أو بواسطة خزعة الأمعاء الدقيقة. يمكن أن تسبب *التحولات الحالة للنسج متلازمات* معوية تتراوح من إسهال خفيف إلى التهاب كولون زحاري صاعق مع براز دمى متكرر وحمى وآلم بطني شديد. على الرغم من أن *التحول الحال للنسج* يملك توزعاً واسعاً في العالم إلا أنه يعتبر سبباً غير شائع للإسهال في الولايات المتحدة. تسبب ثلاثة أولي أخرى، *Cyclospora cayetanensis*, *Isosporabelli*, *Cryptosporidium pavum* إصابة إسهالية محددة لذاتها أحياناً في الأفراد الأصحاء سابقاً ويمكن أن تسبب إصابة إسهالية شديدة مهددة للحياة في المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسب. يظهر فحص البراز بالـ *Entamoeba*, *Giardia*, *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* وقد نحتاج للخزعة أحياناً من أجل التشخيص.

## اعتبارات وبائية عامة

يتعرض الأطفال (حتى سنتين من العمر) في البلاد النامية حيث يكون الإصحاح غير كافياً إلى حوادث متعددة من الإسهال، وهذا يؤدي إلى توليد مناعة معوية لمعظم العوامل الممرضة المعوية في البيئة المحيطة بهم. تكون معظم هذه الحوادث الإسهالية خفيفة لكن بعضها قد يكون مهدداً للحياة. في هذه المناطق يسبب فيروس الروتا والـ *ETEC* (الايشرشيا الكولونية المنتجة للذيفان المعوي) معاً الغالبية العظمى من الإصابات الإسهالية، تكون أخماج *الشيغلا* أقل شيوعاً بكثير خلال هذه الفترة.

يحدث لدى الرضع والأطفال الصغار في البلاد الصناعية حوادث إسهالية أقل مما يحدث في البلاد النامية. ويشكل فيروس الروتا العامل المسبب الأكثر شيوعاً. يكون معظم الحوادث خفيفة وتكون أخماج *ETEC* و *الشيغلا* غير شائعة باستثناء ما يحدث في بعض الجماعات المحددة من السكان (مثل الأفراد الموجودين في منشآت الرعاية).

تكون الإسهالات الخطيرة سريريا غير شائعة نسبياً في البالغين في أنحاء العالم باستثناء بعض الجائحات المحددة أو الأوبئة شائعة السبب الناجمة عن الطعام أو الماء الملوثن. إلا أنه عندما يزور البالغون



- يمكن تحقيق إعاضة السوائل كذلك بالطريق الفموي باستعمال

الجدول 102-3، سائل إعادة الإماهة الفموية

| المكونات (غ/ل) | محتوى المتواد (مجمول/ل) |
|----------------|-------------------------|
| NaCl - 3.5 غ   | 90 Na2                  |
| NaHCO3 - 2.5 غ | 40 Cl                   |
| HCl - 5 غ      | 77 HCl                  |
| سكر - 20 غ     | 110 سكر                 |

جميع الحالات، في المرضى معتدلي المرض (حمى، تقرحات مخاطية و/أو أغشية كاذبة) يجب البدء بالميترو نيدازول (500 مغ كل 8 ساعات لمدة 7 أيام) بناء على أسس الشك السريري القوي وقبل إثبات التشخيص بمقايضة البراز لكشف ذيفانات/المطثيات الصعبة. يجب استعمال الفانكومايسين الفموي فقط في الحالات الشديدة. يجب تجنب المعالجة التجريبية بهذه الصادات في المرضى المصابين بإسهال خفيف لأنها قد تؤدي إلى ظهور جراثيم مقاومة للصادات مثل المكورات المعوية المقاومة للفانكومايسين.

تنقص الصادات من مدة وشدة داء الجيارديا، في البالغين يبدو أن الميترو نيدازول 250 مغ كل 8 ساعات لمدة 3 أيام والكيناكرون 300 مغ/يوم كل 7 أيام لهما فعالية متساوية. يتطلب داء التحولات المعوي الحاد معالجة بالصادات. ويعد الميترو نيدازول 750 مغ كل 8 ساعات لمدة 5 أيام الخيار الأول في المعالجة. تنقص مدة الإسهال الناجمة عن متماثلة الأبواغ الجرسية بشكل كبير بإعطاء التري ميتبريم - سولفا ميتوكسازول مرتين يومياً لمدة 5 أيام.

### الوقاية بمضادات الجراثيم

تعد الصادات الوقائية فعالة في الوقاية من إسهال المسافرين والذي ينجم غالباً عن ETEC. يكون كل من Daxycycline و التري ميتبريم - سولفاميتو كازول فعالاً لوحده عندما يؤخذ مرة يومياً لمدة 3 أسابيع - إلا أنه وبسبب الاستجابة السريعة في معظم المرضى للمعالجة المبكرة - بأي من هذه الأدوية الثلاثة فإن الخطورة الكافية لهذه الأدوية (التأثيرات المعاكسة) تفوق أهمية مزاياها الوقائية في معظم الحالات.

### المعالجة العرضية

لا تكون المعالجة العرضية الداعمة ضرورية لكنها قد تعطى راحة عرضية معتدلة في الإسهالات الخمجية الحادة المترافقة مع ألم البطن الماغص. يمكن أن تحسن ساليبيلات البزموت 0.6 غ كل 6 ساعات من أعراض إسهال المسافرين. كما أن الأدوية التي تنقص حركية الأمعاء (مثل الكودئين، الديفينوكسيلات، اللوبيراميد) تريح أيضاً الألم البطني الماغص المترافق مع العديد من الأدوية الإسهالية الحادة لكنها خطيرة لأنها يمكن أن تعزز من شدة الإصابة في داء الشيغلا، النمط الرئيسي للإسهالات الجرثومية الغازية.

لإسهالية الناجمة عن المتعضيات الغازية مختلفة تماماً عن تلك الناجمة عن الجراثيم المنتجة للذيفان المعوي.

### المعالجة المضادة للجراثيم

لا تتطلب معظم الإسهالات الخمجية الحادة معالجة بالصادات (راجع الجدول 102-2). من بين الإسهالات الجرثومية غير الغازية، تنقص الصادات من حجم الإسهال بشكل مثير في الكوليرا فقط. يعد الدوكسي سيكلين 300 مغ بجرعة وحيدة هو الخيار الأساسي في المعالجة.

من بين الإسهالات الجرثومية الغازية تنقص المعالجة قصيرة الأمد بالصادات من مدة وشدة داء الشيغلا بشكل كبير. مركبات الكينولون مثل السيبر فلوكساسين، بجرعة 500 ملغ يومياً، إذا كانت المتعضية حساسة له.

يمكن أن تكون المعالجة بالصادات مفيدة أيضاً في إنقاص مدة وشدة التهاب الأمعاء المحدث بالير سينيا والعطيفيات. ويكون السيبرو فلوكساسين 500 مغ مرتين يومياً لمدة 5 أيام مفيداً ضد هذه العوامل المرضية أيضاً. لا تملك الصادات أي قيمة معروفة في أخماج الضمات نظيرة الحالة للدم. يمكن للصادات في التهاب الأمعاء بالسالمونيلا اللاتيفية غير المضاعف أن تطيل الطرح البرازي للسالمونيلا. إلا أن معالجة التهاب المعدة والأمعاء بالسالمونيلا اللاتيفية يمكن أن تكون مستطبة في حالات معينة للوقاية من تجرثم الدم ومضاعفاته (مثل التهاب السحايا، الخمج في بطانة الوعاء، أخماج الطعوم الوعائية أو المفاصل). وبذلك تكون المعالجة حتى الإقلاع بالسيفالو سيبورينات الجيل الثالث أو الكينولون مستطبة في المرضى المثبطين مناعياً والمرضى المصابين بمرض تصلبي عصيدي متقدم والمرضى المصابين بداء الخلية المنجلية والمرضى الذين لديهم طعوم وعائية أو عظمية.

تستطد المعالجة بالصادات وبشكل متناقص في تدبير الإسهال المترافق مع الصادات. يتطور الإسهال المترافق مع الصادات في 1-15% من المرضى الذين يتلقون صادات واسعة الطيف وينتج عن الذيفان الخلوي الذي تنتجه المطثيات الصعبة التي تتكاثر في المخاطية الكولونية عندما تضطرب الفلورا الطبيعية. على الرغم من أن الإسهال المترافق بالصادات يتميز عادة بإسهال خفيف إلا أنه قد يحدث التهاب كولون غشائي كاذب مهدد للحياة. ويجب إيقاف الصاد المسؤول في

## أنواع العظام والمفاصل

### التهاب المفاصل Arthritis

الحركة واضحاً. إلا أنه في بعض الحالات وخاصة في المرضى المصابين بداء ريثاني مبطن والذين يتلقون معالجة بالستيروئيدات القشرية قد تكون الموجودات السريرية المشيرة للخمج خفيفة. في هؤلاء الأفراد الذين يكونون في خطر كبير لالتهاب المفاصل الانتاني يمكن أن يكون الخمج الإضافي للإصابة السابقة صعب التمييز من نوبات الأمراض الباطنة المتعددة. تكون الأعراض المتناظرة في المفاصل المتعددة أكثر إشارة نحو حدوث هجمة رئوية. إلا أن حوالي 10٪ تقريباً من حالات التهاب المفاصل الإنتاني تصيب أكثر من مفصل.

#### التشخيص التفريقي لالتهاب المفاصل

##### الوحيد المفصل أو متعدد المفاصل الحاد:

تستطيع الترسيبات البلورية (نقرس حمض البول، النقرس الكاذب بيروفوسفات الكالسيوم). الداء الريثاني، الذئبة الحمامية الجهازية وأدواء المفاصل التنكسية أن تؤدي إلى التهاب مفصل وحيد حاد. يمكن أن تظهر الصور الشعاعية أدلة على ذات العظم والنقي، توفيات النقرس gouty Tohe، أو التكتفات الخطية لداء الكلاس الغضروفي التي تعد مميزة للنقرس الكاذب، يجب بزل جميع المفاصل المعضة المتورمة الحمراء، ويجب زرع السائل الزليلي هوائياً ولا هوائياً. يجب فحص المحضرات الملونة بغرام واللطاخات الرطبة للسائل باستخدام المجهر المستقطب للبحث عن البللورات. يكون تعداد وكيماويات الكريات البيض في السائل الزليلي ذات قيمة محددة في التشخيص التفريقي لالتهاب المفصل الانتاني المشكوك. إلا أنه وكقاعدة عامة، يوحي تعداد الكريات البيض (WBC) في السائل الزليلي الأكثر من 100.000 خلية/ميكرو ليتر بوجود خمج أو مرض محرض بالبللورات (راجع الجدول 78-3). يجب الحصول على زرع دم في جميع حالات التهاب المفصل الانتاني المشكوك.

#### المعالجة

يشمل التدبير في التهاب المفصل الانتاني الحاد عنصرين رئيسين وهما التفجير والصادات. يجب أن تزيل عملية البزل الأولى بالإبرة للمفصل الانتاني قدر المستطاع من السوائل. يجب أن يكون اختبار الصادات مبنياً على التظاهرات السريرية ونتائج تلوين غرام. يمكن معالجة خمج العقنوديات بالنسلينات المقاومة للبسيليناز أو الفانكوميسين. يجب معالجة خمج البنيات بالسفترياكسون 18 كل 24 ساعة لمدة 10 أيام، كما يجب أن يعالج التهاب المفصل الناتج عن العصيات سلبية الغرام بالأمينو غليكوزيد أو الكينولون مثل السيبروفلوكساسين بالإضافة إلى أي داء آخر فعال ضد العصيات سلبية الغرام مثل

جميع حالات التهاب المفاصل الخمجية في المفاصل الطبيعية. الانزعاج الدموي في المفصل لدى البالغين، في حالات نادرة. يمكن يذوي الرض داخل المفصلي إلى التهاب مفصل انتاني. تضم العوامل مسببة لالتهاب المفاصل الخمجي. الجراثيم والفيروسات المتفطرات والفطور. أيضاً تستطيع بعض الفيروسات مثل فيروس التهاب الكبد البائي أن تسبب التهاب مفاصل متعدد عن طريق ترسب المعقدات المناعية. تبطن الأليات المناعية أيضاً متلازمات التهاب المفاصل المشاهدة بعد الإسهال الناجم عن *السالمونيلا*، *الشيغلا*، *اليرسينيا* و *المطثيات* الصعبة، ويتشارك معظم الأفراد الذين يصابون بمتلازمة التهاب المفاصل بعد الزحار بمستضد الكريات البيض البشرية HLA B 27 (راجع الفصل 79).

#### التهاب المفاصل الحاد

تؤهب أمراض المفاصل والباطنة وخاصة الداء الريثاني لحدوث التهاب المفاصل الإنتاني. يعطي العديد من المرضى المصابين بالتهاب مفاصل إنتاني قصة رض مفصلي سابقة لأعراض الخمج. بشكل يمكن إدراكه، يسمح تهتك الأوعية أثناء تجرثم الدم العابر اللانوعي بسقوط الجراثيم في الغشاء الزليلي أو السائل المفصلي النزلي أو الرضي مؤدياً إلى بدء الخمج.

#### الجرثومات

تعد العقنوديات المذهبة السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل الانتاني (الجدول 103-1). يكون المرضى المصابون بأمراض مفصلية باطنة ومدمنوا المخدرات الوريدية في خطر خاص لحدوث الخمج بهذه المتعضية. تعد الزوائف الزنجارية سبباً هاماً آخر لالتهاب المفصل الإنتاني لدى مدمني المخدرات الوريدية.

تعد العصيات سلبية الغرام الأخرى أسباباً غير شائعة لالتهاب المفصل الانتاني وتوجد بشكل رئيسي بين المرضى المسنين الموهنين المصابين بالتهاب مفاصل مزمن. تعد الناييسيريا البنية العامل الممرض الأكثر احتمالاً في البالغين الأصغر من 30 سنة. وتكون المعزولات المسببة لخمج البنيات المنتشرة مع التهاب المفاصل مقاومة عادة للقتل بالمصل العادي.

#### التظاهرات السريرية

تكون أعراض التهاب المفصل الانتاني موجودة عادة قبل أيام قليلة فقط من توجه المريض نحو الطبيب. تكون الحمى شائعة ويمكن أن تحدث قشعريرة نافضة. تعد الركبة المفصل الأكثر إصابة ويكون مؤلماً ومتورماً عادة. يمكن أن يوجد السائل في معظم المفاصل المصابة ويكون تحدد



الجدول 103-1. التهاب المفاصل الخمجي - الحاد

| المميزات   | العامل المسبب  | جروثومي |
|--|--|---------|
| الأكثر شيوعاً، وحيد المفاصل عادة وتصيب المفاصل الكبيرة الأكثر شيوعاً لدى الشباب النشطين جسدياً، تكون عادة عديدة المفاصل في عدداً، تتوافق غالباً مع أوقات خلل في محصورة بشكل كبير بمدمني المخدرات الوريدية، تصاب غالباً المفاصل القضي الترقوي | تخفوذيات مدمجة<br>الغابسية البنية  |         |
| عديدة المفاصل عادة مع انصباب مفصلي قليل وتعداد كريات بيض محيطي طبيعي.  | النزوانف الوريدية<br>عبر وسائط الشباب الكبد البائي، الحصص الكفاف،<br>فيروس بارفو | فيروس   |

مثل التهاب الكبد B والحصبة والبارفو فيروس والنكاف مع التهاب المفاصل العديد.

ينتج التهاب المفاصل في النكاف والحصبة عن الخمج المباشر للنسيج المفصلي، أما في فيروس التهاب الكبد البائي فيكون التهاب المفصل ثانوياً للاستجابة المناعية للثوي ضد الفيروس، تكون هذه العمليات محددة لذاتها. يجب التفكير بداء المصل، النقرس عديد المفاصل، داء السار كوتيد، الداء الريثاني وأدواء النسيج الضام الأخرى في التشخيص التفريقي. ولأن 10% من حالات التهاب المفاصل الانتاني تصب أكثر من مفصل واحد فيجب بزل جميع المفاصل الملتهبة الحادة الحاوية على سائل لنفي الخمج الجرثومي.

يمكن أن يتظاهر الخمج بالبنيات المنتشرة (راجع الفصل 106) بحمى، التهاب أغصان الأوتار أو التهاب مفاصل يصيب مفاصل عديدة مع طفق مميز. يمكن أن يكون الطفق حبرياً لكنه يتألف عادة من عدة إلى عشرات البثرات على قاعدة حمامية. تكون الزروع المأخوذة من السائل المفصلي سلبية عادة في هذه المرحلة لكن زرع الدم يكون إيجابياً غالباً، ويمكن أن يظهر تلويين غرام للبثرة العامل الممرض. يكون السيفترياكسون 1غ/يوم لمدة 10 أيام شافياً.

### التهاب المفاصل المزمن

يمكن أن تؤدي المتغيرات والفتور إلى التهاب مفاصل كليل متطور ببطء يصيب عادة مفصلاً واحداً فقط أو عدة مفاصل متجاورة مثل تلك المفاصل الموجودة في الرسغ واليد (الجدول 103-2) ويمكن أن تكون الحمى منخفضة الدرجة أو غائبة. يمكن أن تكون زروع السائل المفصلي سلبية لا يملك بعض المرضى المصابين بالتهاب مفاصل درني أي دليل على إصابة فعالة في الرئة. وكقاعدة عامة، يجب أخذ خزعة للزرع والفحص النسيجي من الغشاء الزليلي لدى المرضى المصابين بالتهاب مفصل وحيد مزمن يشير وجود الحبيبومات إلى احتمال وجود خمج متفطري أو فطري، يجب أن يؤكد الزرع التشخيص.

السيفالو سبورين. وفي مدمني المخدرات الوريدية يجب أن يكون الدواء الثاني فعالاً ضد الزوائف. ولذلك تستطب البنسلينات واسعة الطيف مثل البيبراسلين أو السيفالو سبورينات الجيل الثالث مثل السيفتازايديم. يجب معالجة التهاب المفاصل الناجم عن *العنقوديات المذهبة* أو العصيات سلبية الغرام بالصادات لمدة 4-6 أسابيع. وإلا فإن المعالجة بالصادات لمدة 2-3 أسابيع تكون كافية للقضاء على الخمج.

تتراكم السوائل عادة في المفاصل الإنتانية مرة أخرى (مع الاستثناء الملحوظ للمفاصل المخمجة بالبنيات) بعد المعالجة البدئية. يجب أن تفرغ هذه التراكمت بالبزل المتكرر بالإبرة عند الحاجة. تشمل استطبانات التفجير الجراحي المفتوح للمفصل الفشل في هبوط تعداد الكريات البيض في السائل المفصلي بعد 5 أيام من المعالجة بالصادات والبزل المتكرر بالإبرة، ووجود سائل ذو فجوات ضمن المفصل. يُفجر التهاب المفاصل الإنتاني في الحوض عادة جراحياً بسبب الصعوبة والخطورة الكامنة لبزل المفصل المتكرر بالإبرة. يجب التفكير بالتفجير الجراحي المبكر أيضاً في الأخماج المفصلية بالعصيات سلبية الغرام *والعنقوديات المذهبة*. تعد ذات العظم والنقي اختلاطاً غير شائعاً لالتهاب المفصل الإنتاني غير المعالج أو المعالج بشكل غير ملائم. في الحالات التي يتأخر فيها التشخيص والمعالجة يجب إجراء صور شعاعية للمفصل المصاب في بدء وانتهاء المعالجة.

### التهاب المفاصل العديد

لا يمكن عزو التهاب المفاصل الذي يصيب مفاصل متعددة عادة للفرز الجرثومي المباشر. في العديد من الحالات يمثل التهاب المفاصل العديد عملية متوسطة مناعياً. يمكن أن تتظاهر الحمى الرئوية الحادة والتي هي استجابة مناعية متأخرة لخمج العقديات المجموعة A. على شكل التهاب مفاصل متنقل غير متناظر في الركبتين، الكاحلين، المرفقين، الرسغين. توجد الإصابة القلبية، العقيدات تحت الجلد، أو الحمامى الهامشية في عدد قليل من الحالات. يوجد لدى معظم المرضى دلائل مصلية على الخمج العقدي الحديث. وتكون أضداد ASLO (أضداد الستربتوليزين 0) وأضداد DNase، وأضداد الهيالو روينداز متواجدة عادة. تكمن أهمية وضع تشخيص الحمى الرئوية في الحاجة إلى الوقاية طويلة الأمد ضد خمج العقديات واستجابة هذه الإصابة السريرية للساليسيلات. يمكن أن تتوافق الأخماج الفيروسية

الجدول 103-2. أسباب التهاب المفاصل الخمجي - المزمن

التدري  
المتغيرات اللادرنية  
الفتور  
داء لايه (قليل المفاصل)

الجدول 103-3 المعامل المؤهبة لقوات العظم والنقي دموية المنشأ

| المحلل                 | المعامل المرضي المحصل                    |
|------------------------|--|
| أبيض المحدرات الوريدية | أنتقوديات الدموية ، السلفه الزنجارية     |
| الخطرة الوريدية        | المنقوديات المنقوية ، المنقوديات الدموية |
| أخماج السيل الشوكي     | الخراجات البيضاء                         |
|                        | الخراجات المدمية                         |

يكون مصوناً في ذات العظم والنقي. في الأسبوعين الأوليين من الإصابة يمكن أن تكون الصور الشعاعية سلبية أو تظهر تورم نسيج رخو فقط، في حين يكون التصوير الماسح باستعمال التكنيتيوم أو الفاليوم إيجابيين دوماً لكن التصوير الماسح بالتكنيتيوم قد يكون إيجابياً أيضاً في حالة ازدياد النوعية أو ازدياد تشكل العظم لأي سبب كان.

يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي MRI تسجج العظم ونقص كثافة الإشارة في الزمن الأول (T1-weighted) وزيادة كثافة الإشارة في صور T2-weighted (الزمن الثاني) قبل ظهورها على الصور الشعاعية البسيطة. بعد أسبوعين من الخمج تظهر الصور الشعاعية البسيطة عادة بعض الشذوذات، بعض حالات ذات العظم والنقي غير المعالجة مشكلة مناطق من الارتفاع أو التخمج السمعافي تتبعها زيادة تشكل العظم (التصلب). تكون سرعة التثقل (ESR) مرتفعة عادة، كما يرتفع تعداد الكريات البيض أيضاً.

يجب اعتبار كل مريض مصاب بألم ظهر وحمى أنه مصاب بخمج خطر حتى يثبت العكس. يكون تشنج العضلات جانب الفقارية شائعاً في المصابين بذات عظم ونقي فقرية لكنه غير نوعي، يشير وجود المضض النقطي فوق العظم إلى وجود خمج موضع. يجب الحصول على قصة كاملة مع إجراء فحص عصبي دقيق. توحى الاضطراب في الأمعاء أو المثانة أو في القوة أو الحس في الطرفين السفليين بإمكانية إصابة الحبل الشوكي بواسطة الخراج الشوكي فوق الجافية مع أو بدون ذات عظم ونقي. يعد الخراج الشوكي فوق الجافية إسعافاً جراحياً. ويمكن التحدي في وضع التشخيص قبل ظهور الأعراض العصبية (راجع الفصل 107). يعطي التصوير بـ MRI تحديداً ممتازاً للخراج فوق الحافية أو الجانب الفقار وبعد الإجراء التشخيصي الأول. ويوجب ظهور الخراج فوق الحافية التدخل السريع إما جراحياً أو في حالات معينة، بالتفجير الموجه بالتصوير الطبقي المحوري. يمكن لتصوير النخاع الإسعافي أن يستعمل كبديل لتأكد التشخيص.

على الرغم من أن معظم حالات ذات العظم والنقي دموية المنشأ تكون ذات تظاهرات حادة، إلا أن بعضها وخاصة تلك التي تصيب أجسام الفقرات لدى مدمني المخدرات الوريدية يمكن أن يأخذ سيراً بطيئاً. قد يكون هؤلاء المرضى مصابين لمدة أكثر من عام بألم وحمى منخفضة الدرجة. تكون الصور الشعاعية غير طبيعية لكنها قد تظهر انهداماً من أجسام الفقرات. وأكثر ما يحدث هذا في أخماج الزوائف الزنجارية لكنه قد تتظاهر أنواع المبيضات والمنقوديات المدمية أحياناً بنفس الطريقة. تكون زروع الدم إيجابية في حوالي نصف الحالات

يعالج التهاب المفاصل الفطري بالأمفوتريسين B ويجب أن يعالج التهاب المفاصل المتفطري لمدة 18 شهراً بدوائين فعالين ضد المعزولات المتفطرية على الأقل. ويسبب أن بعض المعزولات المتفطرية المسببة للمرض المفصلي تكون غير سلبية فقد تكون هناك حاجة لإجراء اختبار حساسية واسع لاختيار المعالجة المناسبة بالصادات.

تعد الملتويات، بوريلى بور غزور فيري، العامل الممرض المسؤول عن داء لايم. بعد عدة أشهر وحتى سنتين من عضه اللبود والطفح المميز للجسم الممنعة تهاجرة. يصاب بعض المرضى بالتهاب مفاصل متقطع يجب معصلاً جيداً أو أعمدة مفاصل، ويشمل عادة الركبة. يمكن أن يؤدي التهاب المفاصل المزمن هذا إلى تخرب المفصل إلا أن الحمى تكون غير شائعة. تستطيع المعالجة بالسيفترياكسون (وزيدى 4 غ/يوم لمدة 14-21 يوماً أن توقف تقدم الإصابة في معظم الحالات (راجع الفصل 94).

## التهاب الجراب الزليلي الانتاني

ينتج التهاب الكيس الزليل، الانتاني عن المنقوديات المدمية دائماً تقريباً ويصيب النتوء المرفقي أو الجيب أمام الداغصة. في معظم الحالات توجد قصة خمج سابق أو تهيج للجلد المفطي للجيب. بالفحص يكون الجلد فوق الجيب محمراً ومتقشراً غالباً، يملك الجيب قواماً عجيباً ويمكن معرفة وجود السائل بالفحص الدقيق. بعد الرشف بالإبرة أو التفجير الجراحي بالإضافة إلى الصادات الفعالة ضد المنقوديات شافياً. تحتاج الحالة أحياناً إلى معالجة طويلة الأمد بالصادات (>4 أسابيع) حتى حصول الشفاء.

## ذات العظم والنقي

تحدث أخماج العظم إما كنتيجة للانتشار الدموي أو من خلال الامتداد من خمج موضعي.

## ذات العظم والنقي دموية المنشأ

يحدث هذا الخمج بشكل أكبر في العظام الطويلة أو أجسام الفقرات (الجدول 103-3). وتكون ذروة التوزع العمري لهذه الإصابات لدى الأطفال والأعمار المتقدمة. يشمل الأفراد المؤهين لحدوث ذات العظم النقي دموية المنشأ مدمني المخدرات الوريدية، والأفراد الذين يكونون في خطر حدوث أخماج بالمنقوديات المدمية والزوائف الزنجارية، والمرضى المصابين باعتلال خضاب الدم حيث تخمج السالمونيلا اللاتيفية لديهم المناطق المحتشية في العظم. لقد ظهرت المنقوديات البشرية كعامل ممرض مشفوي هام عند المرضى الذين يستعملون القناطر الوريدية المخموجة. كما في المرضى المصابين بالتهاب مفصل انتاني، يعطى المرضى المصابون بذات عظم ونقي دموي المنشأ قصة رض سابق للأعراض يوحى بوجود تجرثم دم لانهوي قد سبب خمجاً في النسيج المروض.

يتظاهر المرضى المصابون بذات عظم ونقي دموية المنشأ الحادة عادة ببدء حاد للألم، مضض وحمى. وقد يوجد تورم نسيج رخوة فوق العظم المصاب. يميز الفحص السريري في معظم الحالات ذات العظم والنقي الحادة عن التهاب المفاصل الإنتاني لأن مدى حركة المفصل

مشاركة غالباً في هذه الأحماج (راجع الفصل 100). تتضمن المعالجة التضيير (غالباً البتر في حالة السكري) والصادات الفعالة ضد العوامل الممرضة المتورطة.

## ذات العظم والنقي المزمنة

تؤدي ذات لعظم والنقي غير المعالجة أو المعالجة بشكل غير ملائم إلى نخرة لا وعائية في العظم وتشكل جزر عظمية مخموجة وغير موعاة تدعى الشظايا Sequestra. يمكن أن يتحمل المرضى المصابون بذات عظم ونقي مزمنة هذا الخمج بشكل جيد مع حدوث هجمات متقطعة من فعالية المرض تتظاهر بزيادة الألم الموضعي وتطور تفجير المادة المخموجة عبر قناة الجيب. وقد تحمل بعض المرضى ذات العظم والنقي لعشرات السنين. يكون فقر الدم الطبيعي الصبأ طبيعى حجم الخلايا بسبب المرض المزمن شائعاً في هذه الحالة. وأحياناً يضاعف الداء النشواني ونادراً ما يضاعف الساركوم العظمي هذا الاضطراب. تعد العنقوديات المذهبة مسؤولة عن الغالبية العظمى من حالات ذات العظم والنقي المزمنة. والاستثناء الرئيسى هو في المرضى المصابين بفقر دم الخلية المنجلية حيث قد تسبب السالمونيلا اللاتيفية لديهم خمجاً مزمناً في العظام الطويلة.

إن الزرع المأخوذة من نزع قناة الجيب لا تعكس بشكل موثوق العوامل المرضية المشتركة في الخمج. يتأثر التشخيص والشفاء بإجراء التضجير الجراحي للمادة المتخثرة يتبعه إعطاء مديد للصادات الفعالة ضد المتعضيات الموجودة في العينات الجراحية.

تستطيع المتفطرات وخاصة *المتفطرات الدرنية* أن تسبب ذات عظم ونقي مزمنة. تعد الأجزاء الأمامية لأجسام الفقرات الأماكن الأكثر شيوعاً للخمج. بعد الانتشار الدموي والانتقال للمفاوي أشيع الطرق المحتملة للخمج. يمكن أن تضاعف الخراجات جانب الفقرية (تدعى غالباً خراجات باردة بسبب فقد علامات الالتهاب الحاد) هذا الخمج. يمكن إثبات التشخيص بواسطة الفحص النسيجي وزرع المادة المخروعة وتكون المعالجة بالأدوية المضادة للسلسلة شافية عادة.

الحادة من ذات العظم والنقي. يجب أن يجرى للمرضى المصابين بذات عظم ونقي حادة خزعة بالإبرة وزرع للعظم المصاب ما لم تكن نتائج زرع الدم معروفة قبل ذلك.

يجب أن تستمر المعالجة بالصادات لمدة 4-6 أسابيع باستعمال أدوية فعالة ضد العامل الممرض.

## ذات العظم والنقي

## الثانوية لامتداد الخمج الموضوعي

تؤهب الأخماج الموضعية لذات العظم والنقي في العديد من الحالات (الجدول 103-4). الحالة الأولى هي بعد الرض النافذ أو الجراحة حيث تستطيع الأخماج الموضعية الوصول للعظم المرضوض. تكون العقنوديات والعصيات سلبية الغرام في الأخماج بعد الجراحة هي المسيطرة. يوجد عادة دليل على خمج الجرح في الحمى، التورم، ازدياد المضض بعد الجراحة، والتفجير ويكون الحادث الرضي الصغير المرافق مع ذات عظم ونقي ناجماً إما عن عضه إنسان أو حيوان. يمكن أن تؤدي عضه الإنسان، إذا كانت عميقة كفاية، إلى ذات عظم ونقي ناجمة عن الفلورا الفموية اللاهوائية. تؤدي عضه القطط إلى تطور ذات عظم ونقي بشكل معروف لأن أسنانها الطويلة والحادة الدقيقة غالباً ما تخترق السمحاق. تكون *Pasteurell Multocida* العامل الممرض الأشيع في هذه الحالة. وتستطب المعالجة بالببنسلين G 10 مليون وحدة/يوم لمدة 4 إلى 6 أسابيع.

قد تؤهب العلاقة الوطيدة بين الأسنان والنسج حول السن وبين عظام الفك العلوي والفك السفلي، إلى ذات عظم ونقي بعد الخمج الموضعي. يعد تحضير النسيج المتخثر والبنسلين هما المعالجة ذات الخيار الأول لأن اللاهوائيات الحساسة للبنسلين تكون شائعة في هذا الخمج.

الحالة الثالثة التي يؤهب فيها الخمج الموضعي لذات العظم والنقي هي حالة القرحة المخوجة أو قرحة الاضطجاع. قد تتفتح قرحات الضغط في العجز أو المناطق الفخذية إلى العظم المجاور وتسبب حدوث ذات عظم ونقي (راجع الفصل 100) بسبب وجود فلورا مختلطة تحوي متعضيات لاهوائية. يطور المرضى المصابين بالداء السكري غالباً تقرحات في الأقدام مع تطور محتمل لذات العظم والنقي. تكون اللاهوائيات، العقديات، العنقوديات والعصيات سلبية الغرام

آفاق مسـ تقبلیة

- أفضل التنبؤات من أجل تخصيص ومعالجة ذات العظم والنقي  
السكونية
- أفضل الصِّرف لمراقبة وتغيير ذات العظم والنقي الزمنية.

الجدول 103-4. ذات العظم والتي الثانوي لانتشار مجاور

| الحالة               | العوامل المرضية المحتملة                          |
|----------------------|---|
| حراقة رص             | الفنقرييات المنحنية العصبية شبيهة انفرام الهوائية |
| عمسة الكلب أو القطعة | الباستوريلا المونو سيديا                          |
| عضة الإنسان          | لاهوائيات حساسة للنتروجين                         |
| أخماج حوال السر      | لاهوائيات حساسة للنتروجين                         |
| القروح الحسنية       | متعضيات هوائية ولاهوائية مختلطة.                  |

## أخصاج السبيل البولي

وقد يقسره الإحليل الذكري الأطول و الأكثر حماية في نسب الحدوث المنخفضة لأخصاج السبيل البولي في الرجال. يمكن أن تسبب الجراثيم المتحركة نحو الأعلى، كما أن قلس البول من المثانة نحو الحالبين يمكن أن يؤهب لتطور خمج الكلية.

### التظاهرات السريرية

يكون الألم فوق العانة والانزعاج أو حس الحرقاة أثناء التبول وتكرر التبول أعراضاً شائعة لخمج السبيل البولي. يوحى ألم الظهر أو الخاصرة أو حدوث الحمى بأن الخمج ليس محصوراً بالمثانة (التهاب المثانة) بل يصيب الكلى (التهاب الحويضة والكلية) أو البروستات أيضاً. غير أن التظاهرات السريرية غالباً ما تقشّل في التفريق بين التهاب المثانة البسيط والتهاب الحويضة والكلية. يمكن إظهار نصف الأخصاج التي يبدو أنها تصيب المثانة سريرياً تقريباً بواسطة الأجهزة والتقنيات المتخصصة الأخرى التي تؤثر على الكلى. قد لا يبدي المرضى المسنون أو المقعدون المصابون بخمج في السبل البولي أي أعراض تشير إلى السبيل البولي ويمكن أن يتظاهر فقط بجمي أو تبدل حالة عقلية أو انخفاض ضغط.

### التشخيص المخبري

يظهر تحليل عينة البول المأخوذة من منتصف التبول من مرضى مصابين بخمج في المثانة أو الكلية كريات دم بيضاء (WBCs)، ويظهر كريات دم حمراء أيضاً وازدياداً طفيفاً في كمية البروتين. إن وجود زيادة في عدد الكريات البيض (بيلة قيحية) في عينة البول المأخوذة من منتصف التبول تشير إلى احتمال خمج السبيل البولي. إلا أنه وبسبب أن معظم المخابر تعد الكريات البيض من خلال فحص رسابة عينة البول المرسبة ولأن عدد الكريات البيض في البول يمكن أن يتبدل تبعاً لدرجة تركيز البول. فإن تقييم البيلة القيحية لا يكون دقيقاً. وكقاعدة عامة فإن أي عينة بول مثقلة تظهر أكثر من 5-10 كرية بيضاء في كل ساحة ذات تكبير عالي لا تعتبر طبيعية. يجب إجراء إعادة تعليق البول المكثف بلطف بواسطة نبيلة باستور بحيث لا تتشوه الأسطوانات. يشير وجود أسطوانات الكريات البيض في عينة البول المخموج إلى وجود التهاب حويضة وكلية. يمكن مشاهدة الجراثيم في رسابة البول ويمكن أن تحدد بسهولة بواسطة تلوين غرام.

في الوقت الحاضر معظم المخابر السريرية تعتبر أن النمو الجرثومي لأكثر من 10<sup>5</sup> وحدة مكونة للمستعمرات/مل مؤشراً على الخمج. لقد أشارت الدراسات إلى أن العدد الأصغر من الجراثيم (على الأقل 10<sup>3</sup>/مل) يستطيع أن يحدث UTIS، ويجب استعمال على المستوى الحدي المنخفض في الأشخاص المرضيين المقترح حدوث

التهاب الإحليل والمثانة والكلية والبروستات يكون معرضاً للخمج. معظم أخصاج السبيل البولي (UTIs) أعراضاً موضعية، إلا أن سمات السريرية لاتشير دوماً إلى مكان الخمج بدقة. إضافة إلى المعايير المستخدمة من قبل المخابر السريرية المختلفة لتأكد خمج السبيل البولي تكون متباينة. إن هدف هذا الفصل هو تبسيط المقاربة السريرية والمخبرية لتشخيص ومعالجة UTIs. تناقش الأخصاج المترافقة مع استخدام القشاطر البولية المديدة في الفصل 105.

### التهاب الإحليل Arthritis

يعد التهاب الإحليل بشكل رئيسي من أخصاج الأفراد الفعالين جنسياً وخاصة الرجال. وتكون الأعراض عبارة عن ألم وحرقاة احليلية أثناء التبول ويكون هناك بعض التيجج في الصمخ الإحليلي. قد يكون التهاب الإحليل ناجماً عن البنيات إلا أن التهاب الإحليل اللابني هو الأكثر تكراراً في أمريكا الشمالية. يمكن أن ينجم التهاب الإحليل اللابني عن المتدثرة التراخومية أو البوروبلاسما الحالة للبولية وأقل شيوعاً المشعرات المهبلية أو فيروس الحلا يناقش تشخيص ومعالجة التهاب الإحليل في الفصل 106.

### التهاب المثانة والتهاب الحويضة والكلية

#### Cystitis and pyelonephritis

#### الوبانيات

تكون الأخصاج الجرثومية في المثانة (التهاب المثانة Cystitis) والكلية (التهاب الحويضة والكلية Pyelonephritis) أكثر شيوعاً في النساء وتزداد نسبة الحدوث مع تقدم العمر. وتشمل العوامل المؤهبة لأخصاج السبيل البولي UTI استعمال الأجهزة (مثل القشاطر وتظهير المثانة)، الحمل. الشذوذات التشريحية للسبيل البولي التتاسلي والداء السكري.

#### الآلية الإمراضية

على الرغم من أن بعض أخصاج الكلية قد تنشأ كنتيجة للانتشار الدموي إلا أن معظم أخصاج السبيل البولي UTIs تصعد عن طريق باب الدخول في الإحليل. إن معظم العوامل الممرضة المسؤولة عن أخصاج السبيل البولي المكتسبة في المجتمع هي جزء من فلورا المعوية الطبيعية للمريض. تعد الايشريشيا الكولونية المعزولة الأكثر شيوعاً. وقد يسبق استعمار المهبل والمخاطية حول الإحليل خمج السبيل البولي التتاسلي لدى النساء. وتكون الجراثيم القادرة على الالتصاق بالخلايا الظهارية أكثر احتمالاً لإحداث أخصاج السبيل البولي UTIs.

المرضى المقبولين في المشفى بسبب التهاب حويضة وكلية المعالجة الأولية. يمكن معالجة الخمج بالعصيات سلبية الغرام مبدئياً بالأمينو غليكوزيدات. بالإضافة إلى الأميسيلين/سلباكتام أو السيفالو سبورينات. يجب إيقاف الأمينو غليكوزيد مباشرة إذا أشارت تحاليل الحساسية للصادات أنها غير ضرورية. يوحى وجود المكورات إيجابية الغرام في سلاسل أن المكورات المعوية هي العامل الممرض.

يجب معالجة هذا الخمج ولو بدئياً على الأقل بالأميسيلين بالإضافة إلى الأمينو غليكوزيد. يمكن أن تشير المكورات إيجابية الغرام بشكل عنائيد إلى العقوديات. تعد *العنقوديات/الرمية* العامل المحتمل في النساء الصغيرات سابقاً وهي حساسة لمعظم الصادات المستخدمة في معالجة أخماج السبيل البولي. يجب التفكير *بالعنقوديات/المنهية* في المرضى المسنين، ويمكن معالجة هذا الخمج بالبنسلين المقاوم للبنسليناز مثل النافسلين وقد تمثل المكورات إيجابية الغرام في البول التهاب شفاف مع صمة انتانية في الكلية. يجب تبسيط المعالجة عندما تكون تقارير الحساسية للصادات متاحة. يجب أن تظهر إعادة زرع البول بعد يومين من المعالجة الفعالة حدوث تعقيم البول أو نقص واضح في عدد الجراثيم البولية. إذا فشل المريض في إبداء أي تحسن سريري بعد 2-3 أيام من المعالجة أو تظاهر بصورة سريرية للإنتان وكان محمواً لمدة أكثر من أسبوع فيجب الشك بحدوث مضاعفات. يمكن أن يسبب الخراج داخل الكلية أو حول الكلية أو الانسداد الناجم عن خصية أو بروتستات متضخمة. هذه الصورة السريرية. يمكن أن تظهر الصورة الشعاعية البسيطة للبطن عرضياً خصية ظليلة شعاعياً إلا أن التصوير بالأشعة فوق الصوتية يعد الإجراء التشخيصي الأول الأحسن في هذه الحالة. يكشف هذا التصوير عادة الانسداد وتجمعات القيح ويمكن أن يكشف أيضاً الحصيات الأكبر من 3 مم قطراً. إذا كان التصوير بالأشعة فوق الصوتية سلبياً في هذه الحالة فيستطبع عندها التصوير الطبقي المحوري. يجب إزالة الانسداد وتقجير الخراجات حتى يحدث الشفاء. يعد البزل عبر الجلد الموجه بالتصوير الطبقي المحوري الإجراء المعتمد عندما يكون ممكناً.

يجب أن يخضع جميع المرضى المصابين باختلاطات خمج السبيل البولي لإعادة الزرع بعد 1-2 أسبوع من إتمام المعالجة لتحري النكس. إذا حصل النكس فقد يكون لدى المريض التهاب حويضة وكلية. التهاب بروتستات أو اعتلالات عصبية أو بنوية في السبيل البولي. إذا لم تكن المعالجة لمدة 6 أسابيع بالصادات الفعالة ضد المعزولة الجرثومية فعالة في القضاء على الخمج فيجب التقصي عندها عن إمكانية وجود الشذوذات البنيوية أو الخمج البروستاتي. يجب إجراء التقييم البولي لجميع الرجال المصابين بالتهاب السبيل البولي (معدا التهاب الإحليل) بسبب نسبة التكرار العالية للأفات التشريحية القابلة للتصحيح في الجمهرة السكانية.

يحدث لدى بعض النسوة حوادث متكررة من أخماج السبيل البولي ناجمة عن معزولات جرثومية مختلفة. في بعض الحالات تكون هذه الأخماج التاكسة مرتبطة بالنشاط الجنسي. يمكن إنقاص نسبة عودة الخمج في هؤلاء النسوة عن طريق التبول المباشر والجرعة الوحيدة من الصادات الفعالة مثل Cephalixin مباشرة بعد الاتصال الجنسي. في باقي النسوة حيث لا يوجد لديهن أي عامل مؤهب على الرغم من تكرار الخمج تكون المعالجة الوقائية بنصف قرص من التري ميتوبريم - سولفاميتو كسازول ليلاً. فعالة.

UTI لديهم. ويكون الخطر في تفسير نتائج زرع البول إذا تركت العينة بدرجة حرارة الغرفة لمدة عدة ساعات قبل زرعها. تستطيع الجراثيم أن تتكاثر. وهذا يسبب تعداد جراثيم مرتفع خادع. ولهذا السبب يجب ألا يؤخذ البول للزرع من كيس القثطرة. كما يجب أن تجمد العينات التي لا يمكن زرعها بسرعة. تعد الاختبارات الكيماوية الحيوية الهادفة لكشف البيلة الجرثومية غير موثوقة عندما تكون أعداد الجراثيم منخفضة.

## المعالجة والنتيجة

يشفى معظم المرضى المصابين بالتهاب المثانة خلال 3 أيام من تنازل الصادات الفموية (مثل. التري ميتوبريم. سولفاميتو كسازول أو الكينولونات). يؤكد الزرع والتحسس التشخيص وفيما إذا كانت الصادات فعالة ضد العامل الممرض. ولكن يمكن لهذه الفحوصات ألا تكون ضرورية في الأشخاص المصابين بالتهاب مثانة غير مضاعف ما لم تخف المعالجة. ومع ازدياد مستويات المقاومة للتري ميتوبريم - سولفاميتو كسازول في الجراثيم المسببة لUTI، فإن الرغبة لهذا الدواء تصبح أقل في الحالات التي يكون فيها انتشار المقاومة عالي (أكثر من 20%). وبسبب صعوبة التمييز السريري بين التهاب المثانة وإصابة السبيل البولي العلوي فقد يعاني بعض المرضى المعالجين ضد التهاب المثانة من النكس بسبب عدم تمييز خمج السبيل البولي العلوي. أحياناً لا تبدي زرع البول المأخوذة من مريض لديه أعراض خمج سبيل بولي وبيلة قيحية أي نمو أو أن النمو يكون قليلاً. تدعى مثل هذه الحالة "المتلازمة الإحليلية".

قد تسبب أعداد قليلة من الجراثيم (حتى 100/مل من البول) أخماجاً في السبيل البولي. في حالات أخرى يمكن أن تنتج المتلازمة الإحليلية عن *الكلاميديا* أو *البوريا بلاسما* التي لا تنمو في وسط الزرع الروتيني. فإذا استجاب المريض المصاب بالمتلازمة الإحليلية للصادات فيجب إتمام أشواط المعالجة وإلا فإن الأعراض والبيلة القيحية فيجب أن يتلقى المريض شوطاً علاجياً لمدة 7 - 10 أيام من التراسكلين الفعال ضد *الكلاميديا* و *البوريا بلاسما*. أما الاعتبارات الأخرى في المرضى المصابين بأعراض سبيل بولي سفلي مع عدم نمو أو نمو قليل في زرع البول، فتشمل التهاب المهبل، خمج الحلا البسيط، خمج البنيات، (لا تنمو *النايسيريا البنية* في أوساط الزرع الروتينية المستخدمة في زرع البول) وهكذا يكون الفحص الحوضي والزرع للبنيات مستطبعاً في حال كون المريض فعالاً جنسياً. يجب تقييم الرجال المصابين بانزعاج إحليلي ومفرزات لتحري التهاب الإحليل (راجع الفصل 106). كما يجب تقييم الرجال الذين لديهم ألم فوق العانة وتكرر تبول والحاجة لتحري التهاب المثانة كما نوقش قبل قليل.

ويوحى وجود الحمى بأن الخمج يصيب أكثر من مجرد المثانة. يمكن معالجة المرضى الشبان المحمومين الأصحاء سابقاً والمصابين بخمج سبيل بولي بناء على أساس إسعاف بالتري ميتوبريم سولفاميتو كسازول أو الفلورو كينولون لمدة أسبوعين بشروط: (1) لا تبدو على المرضى السمية. (2) قادرين على أخذ السوائل الفموية والأدوية. (3) يوجد لديهم أصدقاء أو عائلة في المنزل. (4) لديهم استعداد جيد للمتابعة. (5) لا يوجد لديهم تظاهرات لمضاعفات كأمثلة الداء السكري أو قصة حصيات كلوية أو قصة إصابة أنسدادية في السبيل البولي أو داء الخلية المنجلية. يوجه تلويغ غرام للبول في

عن العصابات سلبية الفرام. توجه المعالجة ضد العامل الممرض المشاهدة في تلويين غرام للبول وتكون فعالة عادة. يمكن أن يكون التهاب البروستات المزمن لا عرضياً ويجب الشك به في الرجال المصابين بخمج سبيل بولي متكرر. يمكن أن تكون رسابة البول سليمة نسبياً لدى المرضى المصابين بالتهاب بروستات مزمن. في هذه الحالة يجب أن تظهر المقارنة بين عينة الجزء الأول للبول ومنتصف البول والمفرزات المفرغة بتمسيد البروستات والبول بعد التمسيد، عدداً من الجراثيم أكثر بعشرة أضعاف في المفرزات البروستاتية وعينات البول بعد التمسيد منه في عينات أول ومنتصف البول.

تتم إعاقة معالجة التهاب البروستات المزمن بسبب الاختراق الضعيف لمعظم الصادات للبروستات. تكون المعالجة طويلة الأمد (4-12 أسبوع) بالفلورو كينولون أو التري ميتوبريم سولفاميتو كسازول مستطبة وهي فعالة في عدد قليل من الحالات.

#### أخماج حصى مثلية

- التقييمات الأفضل لتحديد الخراج الحصى مريضات في النساء المرضيات
- لمعالجات الأكثر فعالية لجميع الممرضات.

تظهر زرع البول نمواً جرثومياً في بعض الأحيان في حال غياب الأعراض. إذا أخذت العينة بشكل مناسب وأظهرت إعادة الزرع نفس المتعضية، فإن هذا يدعى بالبيئة الجرثومية اللاعرضية. تشاهد هذه الحالة عادة في الأفراد المسنين أو مريضين في غياب الأمراض البنيوية في السبيل البولي أو الداء السكري وهي لا تحتاج لأي معالجة. يجب معالجة البيئة الجرثومية اللاعرضية الحادة أثناء الحمل أو في المرضى المسنين مريضاً بسبب وجود خطر كبير لحدوث التهاب حويصة كلية في هذه الحالات.

يمكن أن يدعو حدوث البيئة القححية في غياب النمو الجرثومي على أوساط زرع البول (>10<sup>2</sup> متسعمرة/مل) بالبيئة القححية العقيمة. إذا حصل هذا في مريض مصابين بأعراض سبيل بولي سفلي فيجب عندهم التفكير بأخماج المتدثرات أو البنيات أو التهاب المهبل أو خمج الحلا البسيط. في غياب أعراض السبيل البولي السفلي يمكن مشاهدة البيئة القححية العقيمة لدى المرضى المصابين بالتهاب كلية خلالي لأسباب عديدة. أو في سل السبيل البولي. يكون لدى المرضى المصابين بسل كلوي بيلة ليلية وتعدد بيلات. يصاب أكثر من نصف المرضى الذكور بإصابة في السبيل التناسلي والأكثر شيوعاً التهاب بربخ يمكن وضع التشخيص بواسطة خزعة الكتلة التناسلية عندما تكون موجودة وبثلاثة زرع متتالية صباحية للبول على أوساط المتقطرات.

#### التهاب البروستات Prostatitis

على الرغم من أن السائل البروستاتي يملك خصائص مضادة للجراثيم إلا إن البروستات يمكن أن تصبح مخموجة ويكون ذلك بالعدوى المباشر عبر الاحليل. تكون أعراض ألم الظهر أو الألم العجاني و الحمى شائعة. بعض المرضى يكون لديهم ألم أثناء القذف.

يظهر الفحص الشرجي مضطراً في البروستات يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب البروستات الحاد عادة رسابة بولية شاذة وجراثيم ممرضة (عادة عصابات معوية سلبية الفرام) في زرع البول. يمكن أن ينتج التهاب البروستات الحاد عن البنيات لكنه غالباً ما ينتج

## الأخصاص المشفوية

المريض المشفوي بحثاً عن حمى حديثة. أو خمج مشفوي مشكوك يجب أن يقيم الطبيب أولاً استقرار المريض. حدوث هبوط في الضغط أو تسريع في التنفس أو أي تدهور سريع يستدعي التقييم السريع والمعالجة. يجب مراجعة قائمة المشاكل الخاصة بالمريض. يجب على الطبيب أن يستنتج القصة المباشرة لأسباب ممكنة للحمى. لأن المرض غالباً لديه شكوى خاصة لأسباب ممكنة للحمى. لأن المريض غالباً لديه شكوى خاصة تساعد في تحديد المصدر. الآليات الممكنة للأخماج المشفوية حسب الموقع التشريحي موجودة في الجدول 105-2. ويجب أن يوجه انتباه خاص لفحص الجلد من أجل الطفح (مثل: الاندفاعات الدوائية، الاكزيمة النخرية، داء المبيضات المنتشر)، الجروح أو قرحات الضغط. بالإضافة إلى أن الطبيب يجب عليه فحص الجيوب (وخاصة في حال وجود أنابيب أنفية معدية أو أنفية رغامية). الفم (أخماج الحلا أو داء المبيضات)، الرنتين (ذات رئة أو صمة خثرية)، البطن (وخاصة المطثيات/الصعبي المرافقة للإسهال، الخراجة عقب الجراحة، انتان الصفراء)، القناطر، المفاصل (التهاب المفصل الانتاني، النقرس، والنقرس الكاذب). والأطراف (خثار وريدي عميق). يجب مراجعة قائمة الأدوية التي خضع لها المريض بحثاً عن أدوية قد تسبب الحمى (خصوصاً مضادات الاختلاج والصادات. تترافق الحمى الدوائية مع ازدياد الحمضات مع/أو طفح في أقل من 25% من الحالات. أحياناً. لا نستطيع معرفة مصدر الحمى رغم التقييم الدقيق. التعريف الكلاسيكي للحمى غير معروفة الأصل قد تعدل حالياً ليتضمن تشخيص الحمى غير معروفة الأصل المكتسبة مشفوياً (انظر الفصل 94).

### ذات الرئة المشفوية

تتجم الأغلبية الساحقة لذات الرئة المكتسبة في المشفى من رشف محتويات البلعوم الفموي. يصبح البلعوم الفموي للمريض المقبول في المشفى مستعمراً بسرعة بالعصيات سلبية الغرام الهوائية و غالباً بالعنقوديات. إن إعطاء الصادات واسعة الطيف، وشدة المرض الأساسي (مثل: مرض رئوي مزمن)، والتعب التنفسي، وتقدم العمر، وطول فترة الاستشفاء، كل ذلك يؤهب لنمو الجراثيم. إن التسكين، فقدان الوعي، والعوامل الأخرى التي تضعف مناعكسات التقيؤ والسعال تزيد من خطورة إصابة المريض الحامل للجراثيم بالاستنشاق والإصابة بذات رئة مشفوية.

وبدل ظهور ارتشاح رئوي حديث عند مريض مقيم في المشفى على ذات رئة، انخماص رئة، استنشاق محتويات المعدة، تصاعلات دوائية أو احتشاء رئة. في حال الشك بذات رئة تكون سرعة معرفة العامل الممرض والعلاج المناسب أمراً حاسماً، وذلك لأن ذات الرئة

الخمج المشفوي أو المكتسب في المشفى هو خمج لا يكون موجوداً لدى المريض في المشفى ويظهر لأول مرة بعد 48 إلى 72 ساعة من دخول المشفى. تكون فرصة تطور الخمج المشفوي لدى شخص مقبول في المشفى في الولايات المتحدة مساوية لـ 5% إلى 10%. تتسبب هذه الأخماج نسب إمراضية (تقريباً 1% من هذه الأخماج معيت و 4% إضافية تسهم في الوفيات) وتزيد بشكل كبير من التكاليف الطبية (تقريباً 10 بليون دولار سنوياً).

يترافق العديد من العوامل مع خطورة أكبر لاكتساب خمج مشفوي. وتشمل هذه العوامل التي لا يمكن تجنبها في الممارسة السريرية المتألية مثل العمر وشدة المرض الباطن. وتشمل العوامل المساهمة التي يمكن تقليلها بواسطة التدبير المنطقي للمريض، فترى الإقامة الطويلة في المشفى. الاستخدام غير الملائم للصادات واسعة الطيف. الاستعمال المطول للقناطر المديدة وعدم اهتمام الطاقم الصحي بفصل أيديهم.

### مكافحة الخمج

تملك المشافي الآن فرقاً مسؤولة عن تحري الأخماج المشفوية وضمان الممارسات التي تحد من حدوثها. تضم هذه الممارسات عزل المرضى المصابين بأدواء قابلة للانتقال بشدة (مثل، داء التدرن، الأنفلونزا، جدري الماء)، عزل المرضى الذي هم على خطورة عالية لاكتساب الخمج (مثل، مرضى السرطان قلبي العدلات)، وغسل الأيدي الإلزامي و"التحذيرات العامة" مع كل تماس مع المرضى. تعتبر التحذيرات العامة جميع الدماء وبعض سوائل الجسم المعينة (مثل السائل الدماغي الشوكي، والأمينوس، البريتواني. المنوي، المهبل، والسائل الملوث بالدم) هي عوامل خامجة كامنة. يجب ارتداء القفازات عند توقع التعرض لهذه السوائل أو الجلد غير السليم أو السطوح المخاطية. ويجب ارتداء الأقنعة والملابس المهنية عند توقع حدوث الرذاذ.

### مقاربة المرضى المشفويين

#### المصابين بأخماج مشفوية محتملة

بعد ارتفاع الحرارة الدليل الأول غالباً على وجود الخمج المشفوي. وقد يكون تغير الحالة العقلية وخاصة عند المسنين أو المرضى المعنويين العلامة الوحيدة على الخمج (الجدول 105-1). يمكن أن يكون التخلط أو التبدلات في العلامات الحيوية العلامة الوحيدة لخمج موجود خطير. ويمكن أن يوجد قلاء تنفسي، حماض استقلابي (بسبب تراكم اللاكتات). إما مع أو بدون وجود نقص أكسجة. لدى تقييم



الجدول 105-1. علامات الإنتان عند المريض المقيم في المشفى

|                             |
|-----------------------------|
| حمى أو نقص الحرارة          |
| تغير الحالة العقلية         |
| تسرع التنفس/ القلاء التنفسي |
| انخفاض الضغط                |
| شح البول                    |
| ارتفاع تعداد الكريات البيض  |

مرض شديد في الولايات المتحدة، وانتشار المقاومة للميتسلين هي في ازدياد بالنسبة لهذه المتعضيات. وبذلك، إذا ظهر بالزرع مكورات إيجابية الغرام، فيجب إعطاء الفانكوميسين حتى تتم معرفة التحسس. وتوجب الفلورا المتنوعة التي تدل على استنشاق لا هوائيات فموية العلاج الفوري بمشاركة الكليندا ميسين أو البنسلين/ مثبط اللاكتامازB. في بعض المشايخ، تكون ذات الرئة الناجمة عن *الفيلقيات* شائعة. و إذا اشتبه بها، فيجب تضمين المعالجة الأولية الفلورو كينولونات أو الماكروليد حتى يتم بالإمكان إجراء فحوص نوعية. إن انتقاء الصادات المناسبة حاسماً لأن الحاجة البدئية بالصادات التي لا تكون المتعضية المسببة حساسة لها يترافق مع ازدياد بمقدار الضعفين في نسبة الوفيات. ويجب أن يتلقى المرضى المصابين بذات الرئة المشفوية علاجاً تنفسياً هجوماً لتحريض السعال وإخراج المفرزات.

يكون مريض العناية المشددة مع تنبيب قصبي في خطر حدوث ذات رئة مشفوية. ويكون العديد منهم مشلولاً ويحتاجون للمساعدة بالمنفسة. يملك هؤلاء المرضى منعكسات تهوع غير فعالة. بالإضافة إلى سعال مثبط غالباً، وبالتالي فهم معتمدون كلياً على آلة المص لمنع الاستنشاق. تصبح الطرق الهوائية مستعمرة بسرعة بالجراثيم. لقد تسبب انتقال العوامل المرضية على أيدي الكادر الطبي بجائحات لذات رئة مشفوية. يجب عدم المعالجة بالصادات للمرضى الذين تستعمر الطرق الهوائية لديهم بسهولة ولكن لا تخمج السبل التنفسية السفلية، بالرغم من طيف الزرع الإيجابي.

المشفوية تسبب الموت في 20 إلى 50% من الحالات. إذا لم يستطع المريض إعطاء عينة قشع كافية للدراسة (> 10% خلايا ظاهرية، < 25% عدلات في كل ساحة بالتكبير × 100)، فيجب إجراء رشف بالتببيب الأنفي الرغامى (انظر الفصل 98).

ويجب أن يوجه العلاج بالصادات وفقاً لنتائج تلوين غرام العينات القشع أو الرشافة. لقد كانت العصيات سلبية الغرام هي العوامل المرضية المسيطرة في هذه الحالة خلال العقود الثلاثة الماضية. يجب معالجة هذه الأخماج بالفلورو كينولونات أو الأمينو غليكوزيدات بالإضافة إلى البنسلينات واسعة الطيف أو السيفالو سبورين حتى تظهر نتائج الزرع والتحسس. تشير المعطيات الحديثة من نظام مراقبة الخمج المشفوي الدولية إلى أن *المنقوديات* المذهبة هي السبب الشائع لذات الرئة المشفوية في المرضى الذين لديهم

الجدول 102-2. الأسباب الشائعة للحمى عند المرضى القبولين في المشفى حسب التوقع التشريحي

| الموقع التشريحي | الألية                             | الأخطار أو العلامات الموجودة  |
|-----------------|------------------------------------|---|
| الرأس           | التهاب الجيوب URI الفيروسي         | التببيب الأنفي الرغامى/ المعدي، صداع، إيلام في الجيب الوذمة المخاطية الأنفية، حمى   |
| الوتتين         | خرافة جانب البلعوم                 | التببيب الرضى، ألم الأذداد Odynophagia  |
|                 | ذات الرئة                          | قشع قيحي، ارتشاح، نقس أكسجة احتكاك جنبي   |
|                 | صمة الرئة                          | مخططات قاعدية Basilar Crackles، ثائية الصوت egophony أصوات تنفسية قصية.             |
|                 | الانخماص                           |   |
| قلبي            | التهاب التامور بعد الاحتشاء        | احتكاك تاموري   |
|                 | التهاب الشغاف                      | نفخة متغيرة أو حديدية، تغيرات صمامية محيطية   |
| البحل           | التهاب الكولون بالمطثيات الصمة     | اسهال، ألم بطني، كثرة كريات بيض   |
|                 | انثقاب حشوي                        | صلابة البطن، هواء بريتوانى حر، آنتان  |
| الجلد           | التهاب الهلل الخلوي                | حمى، دفء، إيلام وتورم. رض موضعي   |
|                 | قرحات الاضططحاغ                    | يمكن أن يحتاج الغشاء النخري لأن يزال لينتشر القيح                                   |
|                 | خمج الموقع الجراحي                 | حمى، تصريف، أو تقرز الحرج   |
|                 | حراجات عقيمة                       | غالباً في مواقع الحقن العضلى  |
| الأطراف         | التهاب الوريد العقيم               | نموذجاً عند مواقع الثقبورة الوريدية، يمكن أن يجمع                                   |
|                 | خثار وريد عميق                     | عدم التماسق في قياس ربله الساق، إيلام، حمى  |
| المفاصل         | التهاب المفاصل المحرض بالبللورات   | رشف، تحليل، التفحص المخبري وزرع السائل  |
|                 | التهاب المفاصل الانتاني            | سهل التمييز، يمكن أن يكون عمليات منسجمة   |
| الثانة          | خمج السيل البولي                   | التحليل مع كثرة البيض، استراؤ البيض، النترات  |
|                 | التهاب المروستات، خراجه بروتستانية | إيلام/كتلة بالفحص المستقيمي. ازدياد الخلطوة مع استعمال الشاطر البولية               |
| الحمى الدوائية  | ادوية السولفا، البنسلين            | يمكن أن يحدث في أي وقت، نموذجياً أسبوعين. يترافق أحياناً مع طفح بقعي حطاطي و/أو كثر |
|                 | سيفا لو سيورينات                   | الحمضات   |

MI= احتشاء عضلة قلبية URI= خمج السيل البولي. WBS= تعداد الكريات البيض



الجدول 105-3: العوامل التي ترفع خطر الإصابة بالانتان المرافق

#### المتنوعة الوريدية

• عدم مزامنة العلاج مع العلاج المضاد للميكروبات

• مدة القنطرة > 72 ساعة

• الأخطاء الطبية والمخاطر الأخرى المتعلقة

• قصر - المدخل عند الحد

• حادثة الطوارئ > التمرير الاحتياطي

• خطر في معالجة العدوى (كالمخبر)

• قسطر معدي - من قبل طبيب - فريق المعالجة عند الحاجة

- خطر للمريض

يتنوع تدبير الخمج المرتبط بالقنطرة وفقاً لنموذج القنطرة المسببة وفيما إذا ترافق تجرثم الدم مع مضاعفات (انزراع انتقالي للجراثيم). يجب استبدال القنطرة المحيطية (وجميع الأجسام الأجنبية القابلة للإزالة بسهولة) في حال حدوث تجرثم الدم وعدم وجود أي مكان آخر كمنشأ أولي للانتان.

يجب إزالة القنطرة أيضاً في حال ظهور حمى بدون سبب واضح لها أو في حال تطور التهاب وريد موضعي. وبعد إزالة القنطرة، يجب الضغط على الموقع في محاولة لإخراج القيح من مكان دخول القنطرة. يمكن إجراء الاستكشاف الجراحي في حال حدوث التهاب مديد خثري انتاني. إن فائدة زرع رأس القنطرة المحيطة محدود ما لم تستخدم تقنيات نصف كمية (مثل، عزل < 15 وحدة مشكلة للمستعمرة الجرثومية بواسطة طريقة الصفيحة الدائرية). إن التبديل الروتيني للقسطر الوعائية المديدة كل 72 ساعة يخفف من خطر حدوث الإنتانات المرافقة للقسطر.

القسطر الوريدية المركزية إما أن لا يكون لها نفق، أو لها نفق، أو جهاز غرس مختلف. هذه القسطر الوريدية يمكن أن تبقى في مكانها لفترات أطول مع خطر حدوث خمج أقل من القسطر المحيطية. ولأنها تبقى في مكانها لفترات أطول فهي تترافق مع نسبة أعلى لحدوث انتانات. يمكن أن تساعد التقنيات الجرثومية الحيوية في تشخيص تجرثم الدم المرتبط بالقنطرة. عندما يتأكد التشخيص، يجب إجراء التقييم للمضاعفات المرتبطة بالخمج (مثل خراجة الفتحة Port abscess، خمج النفق، التهاب الشفاف، الخثار الإنتاني). لاستتباط استراتيجية التدبير الملائمة. يجب الاهتمام بالتخلص من القنطرة في حال تجرثم الدم المرتبط بالقنطرة الوريدية المركزية التي لا نفق لها، وينصح به بشكل عام.

ويتطلب بشكل عام التخلص من القسطر التي لها نفق و المخموجة أو الفتحة. يمكن استخدام تقنية "قفل المضاد Antibiotic lock" للمساعدة في التخلص من القسطر. في حالات أخماج القنطرة الوريدية المركزية المسببة لنوع المبيضات أو الفطور الأخرى، المحاولات لإنقاذ (التخلص) من القنطرة لم تنجح بشكل كبير.

إن المعالجة الناقصة بالصادات تسبب إعادة المستعمرات الأولية بمقاومة أكبر. بينما التأخر في علاج ذات الرئة المشفوية قد يسبب الوفاة نتيجة الإنتان الساق. يجب على الطبيب أن يكون قادراً على التمييز بدقة بين الاستعمار الجرثومي وبين الإنتان. إن ظهور الحمى الحديثة مع ارتفاع تعداد البيض وارتشاحات رئوية أو تدهور الوضع التنفسي المثبت في تحاليل غازات الدم يوحي بذات رئة أكثر من استعمار بالجراثيم. يجب أن يجري تلوين القشع بملون غرام لتحديد المتعضية أو المتعضيات المسببة للمرض. ولكن يجب أن يتضمن العلاج بالصادات الأولى عند المرضى شديدي المرض جميع العوامل المرضية المحتملة بسبب ازدياد تواتر الاستعمار الذي يجعل تفسير نتائج تلوين غرام صعباً. قد يظهر محضر القشع بهيدروكسيد البوتاسيوم KOH الياف الإيلاستين التي تدل على ذات رئة منخرة. وفي الواقع إن ظهور هذه الألياف قد يسبب ظهور الارتشاحات على صورة الصدر الشعاعية. لكن هذا الاختبار يكشف أقل من نصف حالات ذات الرئة المشفوية في وحدة العناية المشددة.

يمكن الوقاية من ذات الرئة المشفوية بأفضل ما يمكن من خلال:

- (1) تجنب التسكين الزائد (2) تأمين ماص للمفرزات متكرر وعلاج تنفسي (3) تجنب الاستعمال غير المحكم للصادات بجرعة عالية أو الواسعة الطيف (4) وضع المريض في وضعية نصف اضطجاع (5) البدء المبكر بإدخال التغذية (6) تشجيع غسل الأيدي المتكرر من قبل الطاقم الطبي والتمريضي (7) فصل المريض عن النفس الاصطناعية بأسرع ما يمكن.

## الانتانات المرتبطة بالقسطر داخل الوعائية

يحدث أكثر من 200.000 خمج مجرى دموي مشفوي سنوياً في الولايات المتحدة، حيث يساهم وجود القسطر داخل الوعائية في نسبة كبيرة منها. قد تحدث الإنتانات المرافقة للقسطر داخل الوعائية عن طريق الانزراع الجرثومي أو عن طريق تسرب المواد الملوثة، لكن معظم هذه الإنتانات تحدث عن طريق الغزو الجرثومي لمكان إدخال القنطرة. يمكن أن تستعمر الجراثيم المهاجرة عبر مكان إدخال القنطرة، ثم تحدث التهاب وريد إنتاني أو تجرثم دم بدون وجود دليل على خمج موضعي. توجد العوامل المرافقة بخطورة كبيرة للخمج المرتبط بالقسطر داخل الوريدية في الجدول 105-3. تكون العقنوديات سلبية الكواغولاز والعنقوديات المذهبة العوامل المرضية المسيطرة في هذه الحالة، تتفوق حالياً أنواع المبيضات على العصيات سلبية الغرام كسبب ثالث مؤدي لخمج مجرى الدم المرتبط بالقسطر. إن انعكاس النسبة العالية للمرضى شديدي المرض والمثبطين مناعياً بسمح بتسهيلات الرعاية الحادة. يكون المرضى الذين يتلقون تغذية غير معوية في خطر كبير للإصابة بالانتانات الجهازية بأنواع المبيضات والعصيات سلبية الغرام بالإضافة إلى العقنوديات. يجب الحصول على مجموعتين من مزارع الدم على الأقل في حال الاشتباه بتجرثم الدم المشفوي. يجب أخذ إحدهما من الوريد المحيطي والأخرى عبر القنطرة المعلقة.

## خمج السبيل البولي المشفوي

وهذا سوف يقضي على المتعضية. بالرغم من معدلات النكس العالية والفائدة طويلة الأمد لهذه المقاربة لم يعرف بعد.  
إن أفضل طريقة لمنع الأخماج المتعلقة بالقططرة البولية هي تجنب تطبيق القططرة إلا إذا كانت ضرورية بشكل قاطع.

### أخماج الموقع الجراحي

تشكل الأخماج بعد البضع الجراحي والتي تتطور خلال 30 من الإجراء الجراحي حوالي 15% تقريباً من جميع الأخماج المشفوية وهي الخمج المشفوي الأكثر شيوعاً بين المرضى الجراحين. تتضمن الآليات الإمراضية لهذه الأخماج تطعيم الجلد بالجراثيم وقت إجراء البضع الجراحي. إن إجراءات الوقاية بغير الصادات، مثل تقليل مدة البقاء قبل الجراحة، تقنيات إزالة الشعر غير المهيجة، وغسل الجلد عبر الجراحة الملائم، كلها لها قيمة كبيرة. يجب معالجة الأخماج الموجودة في الأصل قبل إجراء الجراحة، لإنخفاض خطورة الانغراس الجرثومي في الموقع الجراحي. إن المعالجة المباشرة بالصادات للعنقوديات والعقديات، والتي تعطى قبل 2 ساعة من وقت البضع، تنقص بشكل واضح ولكنها لا تلغي خطورة الخمج التالي للإجراءات الجراحية المختارة.

إن أخماج السبيل البولي هي أشيع الأخماج المشفوية، حيث يشكل خمج السبيل البولي نسبة 15% من تجرثمات الدم المشفوية. تتوافق 80% من الحالات مع استعمال القناطر البولية المديدة. إن وضع القططرة المديدة في إكليل مريض مقبول في المشفى يسهل وصول العوامل المرضية لموضع عقيم عادة. يظهر الجدول 4-105 العوامل التي تؤهب لحدوث الخمج. إن العوامل المرضية الأكثر شيوعاً هي العصيات المعوية سلبية الغرام. إلا أنه بين المرضى ناقصي المناعة والذين يتناولون الصادات واسعة الطيف، فإن أنواع المبيضات، والكوربات المعوية هي أيضاً من الأسباب الهامة للخمج. إن الصادات الوقائية، الرخص، تحميض البول، واستعمال المطهرات، ليس لها قيمة في منع الخمج هنا. يمكن إنقاص حدوث أخماج السبيل البولي المشفوية باستعمال القناطر المديدة عند الضرورة فقط. إن العجز incontinence البولي ومراقبة توازن السائل الروتيني ليست استراتيجيات كافية. إن استعمال القططرة المباشرة اليومية ثلاث مرات يومياً (إدخال ثم إخراج) هي أقل احتمالاً لإحداث الخمج من القططرة الدائمة، فالعديد من المرضى الذين لديهم مثانة سيئة الوظيفة قد استعملوا هذه الطريقة لسنوات دون أن تحصل لديهم أخماج بولية واضحة.

إذا لم يكن بالإمكان تجنب استعمال القططرة المديدة، فيجب هنا أن يكون جهاز التصريف مفلق وغير مسدود ويثبت بشكل محكم، مع إبقاء كيس الجمع بمستوى أسفل من مستوى المثانة. يجب عدم فصل القططرة عن الكيس، لأنه يمكن أخذ العينات من البول من خلال إدخال إبرة عبر جدار القنطار البعيد. ومن الهام جداً التخلص من القططرة بسرعة قدر الإمكان.

لا يحتاج الاستعمار الجرثومي اللاعراضي للمثانة المقتطرة للعلاج. فأخماج المبيضات تزول حالما يتم إيقاف تناول الصادات واسعة الطيف والتخلص من القططرة المديدة. إذا استمر خمج المبيضات، يعطى الفلوكونازول الفموي، أو جرعة الأمفوتريسين B بجرعة واحدة وريدية.

### أفاق مسبقية

- الحرائيم المقاومة للصادات (العنقوديات المديدة المقاومة للميثيسيلين، الكوربات المعوية المقاومة للنانكومايسين، العصيات سلبية الغرام المنتجة للاكتاماز)، والتي سببت الاستعمال غير الحكيم للصادات واسعة الطيف، سوف تخلق تحديات كبيرة في معالجة الأخماج المكتسبة مشفوية
- إن مراقبة وصيغ الأخماج في تسهيلات العناية المزمنة سوف يكون له أهمية كبيرة بسبب بشوة وانتقال الجراثيم المقاومة للصادات في هؤلاء المرضى
- التقدمات الطبية مثل زرع بوي العظم وعصير سوف يؤدي إلى بشوة عوامل مرضية مشفوية انتهازية إضافية.

الجدول 4-105. العوامل المؤهبة لخمج السبيل البولي التعلق بالشافي

استعمال الصادات واسعة الطيف (المبيضات)

القناطر المديدة

مدة وضع القططرة

لتصريف المقترح (على عكس التصريف ذو الكيس المفلق)

السداد في جهاز التصريف المفلق

استعمال الصادات واسعة الطيف (المبيضات)

# الأمراض المنقولة بالجنس

## القرحات التناسلية

هناك ستة عوامل خمجية تسبب معظم الآفات التناسلية (الجدول 106-1). إن مظهر الآفات والسير الطبيعي والموجودات المخبرية تسمح بتمييز قاطع بين الأسباب الممكنة في معظم الحالات. إن الخمجان الأكثر أهمية وشيوعاً في أمريكا الشمالية هما فيروس الحلا البسيط والإفرنجي.

## الخمج بفيروس الحلا البسيط

لقد حقق الخمج بالحلا البسيط التناسلي نسباً وبائية مؤدياً بذلك إلى ازدياد موافق في الاهتمام والوعي الجماهيري. يختلف الحلا التناسلي عن الأمراض المنقولة بالجنس الأخرى بميله للنكس العفوي. تنشأ أهميته من المراضة الفيزيائية والنفسية للآفات التناسلية الناكسة كليهما الفيزيائية والنفسية، ومن خطورة انتقال المرض الصاعق، وغالباً الميت، لحديثي الولادة.

## الوبائيات

لفيروس الحلا البسيط HIV توزع واسع. الإنسان هو المستودع الوحيد المعروف للخمج، الذي ينتشر بالتماس المباشر مع المفرزات المخموجة. من بين نوعي فيروس الحلا البسيط، يشكل النوع الثاني HSV-2 السبب الأكثر تواتراً للخمج التناسلي. وتكون الخطورة الأكبر للخمج في المجموعة العمرية من 14 وحتى 29 سنة، وتختلف حسب النشاط الجنسي. تبلغ معدلات انتشار HSV-2 22% من عموم السكان وهي عالية 40 إلى 50% في بعض شعوب أمريكا الشمالية. يبقى العديد من المرضى مع دليل مصلي على الخمج لا عرضيين.

بعد التعرض، يتضاعف فيروس الحلا البسيط ضمن الخلايا الظهارية ويحلها، منتجاً حويصلاً رقيق الجدار. تتشكل الخلايا عديدة النوى ذات مكثفات داخل نووية مميزة. تصبح العقد البلفمية ضخمة وممضنة، يهاجر فيروس HSV أيضاً على طول العصبونات الحسية إلى العقد الحسية، حيث يتخذ وضعاً كامناً فيها. يمكن إظهار DNA فيروس الحلا داخل العقدة المجزية. ولكن لا يتضاعف الفيروس. ويكون غير فعال استقلابياً. ومن غير المعروف كيفية عودة تفعيل الفيروس. خلال عودة التفعيل يبدو أن الفيروس يهاجر عائداً إلى الجلد على طول الأعصاب الحسية.

## الأعراض السريرية

تظهر الآفات التناسلية البدئية بين 2-7 أيام من التماس مع المفرزات المخموجة. تظهر عند الذكور حويصلات مؤلمة على الحشفة (glans) المخموجة.

الأمراض المنقولة بالجنس (STDs) هي مجموعة متنوعة من الأخماج تسبب عن عوامل ممرضة متعددة. وقد تم وضع هذه الأخماج في مجموعات تبعاً للمظاهر السريرية والوبائية الشائعة. منذ أواسط الثمانينات تطور مجال الأمراض المنقولة بالجنس من مجال يؤكد على الأمراض الزهرية التقليدية كالسيلان البني والإفرنجي إلى مجال يهتم أيضاً بالأخماج المترافقة مع: المتدثرات/الحرثية، وفيروس الحلا البسيط (HSV)، والفيروس الحليمومي الإنساني. وحديثاً جداً اهتم هذا الحقل بفيروس نقص المناعة الإنساني (HIV).

إن اختلاف الاتجاهات والممارسات الجنسية ساهمت في عودة بروز الأخماج الزهرية. فقد ازدادت نسبة حدوث السيلان البني على سبيل المثال في الولايات المتحدة منذ عام 1963، حيث يحدث مليوني حالة في كل عام تقريباً. بالمقابل، فقد تناقص عدد الحالات الجديدة من الإفرنجي منذ حدوث القمة في أوائل التسعينات. وتبقى الكلاميديا الأكثر شيوعاً من بين STDs. مع توقع حدوث 3 ملايين حالة في عام 2001. يشكل المراهقين حوالي 40% من الحالات الجديدة من السيلان والكلاميديا.

في البداية يجب تجنب خطأين شائعين في مقارنة المريض بأحد الأمراض المنقولة بالجنس. الأول هو الفشل في اعتبار كون الشخص بخطر الإصابة بمرض منقول بالجنس. فكل الأشخاص النشيطين جنسياً هم على خطورة. ليس فقط بسبب سلوكهم الجنسي الخاص ولكن بسبب سلوك شركائهم الجنسيين أيضاً. إن الفشل في تحديد عوامل الخطورة غالباً ما يؤدي إلى أخطاء في التشخيص، وإلى علاج غير مناسب، ومتابعة سيئة للاتصالات الجنسية المخموجة، وبالتالي يحصل خمج معاود أو مستمر. الخطأ الثاني في الأمراض المنقولة بالجنس هو الفشل في تحديد أو تشخيص الخمج المرافق، والخمج المرافق الأكثر خطورة هو الـ HIV. إن الوباء واسع الانتشار للأمراض المنقولة بالجنس تفذي الانتشار العالمي للـ HTV. يمكن للعديد من الأمراض المنقولة بالجنس التي تشخص وتعالج بشكل سهل أن تفرز بشكل كبير نقل خمج الـ HIV. والـ HIV بدوره قد يغير التطور الطبيعي للأمراض المنقولة بالجنس الأخرى.

يمكن تحديد الأمراض المنقولة بالجنس في مجموعات كبيرة حسب ما تكون التظاهرات البدئية الأساسية: (1) قرحات تناسلية، (2) التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم، والداء الحوضي الالتهابي، أو (3) التهاب الفرج. يجب أن يشجع كل مريض مصاب بأي خمج منقول بالجنس على أن يخضع لتحري خمج الـ HIV (انظر الفصل 107).

الجدول 106-1. التفريق بين الأمراض التي تسبب قرحات تناسلية

| المرض   | الأفة البدنية  | اعتلال العقد اللمفية  | المظاهر الجهازية  | التشخيص/ العلاج  |
|---|--|---|---|--|
| الحصل التناسلي<br>(البدئى 20% من<br>الكهول النشيطين<br>جنسياً بسبب<br>HSV-2)<br>النكس | فترة الحضانة 2-7 أيام<br>حويصلات متعددة مؤلمة على<br>قاعدة حمامية. تستمر 7-14<br>يوم   | عقد طرية، مفضة غالباً<br>ثنائية الجانب  | حمى   | لطاخة تزانك إيجابية، عزل من الزرع<br>النسيجي، مستضدات HSV-2، ارتفاع<br>أضداد HSV-2 لأربعة أضعاف،<br>المعالجة بالاسيكلوفير  |
| الإفرنجى (90 ألف<br>حالة في US<br>سنوياً. سببها<br>اللؤلؤية الشاحبة)                  | حويصلات متجمعة على قاعدة<br>حمامية، مؤلمة، تستمر 3-10<br>أيام  | لا يوجد   | لا يوجد   | لطاخة تزانك، مستضدات HSV-2، الزرع<br>النسيجي إيجابي، العيارات غير مفيدة،<br>المعالجة بالاسيكلوفير  |
| القريح (2000 حالة<br>في US سنوياً<br>سببها المستدميات<br>الدوكرية)                    | فترة الحضانة 3-5 أيام<br>حويصل أو حطاطة إلى بثرة<br>إلى قرحة، طرية، غير<br>مستديمة، مؤلمة كثيراً.  | يظهر بعد القرحة البدئية<br>بأسبوع واحد، تكون<br>العقد ثنائية الجانب أو<br>أحادية الجانب، صلبة،<br>منفصلة، متحركة، لا<br>تغيرت في الجلد المغطى<br>غير مؤلمة، غير متقشرة<br>قد تستمر لأشهر.   | في مراحل لاحقة  | لا يمكن الزرع، الساحة المظلمة إيجابية،<br>اختيار VDRL إيجابي: 77-FTA<br>ABS إيجابي: 86% (انظر الجدول<br>106-2)   |
| الجيبوم اللمفى<br>الزهمري (600-<br>1000 حالة في US<br>سببها المتدثرات<br>الحفرية)     | فترة الحضانة 5-21 يوم<br>حطاطة غير مؤلمة، حويصل<br>قرحة. سريعة الزوال (2-3<br>أيام) تلاحظ فقط في 10-<br>40%  | بعد 2-5 يوم<br>ثنائية الجانب في ثلث<br>الحالات، مفضة، العقد<br>الحرقفية/ الفخذية<br>متلبدة (علامة الثلم)،<br>خراجات متعددة،<br>مندمجة، متجنبة،<br>متقشرة، ذات مسارات<br>جيبية، قيع أصفر كثيف،<br>نواسير، تضيقات،<br>تقرحات تناسلية. | حمى التهاب مفاصل،<br>التهاب نأمر،<br>التهاب مستقيم،<br>التهاب دماغ<br>وسحايا، التهاب<br>ملتحمه وقرنية،<br>اعتلال عقد لمفية<br>أمام الأذن، وذمة<br>أجضان، حماسى<br>عقدة. | تلوين المتعضيات من القيع بتلوين غرام،<br>يمكن الزرع (75%) لكن الفص المباشر<br>من العقد اللمفاوية يعطى نتائج أفضل.<br>المعالجة سيفترياكسون 250 ملغ حقنة<br>عضلية/ مرة واحدة، أو سيفيرفلو<br>كسasin 500 مع مرتين يومياً لثلاثة أيام<br>LGVCF إيجابي (85-90%) (الأسبوع<br>3-1) يجب أن تكون العبارات عالية (>1:<br>16) تفاعل متصالب مع المتدثرات<br>الأخرى. STS إيجابي أيضاً. العامل<br>الريثانى، الفلويولينات القرية، المعالجة<br>بالدوكسي سيكلين 100 مع مرتين يومياً<br>لمدة 7 أيام. |
| الحبيوم المغبنى<br>(50 حالة في US<br>سنوياً، سببها<br>الحراثيم المعقدة<br>الجيبية)    | فترة الحضانة 9-50 يوم، على<br>الأقل حطاطة واحدة غير مؤلمة<br>تتقرح تدريجياً، القرحات كبيرة<br>(1-4 سم)، غير منتظمة، غير<br>مفضة، مع حواف سمكة<br>متموجة ونسيج أحمر لحمى<br>في المركز، الأقسام القديمة من<br>القرحة تكون على شكل ندبات<br>فاقدة النسيج، بينما الحافة<br>الجديدة تحوي حطاطات<br>حديثة. | لا يوجد اعتلال لمفى<br>حقيقى، في خمس<br>الحالات، انتشار تحت<br>الجلد عبر الأعوية<br>اللمفية يؤدي إلى<br>ضخامات دائمة أو<br>خراجات في المفاصل<br>(بيلات كاذبة)   | خمج انتقالي إلى<br>العظام والمفاصل<br>والكبد  | الكشط أو التحريف العميق للحافة الممتدة<br>بسرعة، تلوين رايت أو غميز 1 يظهر<br>تلويماً ثنائى القطب، واضح، قصير المدة،<br>(أجسام دونو فان) في فجوات البالعات<br>الكبيرة.<br>المعالجة: تتراسكلين 2 غ/يوم لمدة 21 يوم.   |
| اللقوم المؤنف (تأليل<br>تناسلية، متكررة<br>سببها الفيروس<br>الحليموى<br>الإنسانى)     | زوائد نموذجية، ضخمة<br>قرنيةطية الشكل، سمينة،<br>طرية، كبيرة، حول الفرج<br>وفتحة الإحليل والحشفة<br>والشرج والعجان.  | لا يوجد   | لا يوجد الترافق مع<br>حثل/تشو عنق<br>الرحم  | الأهمية الأساسية هي التفريق عن<br>الإفرنجى أو القريح<br>المعالجة: بودوفيلين موضعى ٤<br>معالجة قرية، استئصال بالليزر.   |

CF = تثبيت المنعمة، FTA-ABS = امتصاص أضداد التلويبات التناقض، LGV = الحبيوم اللمفى الزهمري، STS = الاحتثار المصلى للإفرنجى، VDRL = محبر بحوث الأمراض الزهرية، HSV = فيروس الحلا البسيط.

تشفى دون معالجة خاصة، لكن العقابيل الجهازية الخطيرة تبدي خطراً كبيراً على المريض، ويمكن أن تحدث الأخماج بالانتقال عبر المشيمة.

### الوبائيات

يحدث الإفرنجي البدئي غالباً عند النشيطين جنسياً بأعمار من 15-30 سنة، وقد ازداد حدوث الإفرنجي البدئي بشكل حاد في أمريكا الشمالية خلال التسعينيات، ولكنه تناقص في أوائل الـ 2000. يصبح 50% تقريباً من الاتصالات الجنسية مع مريض مصاب بإفرنجي بدئي مخموجة. إن طول فترة حضانة الإفرنجي يشكل العامل الأساسي في تصميم الخطط لتعقب الاتصالات مع الحالات المثبتة. يجب معالجتها بالبنسلين. وقد حدث الازدياد السريع في حالات الإفرنجي في فئات الأشخاص ذوي الخطورة العالية للخمج بالـ HIV، وخاصة في كاليفورنيا. وهذا يبدي مشكلة خطيرة، لأن الآفات المخاطية للإفرنجي البدئي تسهل نقل خمج الـ HIV (انظر الفصل 107). ويدوره يبدو أن الـ HIV يسرع سير الإفرنجي بإصابة أكثر سرعة وتواتراً للجهاز العصبي.

### الإمراضيات

تخترق اللولبية الشاحبة الأغشية المخاطية السليمة أو الجلد المسحوج، ثم تصل الجريان الدموي عن طريق الأوعية اللمفاوية، ثم تنتشر. تعتمد فترة حضانة الآفة البدئية على حجم التلقيح، بمجال يقع بين 3 إلى 90 يوم.

### التطور الطبيعي والأعراض السريرية

تم تحديد الإفرنجي البدئي في الجدول 106-1. يتطور الإفرنجي الثانوي بعد 6-8 أسابيع من القرحة البدئية إذا لم تعالج. ويمكن تقصير هذه المدة عند المصابين بالـ HIV. تتم إصابة الجلد والأغشية المخاطية والعقد اللمفية. يمكن أن تكون الآفات الجلدية على شكل بقعي أو حطاطي، أو حطاطي حشفي، أو بثري، أو جريبي، أو عقدي. وبشكل عام تكون معممة ومتناظرة ومتساوية الحجم، وتظهر كآفات بقعية حمامية منعزلة على الصدر. أو بقع مفرطة التصبغ حمراء بنية على الراحتين والأخمصين. في المناطق المسموحة الرطبة تتجمع حطاطات كبيرة شاحبة مسطحة القمة، لتشكل لويحات شديدة العدوى أو لقمويات منبسطة، يظهر المجهر ذو الساحة المظلمة بأنها تنج باللولبيات. تكون البقع المخاطية غير مؤلمة، على شكل بقع احمرارية قائمة أو سحجات بيضاء رمادية، وهي معدية أيضاً وإيجابية بالساحة السوداء. تتضمن التظاهرات الجهازية للإفرنجي الثانوي توعك، قهم، نقص وزن، حرارة، ألم حلق، آلام مفاصل، اعتلال عقد لمفية معممة غير مضطربة منعزلة. قد تحدث إصابة عضو معين: التهاب معدة (سطحي، تقرحي)، التهاب كبد، التهاب كلية أو الكلاء (متواسط بالمعدنات المناعية)، التهاب سحايا عرضي أو لاجرضي، يتراجع لدى ربع المرضى التآزر الجلدي المخاطي خلال سنتين من البداية. بعد ذلك يصبح المرضى المصابين لا عرضيين وغير معديين باستثناء الانتشار عن طريق نقل الدم أو عبر المشيمة.

يتطور الإفرنجي المتأخر بعد 1-10 سنة في 15% من حالات المرضى الغير معالجين. صمغة الجلد عقيدة سطحية أو آفة حبيومية عميقة يمكن أن تطور قرحة تفتح للخارج. تستجيب الصمغة السطحية

أو على جسم القضيب (Penile Shaft) بينما تحدث عند الإناث على الفرج، العجان، الإليتين، عنق الرحم أو المهبل. كثيراً ما تتواجد الضائعات المهبلية، مصحوبة عادة مع اعتلال العقد اللمفية المهبلية، حمى. ودعت. يمكن أن يختلط الخمج البدئي مع التهاب نخاع خدري عجزى أو التهاب سحايا عقيم. تكون أخماج فيروس الحلأ الشرجية وما حول الشرجية شائعة، خاصة عند الجنوسيين الذكور. ويكون الزحير والإفرازات الشرجية غالباً هي الشكاوي الرئيسية.

إن الأحداث المترافقة مع النكس التأسلي لخمج الحلأ البسيط غير مفهومة بدقة. في حالات خاصة قد يكون الكرب Stress أو الطمث هو المتورط. علاوة على ذلك، يتطور النكس التأسلي في حوالي 60% من المرضى المخموجين بفيروس الحلأ البسيط. يكون النكس الواضح سريرياً أكثر تواتراً عند الذكور بفيروس الحلأ 2-HSV. ولا يعرف أي تكرار لنكس غير عرضي في عنق الرحم عند النساء. يصف العدد من المرضى بوادر مميزة من الإحساس بوخز أو حرقنة قبل 18-36 ساعة من ظهور الآفات. تكون آفات فيروس الحلأ التأسلية الناكسة قليلة العدد، و متكررة التوضع عادة، وهي غالباً محدودة بالمنطقة التأسلية وتشفى بسرعة أكثر، وتكون مترافقة ببعض الأعراض الجهازية.

### التشخيص المخبري

يقترح ظهور الحويصلات النموذجية بقوة الخمج بفيروس الحلأ البسيط HSV. لذلك يجب التشخيص بلطاخة تزانك التي حساسيتها 66% (انظر الفصل 92) أو لطاخة باباينكولاو أو المقياسة المناعية الضوئية لمستضدات الفيروس أو عزل الفيروس. تكون الدراسات المصلية لفيروس الحلأ مفيدة في تشخيص الخمج البدئي. ويبقى الزرع المعيار الذهبي للتشخيص. إن تحري الأضداد المباشر بواسطة اختبار المقياسة المناعية الأنزيمية يبدي حساسية أكبر من الزرع في آفات الحلأ ذات المرحلة المتقدمة، وتعادل الزرع في الخمج ذو المرحلة المبكرة.

### المعالجة

إعطاء الاسيكلوفير الموضعي أو الفموي يقصر سير الخمج البدئي للحلأ التأسلي. ويوصى بإعطاء الاسيكلوفير وريدياً أو فمويماً في الحالات الشديدة المترافقة مع الحمى والأعراض الجهازية والداء الموضعي الشامل. لا تستطيع مضادات الفيروسات أن تمنع الحالة الكامنة للفيروس ولا أن تمنع الأخماج الناكسة. إن إعطاء الاسيكلوفير الفموي وقائياً ينقص تواتر النكس العرضي بنسبة 60 - 80% عندما يستعمل لأكثر من فترة 4-6 سنوات. لكن طرح الفيروس غير العرضي قد يحدث بالرغم من الوقاية. يسرع الاسيكلوفير الفموي أيضاً الشفاء من النوبات الناكسة الشديدة. لقد تم إنتاج مضادات فيروسية جديدة بفعالية ممتازة ضد فيروس الحلأ البسيط وهي تضم Valacyclovir و famciclovir.

إن طرح فيروس الحلأ في الآفات الفعالة في عنق الرحم في نهايات الحمل قرب وقت الولادة هي استطباًب للعملية القيصرية يمكن أن يكتسب الولدان المتعرضين لطرح لا عرضي HSV أثناء المخاض بشكل نادر خمج HSV الوليدي. يحمل خمج HSV البدئي للألم أثناء الحمل خطورة كبيرة للخمج الوليدي.

### الإفرنجي Syphilis

للإفرنجي أهمية خاصة من بين الأمراض الزهرية لأن الآفات المبكرة

في القرحة الأولية أو الآفات الرطبة للإفرنجي الثانوي تشوش الملتويات الرمية تشخيص الساحة السوداء في الآفات الفموية. يبدو التشخيص المصلي في الجدول 106-2. يتطلب وجود الإفرنجي العصبي تعديل المعالجة المعيارية بالصادات. لهذا السبب يجب التفكير بإجراء البزل القطني لكل المرضى المصابين بإفرنجي متأخر (اختبار VDRL لمدة سنة على الأقل بعد الخمج البدئي). أو الإفرنجي لمدة غير معروفة. إن ارتفاع تعداد الكريات البيض في الـ CSF، ييني تشخيص الإفرنجي العصبي. إن الشخص الذي لديه إيجابية مستمرة للـ VDRL في الدم وإيجابية VDRL في الـ CSF يجب أن يعتبر أن لديه إفرنجي عصبي ويعالج تبعاً لذلك. مع ذلك فإن حساسية VDRL في الـ CSF في الحالات المثبتة للإفرنجي العصبي تبلغ 40 إلى 50٪ فقط. لذلك تستلزم المعالجة في الإفرنجي العصبي في المرضى المصابين بمتلازمة عصبية مستمرة، تغيرات في الـ CSF وإيجابية VDRL في المصل. بسبب إمكانية سلبية اختبار VDRL في الإفرنجي المتأخر فإن وجود إيجابية اختبار امتصاص أضداد اللولبية بالفلوروسين FTA-ABS في مريض مصاب بمتلازمة عصبية متوافقة مع الإفرنجي تعتبر استطباً كافياً للمعالجة. قد تعاني نسبة ضئيلة 2-3٪ من المرضى المصابين بإفرنجي عصبي من تراجع مفاجئ بعد المعالجة بالبنسلين، يعتقد أن تفاعل Jerisch - Herxheimer، يمثل استجابة جهازية لحل الملتويات الناجمة عن البنسلين. ويمكن أن يلطف المعالجة المشتركة مع الكورتيكوستروئيدات. وهذا مهم خاصة في الإفرنجي الثانوي مع الإصابة السحائية.

بشكل مدهش للعلاج. يمكن أن تصيب الصمغة كذلك العظام، الكبد. الجهاز القلبي الوعائي، أو الجهاز العصبي المركزي. قد تكون للصمغة العميقة نتائج إمرضية خطيرة حيث أن معالجة الخمج لا تعيد وظيفة العضو المصاب.

يبدأ تطور الإفرنجي القلبي الوعائي تدريجياً خلال 10 سنوات في أكثر من 10٪ من المرضى الغير معالجين وخاصة الرجال منهم. تطور المرضى التهاب أبهر مع نخر متوسطي تالي لالتهاب بطانة الشريان المدمر في الأوعية المغذية للشريان.

يتطور إفرنجي الجهاز العصبي المركزي في 8٪ من المرضى غير المعالجين خلال 5-35 سنة من الخمج البدئي ويتضمن إفرنجي سحائي وعائي، تابس ظهري، وخزل معمم (راجع الفصل 96). بالرغم من أن الخزل المعمم والتابس يصنفان كمتلازمات عصبية مستقلة إلى أن الكثير من المرضى يبدون علامات لكليهما. قد يكون الإفرنجي العصبي المركزي المتأخر لا عرضي رغم وجود شذوذات في الـ CSF مشيرة لالتهاب فعال. يمكن أن تتداخل قصة الإفرنجي مع إصابة مشاركة بالـ HIV. قد يصاب المرضى الأشخاص المصابين بكلا المرضين علامات وأعراض الإفرنجي الثانوي بشكل أكثر حتى قبل الشفاء من القرحة البدئية أحياناً (راجع الفصل 107).

#### التشخيص والمعالجة

يجب إثبات تشخيص الإفرنجي السريري بالفحص بالساحة السوداء و/أو الدراسات المصلية. تشاهد الملتويات في محضر الساحة السوداء

الجدول 106-2، المصليات في الإفرنجي

| VDRL                               | FTA-ABC  | VDRL   |
|------------------------------------|--|--|
| التقنية                            | اختبار معياري للولبيات. أضداد  | اختبار معياري للولبيات. أضداد  |
| الاستطبابات                        | المسح وتقييم الاستجابة للمعالجة. يجب أن يجرى على مصل محدد                                  | للكارديولين - ليستين   |
| نسبة الإيجابية المثوية في الإفرنجي | إثبات نوعية إيجابية VDRL، يبقى متفاعل لمدة أطول من VDRL، إفرنجي متأخر خاصة الإفرنجي العصبي | إثبات نوعية إيجابية VDRL، يبقى متفاعل لمدة أطول من VDRL، إفرنجي متأخر خاصة الإفرنجي العصبي |
| الأولى                             | 77٪  | 86٪  |
| الثانوي                            | 98٪  | 100٪   |
| الكامن الباكر                      | 95٪  | 99٪  |
| الكامن المتأخر والمتأخر            | 73٪  | 96٪  |
| إيجابية كاذبة                      | تكون VDRL المتفاعل بصعب شائع (30٪ تقريباً)   | إيجابية كاذبة شائعة (80٪) في الحامل، بحيث إعادتها  |
|                                    | يجب إعادة اختبار VDRL إيجابي وإثبات  | يجب إعادة اختبار VDRL إيجابي وإثبات  |
|                                    | يجري FTA-ABC   | يجري FTA-ABC   |
|                                    | يحدد التكرار النسبي للإيجابيات الكاذبة من خلال انتشار الإفرنجي في المجتمع                  | يحدد التكرار النسبي للإيجابيات الكاذبة من خلال انتشار الإفرنجي في المجتمع                  |

VDRL = مخبر أبحاث الأمراض الزهوية ، FTA-ABC = امتصاص أضداد اللولبية المتألق.

الجدول 106-3. معالجة الإفرنجي في المضيف الطبيعي

| الفترة السريرية         | المعالجة المختارة   | نقطة التحسس على البنسلين  |
|-------------------------|---|---|
| الأولي                  | بنزاتين بسلين 2.4 مليون وحدة عضلية                        | أو سكلين أو أريثرومايسين 2 غ/يوم لمدة 14 يوم                                |
| الثانوي                 |   |   |
| الكاس اليانكر           |   |   |
| انصال صحي               |   |   |
| الكاس المتأخر و المتأخر | بنزاتين بسلين 2.4 مليون وحدة عضلية كل أسبوع لمدة 3 أسابيع | لم يتم تقييمه أي علاج شكل كافية تراسلين أو أريثرومايسين 2 غ/يوم لمدة 30 يوم |
| العصبي                  | بنسلين G المائي 18 مليون وحدة عضلية لمدة 14 أيام          | مثل الكاس المتأخر أو المتأخر  |

\* بنسلين سلفوناميد مع حمض خنثي أو حمض معاطية فعالة

## التهاب الإحليل، التهاب عنق الرحم، والداء الحوضي الالتهابي

يمكن أن تعتبر هذه المتلازمات وبشكل واسع أخماجاً بنية ولا بنية.

### السيلان البني

تعد النيسيريات البنية بعد الكلاميديا التراخومية كسبب للأمراض المنقولة بالجنس في أمريكا، وقد ارتفع معدل الخمج بالنيسيريات بشكل مفاجئ في التسعينيات وحالياً تحدث 3 ملايين حالة سنوياً في الولايات المتحدة.

### الوبائيات

لقد حقق حدوث السيلان البني في الولايات المتحدة بين عامي 1975 و1980 ربما انعكاساً لنقص حجم المجموعات المعرضة للخطر. إن تكرار الخمج شائع، ولكنه من غير الشائع لمريض فعال جنسياً أن يصاب بـ 20 خمجاً منفصلاً أو أكثر. إن عوامل الخطورة الخاصة هي البيئة المدنية، تدني الوضع الاجتماعي الاقتصادي، حالة عدم الزواج، والعدد الكبير من الاتصالات الجنسية غير الآمنة. إن 50٪ من النساء اللواتي يجريّن جماع مع رجل مصاب بالتهاب الإحليل السيلاني سيتطور لديهم خمج عرضي. أما الخطورة عند الرجال فهي 20٪ بعد اتصال جنسي وحيد مع أنثى مخموجة. وينقل الاتصال الجنسي الفموي والجماع الشرجي العدوى كذلك، إن الخمج اللاعراضي عند الذكور هو عامل مهم في الانتقال. 40٪ من الرجال المتصلين بنساء عرضيات يحدث لديهم التهاب إحليل لاعرضي. إذا لم يعالج فإن الربع يتطور لديهم خمج عرضي خلال 7 أيام وعدداً مشابهاً يصبح الزرع سلبياً لديهم بشكل عفوي خلال هذه المدة. أما الباقي فيبقون إيجابيين الزرع ولاعرضيين لكنهم قادرين على نقل الخمج لفترة تصل حتى 6 أشهر. وقد لوحظ وجود الخمج المترافق مع المتدثرة التراخومية في 30 إلى 40٪ من المرضى المصابين بالسيلان البني.

يجب إعادة البزل القطني بعد معالجة الإفرنجي العصبي بفواصل 6 أشهر لمدة 3 سنوات لتأكيد كفاية العلاج، والذي ينعكس بعودة CSF للطبيعي والتراجع المتزايد في نسبة VDRL في السائل النخاعي الشوكي. يمكن أن تكون إعادة المعالجة ضرورية إذا استمرت شذوذات الـ CSF أو نكست. بروتوكولات المعالجة موجودة في الجدول 106-3.

يجب أن تتابع الدراسات المصلية للإفرنجي بعد المعالجة مع جداول المعالجة الموصى بها. يمكن أن يصاب 1-5٪ من المرضى المصابين بالإفرنجي الأولي بتراجع أو عودة للخمج. في معالجة الإفرنجي الأولي الكافية يجب أن تصبح اختبار VDRL سلبى خلال سنتين بعد المعالجة (عادة خلال 6 إلى 12 شهر). لكن قد يبقى اختبار FTA-ABC إيجابياً مدى الحياة. 75٪ من المرضى المعالجين معالجة كافية والمصابين بالإفرنجي الثانوي سيصبح لديهم اختبار VDRL سلبى خلال سنتين. إذا لم يصبح سلبياً أو حقق عياراً إيجابياً ضئيلاً ثابتاً يجب عندها إجراء بزل قطني لتقييم إمكانية وجود إفرنجي عصبي لا عرضي. ويجب عندها إعادة العلاج بالبنسلين. ولكن 2-10٪ من مرضى الإفرنجي العصبي المركزي سيعانون من النكس بعد المعالجة، على كل حال، فمن النادر تطور المرضى اللاعرضيين إلى إصابة عرضية بعد المعالجة بالبنسلين والاستثناء الوحيد هو المرضى المصابين بالـ HIV. حيث يمكن أن يتطور إفرنجي عصبي وعائي خلال شهر بعد المعالجة القياسية للإفرنجي الأولي. يجب على كل مريض عولج من أجل الإفرنجي أن يكون سلبى المصل أو مقاوم للمصل مع إيجابية ضعيفة قبل إنهاء المتابعة وإذا لم يكن كذلك يجب تكرار العلاج عندها.

بسبب التقدم المسجل للإفرنجي العصبي عند بعض الأشخاص المصابين بالـ HIV والذين تلقوا علاجاً للإفرنجي الأولي تقترح المقاربة التالية. يجب إجراء اختبار HIV عند كل مريض مصاب بالإفرنجي. ويجب تحري الإفرنجي عند كل الأشخاص المصابين بالـ HIV. وإذا كان احتمال الإصابة المزروجة وارداً فإن البزل القطني مستطلب بغض النظر عن مرحلة أو فعالية الإفرنجي. أي شذوذات في CSF تتطلب علاج بالبنسلين الوريدي لمدة 10-14 يوم لعلاج الإفرنجي العصبي، وإذا لم يكن CSF شاذاً فمن الملائم إعطاء 3 جرعات أسبوعية من البنزاتين بنسلين مع علاج بالأموكسي سيلين لمدة عشر أيام. وعند حدوث أي حادث فإن الفحص السريري والمتابعة المخبرية هي الضرورية.



## الإمراضية

تجرى لهم زرع من الشرج، البلعوم (وعندما يكون ملائم) من عنق الرحم.

يحدث السيلان البلعومي في الذكور مثلي الجنس أو النساء متخالفات الجنس بعد الجنس القوي وبتكرار أقل في الذكور متخلفي الجنس، إن البلعوم هو موقع نادر للإصابة السيلانية (5 إلى 8%). يحصل الانتشار خارج التناسلي في حوالي 1% من الذكور و 3% من الإناث المصابين بالسيلان، إن ذراري *النايسريات السيلانية* المسببة للانتشار تختلف عن المكورات السيلانية الأخرى في عدة اعتبارات. هي بشكل عام أكثر حساسية للنبسلين ومقاومة للفعالية الجرثومية الطبيعية للأضداد والمناعة والموجودات الأخيرة قد تنتج عن ارتباطها بالحصر الحادث بشكل طبيعي للأضداد، إن حالات عوز المناعة يمكن أن تذهب المرضى للسيلان المنتشر، إن انتشار الإصابة بالمكورات النيسرية يمكن يأخذ شكل متلازمة التهاب الجلد الرثواني مع 3 إلى 20 من آفات الجلد النزفية، النخرية، الحطاطية، البثرية أو البقعية التي تتواجد عادة على السطوح الباسطة للأطراف البعيدة. من الموجودات المرافقة هو التهاب الأغمد الورتية اللامتأطر مع أو بدون التهاب مفاصل والتي غالباً ما تصيب المعاصم، الأصابع، الركب، الكواحل. تكون زراعة السائل المفصلي سلبية عادة في متلازمة التهاب الجلد الرثواني تقود إلى التفكير بالأضداد المناعية الجوفال التي يمكن إثباتها في معظم المرضى هي هامة في الأمراض. إن الخزعات الزلائية يمكن أن تعطي زرع إيجابية، إن خزعات آفات الجلد تكشف مستضدات المكورات السيلانية. (بتلوين الأضداد بالتألق المناعي) (التألق المناعي بالأضداد الموسومة) في ثلثي الحالات. يكون زرع الدم إيجابي في 50%. التهاب المفاصل الرثواني هو ظاهرة أخرى لانتشار المرض، *النايسريات السيلانية* هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المفاصل الرثواني عند الذين تتراوح أعمارهم بين 16-50 سنة، تكون زراعة السائل المفصلي إيجابية عادة (خاصة عندما يتجاوز تعداد الكريات البيض في السائل المفصلي 80.000 / ميكرو ليتر) في أقل من 50% من الحالات وزروعات الدم تكون إيجابية في أقل من 25% من الحالات، ويتأكد التشخيص عادة بالزرعات خارج المفصلي (في المواقع التناسلية عادة). قد يؤدي خمج الدم بالمكورات البنية إلى التهاب شفاف، التهاب سحاي، التهاب عضلة قلبية وتأمور أو التهاب كبدي سمي.

## التشخيص المخبري والتدبير

إن تلوين غرام للنجيج (النز) الإحليلي يحدد سبب التهاب الإحليل في أغلب الذكور المصابين بالسيلان البني لأن المكورات المزدوجة داخل الخلية النموذجية مشخصة (الشكل 106-1). إن مشاهدة مكورات مزدوجة سلبية الغرام خارج خلوية تكون غير جازمة، إن غياب المكورات البنية في لطاخة مفرزات احليلية من رجل تتقي عملياً التشخيص. يكون التشخيص بتلوين غرام لفتحة عنق الرحم نوعياً نسبياً ولكن غير حساس (> 60%). يحتوي مستبت ثابر - مارتن المعدل على صادات تثبط نمو الجراثيم الأخرى وتزيد إنتاج المكورات البنية من عينات يحتمل أن تكون ملوثة. وهذا ليس ضرورياً عند زراعة سوائل عقيمة بالشكل الطبيعي مثل السائل المفصلي والدم وال CSF. يجب زراعة العينات المأخوذة من هذه الأماكن على الأغار الشوكولاتي. هناك اعتبارات أخرى هامة من أجل عزل المكورات البنية تتضمن استخدام ماسحات تركيبيه (حموض دسمة غير مشبعة في القطن يمكن أن تكون مثبطة). إن إدخال ماسحة رقيقة جداً من الجينات الكلسيوم أو

إن *النايسريات السيلانية* هي مكورات مزدوجة لها شكل الكلية، سلبية الغرام. إن المفرزات الخاصة من العضو، الشفر، تساعد على الالتصاق بالسطوح المخاطية، وتساهم في مقاومة القتل من قبل العدلات، وتشكل عام فوعة هام. في الإناث، تبدل عوامل عديدة التعرض للإصابة، إن زمرة الدم B تزيد التعرض في حين أن الاستعمار المهيلي بالفلورا الطبيعية. ومحتوى IgA في المفرزات المهبلية والمستويات العالية للبروجسترون يمكن أن تكون عوامل حماية. يترافق الانتشار من عنق الرحم إلى السبيل التناسلي العلوي مع الطمث بسبب التبدلات في ال PH والمقومات الكيماوية الحيوية لمخاطية عنق الرحم تؤدي إلى ازدياد طرح المكورات البنية، إن توسع عنق الرحم وازتداد الطمث وارتباط المكورات السيلانية مع النطاف يمكن أن يكون عوامل إضافية في صعود الخمج التناسلي والانتشار. إن الأجهزة المانعة للحمل داخل الرحم (اللولب) تزيد خطر انتشار الخمج داخل البطانة من مرتين إلى تسع مرات (حبوب منع الحمل تترافق مع الانخفاض ضعفين).

## التظاهرات السريرية

في الذكور الذين يتطور لديهم التهاب إحليل عرضي، وتحدث أعراض نزقيحي وعسرة تبول شديدة عادة بعد 2 إلى 7 أيام من الاتصال الجنسي. يلي ذلك عادة المعالجة السريعة لذلك لا تكون الإصابات التناسلية الشديدة شائعة.

في الإناث يكون التهاب عنق الرحم هو الظاهرة الأكثر تكراراً والتي تسبب نز مهلي أصفر غزير بشكل إجمالي. يتطور لدى 20% من الإناث المصابات بالتهاب مهبل سيلاني داء حوضي التهابي (PID) يبدأ عادة في وقت قريب من بدء الطمث. يتظاهر الداء الحوضي الالتهابي مثل التهاب بطانة الرحم (طمث شاذ مع ألم على الخط المتوسط للبطن. التهاب البوقين (الم و مضض أسفل البطن مزدوج) أو التهاب البريتوان الحوضي. إن التهاب البوقين يمكن أن يسبب انسداد أنبوبي وعقم. يمكن أن يضاعف التهاب ماحول الكبد البني (متلازمة Fitz- Hugh- Curtis) الداء الحوضي الالتهابي أيضاً ويتظاهر كآلم في الربع العلوي الأيمن. يمكن أن يتطور لدى النساء أيضاً التهاب رحم مع عسرة وتكرار البول. في مجتمعات متعددة من النسوة النشيطات جنسياً، واحدة من كل أربع نسوة تشكو من أعراض السبيل البولي و 60% من هؤلاء اللواتي لديهن أعراض لكن بدون تجرثم دم يكون لديهن الزرع الإحليلية إيجابية *لنايسريات السيلانية*.

السيلان الشرجي المستقيمي يحدث عند كل من الذكور الجنوسيين والنساء متخالفات الجنس، في الذكور الألم المستقيمي الناتج والرحير البولي والنز القيحي المخاطي والنزف قد يمثل فقط مكان الخمج، إن الإصابة المستقيمية الشرجية يمكن أن تميز فقط من خلال زرع المتصلين اللاعرضية لمرضى بالسيلان.

في النساء تكون الإصابة الشرجية المستقيمية اللاعرضية هي اختلاط متكرر للمرض البولي التناسلي العرضي. حتى في غياب الاتصال الشرجي (44%)، والإصابة المستقيمية الشرجية المعزولة (4%) أيضاً يكون التهاب المستقيم الحاد أو المزمن (2-5%) نادراً. إن فشل العلاج في التهاب المستقيم الشرجي السيلاني متكرر في (7-35%). بسبب تكرار الإصابة اللاعرضية في كل من المواقع المحتملة فإن المرضى مع أعراض موحية بالإصابة بالمكورات السيلانية يجب أن



أن الجراحة يمكن أن تكون مستطبة لتفجير خراجة حوضية أن مبيضة - بوقية. يجب معالجة خمج السيلان المنتشر بالسيفتر ياكسون 1غ كل 24 ساعة لمدة 10 أيام. يجب استخدام السيفالو سبورينات إذا كانت القصة المرضية تشير إلى حساسية متوسطة ببال IgE تجاه البنسلين (تفاعل فرط الحساسية. وذمة وعائية، طفح جلدي). في مثل هذه الحالة يكون السيبروفلو كساسين 500 مع مرتين يومياً لمدة 7 أيام علاجاً بديلاً فعالاً.

يجب إجراء اختبار VDRL في كل المرضى المصابين بالسيلان البني. إذا كان سلبياً فلا حاجة لمراقبة أبعد من ذلك لأن السيفتر ياكسون بجرعته المستعملة يمكن أن يكون فعالاً في علاج السفلس في فترة الحضانة. وإذا استخدمت أدوية بديلة فيجب إعادة فحص VDRL بعد 4 أسابيع. يجب أن تكون الزروع الشرجية جزءاً من المتابعة الروتينية للنساء لأن استمرار الحمل المستقيمي الشرجي يمكن أن تكون مصدر النكس. يحدث التهاب الإحليل بعد السيلاني في 30-50% من الذكور بعد 2-3 أسابيع من المعالجة بالبنسلين إذا لم تتبع هذه المعالجة بالتتراسكلين. وهذا ينجم عادة عن *المتدثرة التراخومية* أو *اليورو بلاسما الحالة لليوريا*.

### التهاب الإحليل والتهاب العنق بغير المكورات البنية، والداء الحوضي الالتهابي

يتطلب تشخيص التهاب الإحليل غير البني (NGU) استبعاد السيلان بسبب وجود تداخل هام في المتلازمات السريرية.

#### الوبائيات

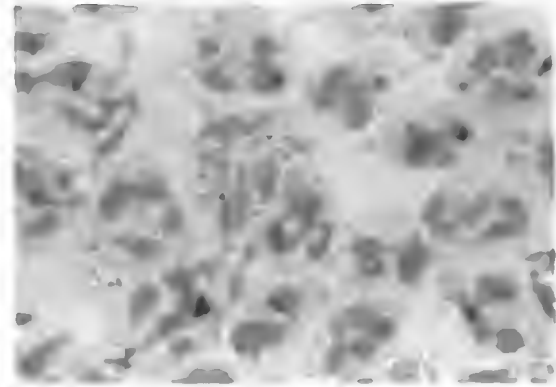
على الأقل هناك العديد من حالات التهاب الإحليل اللابني كما هي حالات التهاب الإحليل البني. نموذجياً يكون التهاب الإحليل اللابني (NGU) شائعاً في الفئات الاقتصادية الاجتماعية العليا (الغنية). تسبب *المتدثرة التراخومية* في 30-50% من NGU، ويمكن عزلها في 0-11% من الذكور النشيطين جنسياً للاعرضيين. يمكن عزل *المتدثرة التراخومية* أيضاً من 80% من الرجال المصابين بالسيلان البني، وهي تمثل افتراضياً وجود خمج متزامن. بعض حالات التهاب الإحليل اللابنية وسلبية *المتدثرة* تكون ناجمة عن *اليورو بلاسما الحالة لليوريا* أو *المشعرات المهبلية*.

#### المتلازمات السريرية

يكون التهاب الإحليل اللابني أقل عدوى من خمج السيلان البني وتكون فترة الحضانة بين 7-14 يوم يشكو المرضى خاصة من نجيج إحليلي، عسر تبول وحكة. ومن المهم أن النجيج لا يكون تلقائياً لكن يصبح واضحاً بعد حلب الإحليل في الصباح. يتألف النجيج المخاطي القيحي من سائل رفيع غيمي مع بقع قيحية. ولا تسمح هذه الصفات المميزة بالتفريق ع الإصابة بالبنيات دوماً. تسبب *المشعرات المهبلية* نجيجاً بشكل نموذجي قليلاً.

تعد *المتدثرة التراخومية* سبباً شائعاً أيضاً لالتهاب البربخ. لدى الذكور الأصغر من 35 سنة ويمكن أن يؤدي إلى التهاب مستقيم في الرجال والنساء الذين يمارسون جماعاً استقبالياً مستقيماً.

كما تعد أخماج *المتدثرة* أكثر شيوعاً من أخماج البنيات في النساء لكنها قليلة الكشف عادة. يصاب ثلثا النساء المصابات بالتهاب عنق الرحم مخاطي قيحي بخمج *المتدثرة*. وبشكل معاكس فإن العديد من النساء المصابات ببدة حاد من عسرة التبول وتعدد البيلات والبيئة القيحية مع بول مثاني عقيم



الشكل 106-1. تلوين غرام للخمج الإحليلي. يظهر مكورات ثنائية داخل خلوية نموذجية مصحوبة بالعدلات.

عروة بطول 2 سم لداخل الإحليل الذكري وتجنب إجراء غسيل مهبلي (12 سا)، و التبول (2 سا) ومزلاقات منظار عنق الرحم قبل الزرع. في جميع حالات الشك لنايسيريا البنية يجب إجراء زرع الإحليل، الشرج والبلعوم. في الإناث 20% من الحالات التي تكون فيها زروع عنق الرحم الأولية سلبية تنتج *النايسيريا البنية* عندما تعاد الزروعات. إن السبر الوراثي يكون أقل حساسية من الزرع في التشخيص.

تزداد مقاومة الناييسيريا البنية للبنسلين على نطاق العالم. والتوصية الحالية لمعالجة السيلان البني غير المختلط هو السفترياكسون 125 ملغ عضلياً مرة واحدة. ويجب أن يتبعه مقرر علاجي من الدوكسي سيكلين (100 مغ مرتين يومياً فمواياً لمدة 7 أيام) أو الأزيترومايسين (1غ فمواياً كجرعة وحيدة) لمعالجة خمج *المتدثرة* المتزامن. تتضمن العلاجات البديلة. Cefixime 400 ملغ مرة واحدة فمواياً. Ciprofloxacin 500 ملغ مرة واحدة. أو Lovofloxacin 500 ملغ مرة واحدة. تزداد مقاومة الناييسيريا البنية للكينولونات في آسيا الجنوبية الشرقية. وفي عام 2001، 10% من ذراري الناييسيريا البنية في Hawaii كانت مقاومة للكينولونات. في المرضى المتحمسين بشدة للبيتالاكتام. يمكن استخدام السبكتينو مايسين 2 غرام عضلياً وهي معالجة غير كافية للإصابة بالبلعومية. يجب معالجة الداء الحوضي الالتهابي PID بالـ Cefoxitin 2غ عضلياً يتبعه الدوكسي سيكلين 100 ملغ مرتين يومياً فمواياً لمدة 10 أيام. يجب إدخال المريضات بشكل خطير بالداء الحوضي الالتهابي إلى المستشفى. إن التقييم بالإيكو لوجود خراجة حوضية أو التهاب بريتوان يكون مبرراً في هذه الحالة.

يكن مصابات بجمع المتدثرة التراخومية. تعد المتدثرة التراخومية على الأقل سبباً شائعاً لالتهاب البوقين كما هو الحال في البنيات.

### التشخيص المخبري

يعتمد التفريق بين الأخماج البنية واللابنية عادة وبشكل أساسي على المحضرات الملونة بفرام للفتحات والزروع. يكون تشخيص التهاب

الجدول 106-4. التعضيات المسببة لالتهاب المستقيم والكولون عند

الرجال الجنوسيين

النايسيريا البنية

المتدثرة التراخومية

فيروس الحلأ البشري

اللولية الشاحبة

أنواع الشيفلا

أنواع السالمونيلا

أنواع العطيفات

المنحول الحال للتمسج

الجيارديا لامبليا

الأسطوانية البرازية

### المعالجة

يجب معالجة المريض وجميع شركاءه الجنسيين بالأزيترو مابسين ١ غ فمويًا بجرعة واحدة، أو بالدوكسي سيكلين ١٠٠ مغ مرتين يوميًا لمدة ٧ أيام. يمكن أن يحدث النكس وهو يتطلب فترات أطول من المعالجة (٢-٣ أسابيع). في الحمل، يعد الاريترو مابسين ٥٠٠ مغ فمويًا ٤ مرات يوميًا لمدة ٧ أيام علاجاً مقبولاً.

الجدول 106-5. التهاب المهبل

| المرض                  | الوبائيات الإراضية  | الموجودات السريرية  | التشخيص المخبري   | المعالجة   |
|------------------------|---|---|---|--|
| داء المبيضات           | تكون الخمائر جزءاً من الفلورا الطبيعية. يعد فرط النمو المحرض بالصادات واسعة الطيف ومستويات الاستروجين المرتفعة (الحمل، قبل الطمث، حبوب منع الحمل الفموية) وداء السكري دليلاً مبكراً على جمع الـ HIV | حكة، نجيج قليل أو لا يوجد. عسرة تبول متقطعة، الشفرين شاحبين أو حماميين مع آفات تابعة، نجيج مهبل، كثيف، لزج مع قشور سمكية بيضاء. التهاب حثفة في ١٠٪ من الذكور المتماسين. | PH المهبل = ٤.٥ (طبيعي) واختبار Whiff سلبى. يمكن رؤية الخمائر في اللطاخة الرطبة في ٥٠٪ الزرع إيجابي                       | الميكونازول، البوتوكونازول التيروكونازول أو مراهم أو تحاميل الكلوتر يمازول لمدة ٣-٧ أيام. الفلوكونازول ١٥٠ مغ فمويًا جرعة وحيدة  |
| جمع المشعرات المهبيلة  | STD، الحضانة ٥-٢٨ يوم، تبدأ الأعراض أو تتفاقم أثناء الطمث   | نجيج، ألم، تهيج، عسرة تبول خفيفة، عسرة جماع، نجيج رقيق غزير ويكون أصفر مخضرًا في خمس الحالات وفقاعي في ثلث الحالات  | ارتفاع PH. تظهر اللطاخة الرطبة عدداً كبيراً من WBC والمشعرات. اختبار Whiff إيجابي (١٠٪ KOH يعطي رائحة السمك)              | ميترو نيدازول ٢ غ بجرعة وحيدة ويجب معالجة الشركاء الجنسيين.  |
| التهاب المهبل الجرثومي | جمع مؤازر، الفاردينيل المهبيلة واللاهوائيات (أنواع Mobiluncus)  | رائحة مهبيلة، نجيج خفيف، التهاب قليل، نجيج رمادي رقيق مع فقاعات صغيرة   | PH مرتفع. اختبار Whiff إيجابي، المحضر الرطب يحوي خلايا الدليل (حلايا الظهارة المهبيلة مع عصوات داخل خلوية). القليل من WBC | ميترو نيدازول ٥٠٠ مغ مرتين لمدة ٧ أيام، البدائل تشمل جيل الميترو نيدازول (٠.٧٥٪) ٥ غ مهبلياً مرتين يوميًا لمدة ٧ أيام أو كريم الكليندا مابسين (٢٪) ٥ غ مهبلياً يوميًا عند النوم لمدة ٧ أيام. لا تعالج الشركاء حتى حدوث النكس |

HIV = فيروس عوز المناعة البشري، KOH = هيدروكسيد البوتاسيوم.

STD = الأمراض المنقولة بالجنس، WBCs = كريات الدم البيضاء.

افاق مسـ تقبلیة

- يمكن أن تحد المقاومة المزدادة للمكورات البنية للتكنولوجيا من استعمال هذا الصنف من الصادات في المعالجة.
- سوف تستمر المعالجة المنهجية لجميع STDs لتتضمن الاستجابة للنماذج المتغيرة للمقاومة ضد الحرائث.
- سوف يستمر ضبط القرحة التماسلية وبقية STDs الأخرى ليلعب المفتاح في المحاولات الهادفة لشم وبائيات HIV.

## التهاب الكولون والمستقيم الجنوسيين

يمكن أن يبدي الرجال الذين يمارسون الجنس الاستقبالي التهاب كُولُون ومستقيم / التهاب مستقيم، ويؤدي هذا إلى ألم مستقيمي شرجي، نجيج مخاطي أو مدمى، إسهال، زحير وآلم بطن. يجب إجراء تنظير سيني مع زرع وتلوين غرام للنجيج. يظهر الجدول 106-4 المتعضيات الممرضة المسببة، متلازمات الإسهال موجودة في الفصل 102. يحمل حوالي 10% من المرضى عاملين ممرضين أو أكثر. يمكن أن يحدث التهاب المستقيم بدون أي عامل ممرض محدد (42%). يملك الإسهال في المرضى المصابين بفيروس HIV مجموعة مختلفة تماماً من الاختلاطات (انظر الفصل 107).

## التهاب المهبل

يدرس الجدول 106-5 التظاهرات الكامنة في تشخيص ومعالجة  
المرضى المصابين بالتهاب مهبل.

## النصح بالـ HIV ومتلازمة نقص المناعة المكتسبة

التشؤات وحالات أخرى مترافقة مع نقص المناعة الشديد (انظر الجدول 107-2). وإن حدوث أي من تلك الحالات في شخص بدون سبب آخر للكبت المناعي يضع تشخيص الإيدز. في عام 1992 وسعت مراكز مكافحة المرض والوقاية منه تعريف الإيدز ليشمل كل الأشخاص المصنوعين بالـ HIV مع كبت شديد لمستويات المناعة المتوسطة بالخلايا والتي بتعداد اللعافويات الثانية  $CD4^+$  (تعداد  $CD4$ ) أقل من 200 خلية/ملم<sup>3</sup>.

في عام 1993 أصبح الإيدز السبب المؤدي للموت لدى البالغين ذوي الأعمار من 25-44 سنة (الشكل 107-1). وبحلول العام 2003، هناك حوالي مليون شخص مصنوع بالإيدز في الولايات المتحدة. على الأقل 400.000 أشخاص إضافيين كانوا يعيشون بخص HIV لاعرضي.

إن التحليل الراجع لعينات المصل المحفوظة قد أظهر أن خص HIV قد ظهر في أفريقيا الوسطى قبل عقدين على الأقل من التعرف على متلازمة الإيدز السريية. ومنذ بداية الثمانينات، فإن خص HIV قد انتشر بشكل واسع ليصبح جائحة كبيرة على امتداد العالم. ويستمر خص HIV بالانتشار وإن يكن بمعدلات مختلفة الحدوث عبر جميع البلدان. وقد حدث خلال التسعينات انتشار سريع بشكل استثنائي عبر الهند، جنوب شرقي آسيا، وجنوب أفريقيا، وأوروبا الشرقية.

وبسبب فترة الكمون بين الخص بالـ HIV وبين تطور الأمراض المتعلقة بالإيدز، فقد تأخرت الوبائيات المعروفة سررياً للإيدز من 6-8 سنوات بعد انتشار الفيروس إلى مجتمعات جديدة. وعلى الرغم من اكتشافه لأول مرة بين الرجال الشاذين جنسياً ومتعاطي المخدرات الوريدية في الولايات المتحدة، إلى أن الشكل المسيطر لانتقال فيروس HIV في معظم أنحاء العالم يكون عن طريق الاتصالات الجنسية المتفارية. يوجد الفيروس في كل من السائل المنوي والمفرزات المهبلية الفتية للأشخاص المصنوعين، ويمكن أن ينتقل عبر أي من الشريكين خلال الجماع المهبلي. وإن الوجود المرافق لأمراض أخرى منقولة بالجنس خصوصاً تلك التي تترافق بتفرجات تناسلية يسهل انتقال HIV بشكل كبير (انظر الفصل 106). وتشكل النساء الآن المجموعة التي يزداد فيها خص HIV بشكل متسارع في الولايات المتحدة، وفي العديد من المناطق الريفية في الجنوب الشرقي، النساء المصابات أكثر من نصف الحالات الجديدة في عام 2002.

تزيد المشاركة بالإبر المستعملة لحقن المخدرات من نقل الفيروس بشكل فعال. وبسبب تمركز متعاطي المخدرات المحقونة في المناطق

مد سرور عقدين على التعرف على الإيدز كمرض معيز، وذلك في عام 1981 غاب أكثر من 60 مليون شخص في العالم قد أصيبوا بهذا الميوس (HIV-1). ومن هؤلاء المرضى فإن أكثر من 90% هم من العالم المتطور، وتقريباً 90% منهم قد اكتسبوا الخص عن طريق الاتصالات الجنسية المتفارية.

وقد تم تحديد فيروس نقص المناعة البشري الثاني (HIV-2) في غرب إفريقيا في منتصف الثمانينات من هذا القرن. وبسبب (HIV-2) الإيدز أيضاً. ولكن اعتبر الخص به ذو مدة كمون أطول سررياً من تلك الموجودة في (HIV-1). وبالرغم من تشارك (HIV-2) مع (HIV-1) بالعديد من الخواص الوراثة والحيوية، فإن كلا الفيروسين يملكان مورثات بنيوية ومنظمة خاصة بكل واحد منهما، فبينما نجد أن (HIV-1) يرتبط بشدة مع فيروس نقص المناعة القردي (SIV) المعزول من تحت نوع الشمبانزي (SIVcpz)، فإن (HIV-2) أكثر ارتباطاً بـ (SIV) الموجودة عادة في نوع المانغابي القاتم (SIVsm). وإن الأخماج النادرة بـ (HIV-2) في الولايات المتحدة حتى الآن هي من منشأ إفريقي غربي. ومن خلال بقية هذا الفصل فإن اختصار HIV سوف يرمز إلى فيروس (HIV-1).

### الوبائيات

تم التعرف لأول مرة على الإيدز على أنه كنبونة سرريية في رجال أصحاء سابقاً كانوا قد اكتسبوا أخماجاً خطيرة بعناصر ممرضة انتهازية نادرة وأكثرها شيوعاً ذات الرئة بالـ *التكيس الرئوي الكاريني* (PCP). هذا المرض الذي وجد سابقاً فقط بين الأشخاص المصابين بنقص مناعة خلوية شديد.

وقد أكدت الدراسات وجود نقص مناعة شديد عند هؤلاء الأشخاص مؤدية إلى اسم: متلازمة نقص المناعة المكتسبة. عندما لوحظت أخماج انتهازية مشابهة فيما بعد في مستخدمي الأدوية المحقونة والرجال المصابين بالناعور وشريكانهم الجنسيات الإناث، أصبح واضحاً أن هذه المتلازمة قد نتجت عن عوامل منقولة عبر الاتصال الجنسي أو عبر نقل الدم الملوث أو منتجات الدم. لقد تم تعريف فيروس HIV في عام 1983 وتم التاكيد في عام 1984 على أنه العامل المسبب لـ AIDS.

وقد وضعت مراكز مكافحة المرض والوقاية (CDC) معايير لتحري وتشخيص الإيدز، وقد عدلت في 1987. تضمنت هذه المعايير عدداً كبيراً من الأخماج الانتهازية (OIS) (انظر الجدول 107-1) التي تشير إلى خلل في المناعة الخلوية و/أو الخلطية، بالإضافة إلى بعض

الجدول 107-2. حالات أخرى تعطي معايير سريرية للإيدز

التشوهات

ساركوما كابوزي (في شخص عمره < 60 سنة)

درجة متقدمة من لمفوما هودجكين نمط الخلايا البائية\*

ساركوما المصدرات المناعية\*

لمفوما الدماغ البدئية\*

الكارسينوما الغازية في العنق\* (عنق الرحم)

المرض الجهازى

متلازمة الهزال (الضمور) بال HIV (فقد غير مقود لأكثر من 10٪

من وزن الجسم).

مطلوب دليلاً محورياً على الخمج بال HIV

الجدول 107-1. الأخماج الانتهازية التي تشير إلى خلل في وظيفة المناعة

الخلوية المترافقة مع متلازمة نقص المناعة المكتسبة

(الإيدز)

أخماج الأولي:

التهاب الدماغ بالمقوسات القندية

التهاب الأمعاء بالبوغيات الخفية الصغيرة (< 1 شهر)

التهاب الأمعاء بمتماثلة الأبواغ الجرسية (< 1 شهر).

الأخماج الفطرية:

التهاب المريء بالمبيجات

التهاب السحايا بالمستخفيات الحديثة

داء التوسجات المنتشر

التكيس الرئوي الكاريني

الأخماج الجرثومية:

معدن المتفطرات الطيرية داخل الخلوي المنتشر

الخمج الفعال بالمتفطرات السلية

انتان الدم النكس بالسالمونيلا

ذات الرئة الجرثومية الناكسة.

الأخماج الفيروسية:

الخمج المزمن بفيروس الحلا البسيط المريئي أو المخاطي الحلدي (< 1

شهر) التهاب الشبكية المريء أو الكولون بالفيروس المضخم للخلايا

CMV

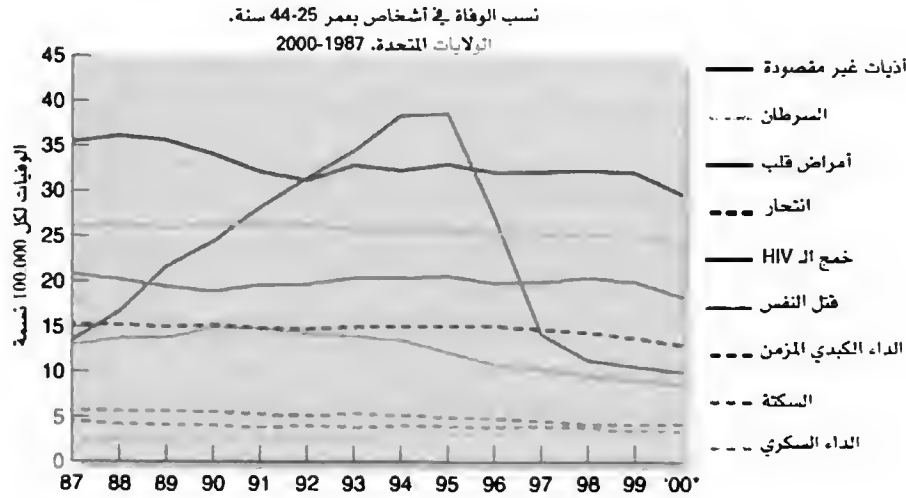
اعتلال المادة البيضاء للدماغ المترقي عديد البز (فيروس JC).

الوريدية بين المناطق يفسر الاختلاف المكاني الكبير لانتشار حالات الإيدز بأكثر من 100 ضعف في الولايات المتحدة (شكل 107-2).

يمكن أن يحصل النقل العمودي لا HIV من الأم المخموجة للطفل في الرحم. أو خلال المخاض أو خلال الإرضاع. ويكون 25 - 30٪ من الرضع المولودين لأمهات إيجابيات المصل لـ HIV اللاتي لا يتلقين علاجاً مضاداً للفيروس. هم مخموجين بال HIV. ويمكن لنسبة الانتقال العمودي أن تنخفض إلى 3٪ أو أقل بالمعالجة بالأدوية المضادة الفيروسية قبل وما حول الولادة للأم وبعد الولادة للوليد.

يوجد فيروس ال HIV تقريباً بشكل عام في دم المرضى المخموجين في غياب المعالجة المضادة الفيروسية الفعالة. لذا قبل التطبيق الواسع بين الأمم لاختبار المسح الدموي في أواخر 1985. كان الخمج عن طريق نقل الدم أو منتجاته (مثل العامل الثامن والتاسع لمرضى الناعور) مسؤولاً عن 3٪ من حالات الإيدز تقريباً في الولايات المتحدة.

الداخلية من المدن الفقيرة. فإن عدداً غير متساوٍ من الرجال والنساء في أمريكا الشمالية المخموجين بال HIV هم أمريكيين أفريقيين أو إسبانيين. وإن الاختلافات في النماذج المحلية لمتماطي المخدرات



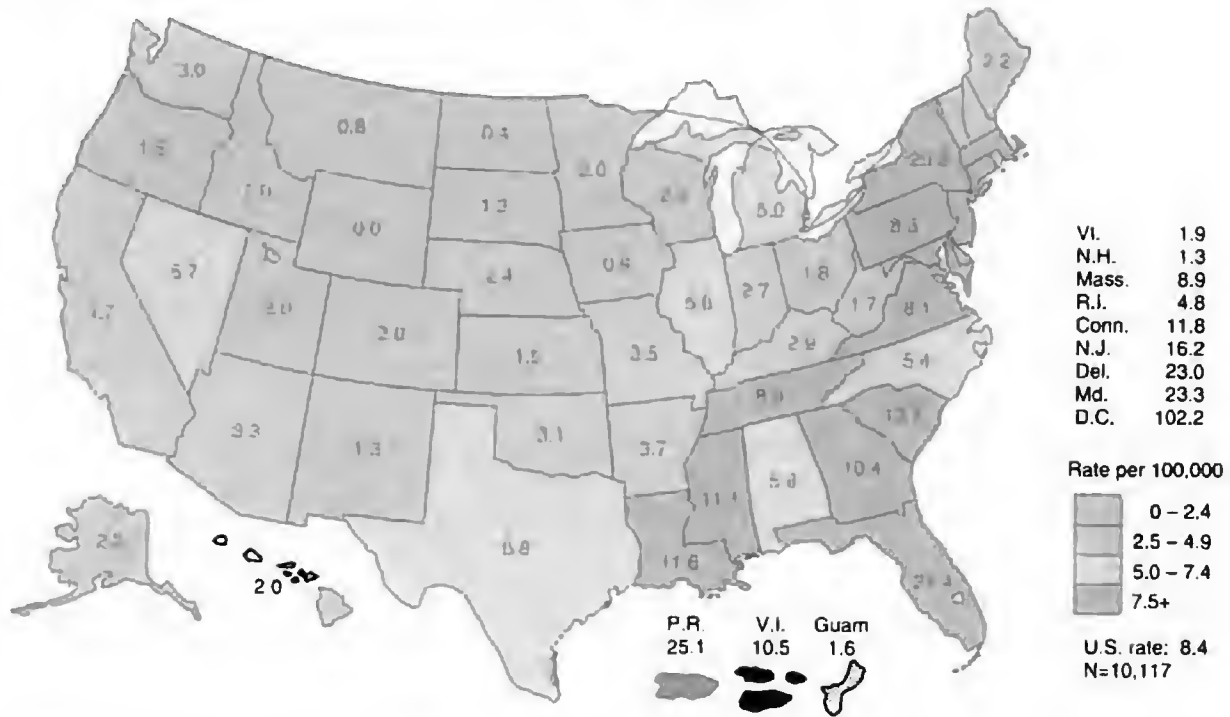
ملاحظة: للمقارنة مع المعلومات القديمة 1999-2000.

بالمعلومات 1987-1998. فقد عدلت

لتقدم قوانين ICD-10

+ معطيات الوفيات التمهيدية من أجل العام 2000

الشكل 107-1. نسب الوفاة في أشخاص بعمر بين 25-44 سنة. الولايات المتحدة. 1987-2000. في عام 1993 أصبح الإيدز السبب المؤدي لوفاة الأمريكيين في هذه الفئة العمرية. وبسبب الالتزام الواسع الانتشار بالمعالجة المشتركة الفعالة للمرضى بفيروسات HIV. فقد انخفضت نسب الوفيات المتعلقة بالإيدز بشكل حاد. وحتى 1998 يصف الإيدز على أنه السبب الخامس من بين أسباب الوفيات في هذه الفئة العمرية (أخذت المعلومات من مراكز مكافحة المرض والوقاية منه).



الشكل 107-2. نسب الذكور البالغين/ اليافعين المكتسبين لحالات متلازمة نقص المناعة المكتسبة لكل 100000 شخص في الولايات المتحدة 2000. أيار 2001. تظهر النسب تنوعاً جغرافياً كبيراً. من 102 في مقاطعة كولومبيا إلى 0.4 في شمال داكوتا. تظهر النسب لدى الرجال تنوعاً جغرافياً بشكل عام. مع معدل حدوث إجمالي أكثر بثلاث مرات منه لدى النساء. (من مراكز مكافحة المرض والوقاية منه. HIV / AIDS تقرير عام 2001).

البالعات)، فإن كلا من غشاء الفيروس والغشاء الخلوي يلتصقان ويدخل معقد البروتينات النووية الخاص بـ HIV إلى السيتوبلازما. وتخضع المادة الوراثية الفيروسيّة RNA للانتساخ بواسطة الأنظمة النسخ العكسي المشفر فيروسيّاً. يدخل DNA الفيروسي مضاعف السلسلة إلى النواة، حيث يتم تحفيز اندماج الـ DNA الخاص بطليعة الفيروس صبغي المضيف من قبل أنظمة فيروسي عكسي آخر هو integrase (الشكل 107-3). في بعض الخلايا، بعد التداخل مع المادة الوراثية للمضيف، يمكن لطليعة الفيروس أن تبقى بحالة كامنة لسنوات بدون انتساخ يمكن قياسه لـ RNA أو تصنيع للبروتينات الفيروسيّة. يمكن أن تخدم كخزان خلايا الذاكرة التائية المستريحة المخموجة بالشكل الكامن لاستمرار الخمج من أجل حياة المرضى المخموجين في حال وجود معالجة مضادة للفيروسات الزاحفة الفعالة (انظر في الأسفل). يحدث معظم التضاعف الفيروسي في الخلايا التائية المفعلة وكلاهما أكثر قابلية للخمج وأكثر قدرة على دعم التضاعف الفيروسي المنتج.

عندما تتفاعل خلية لمفاوية تائية (مثال: عن طريق التعرف على الببتيدات المستضدية أو عن طريق ربط السيبتوكينات قبل الالتهابية)، تتفاعل المنطقة الحادة / المعززة الفيروسيّة (القطعة النهائية الطويلة المكررة) لتزيد ظهور RNA الرسول لـ HIV (mRNA). تسهل البروتينات المنظمة المشفرة فيروسيّاً Tat و Rev تجسيد الـ RNA الرسول و النقل السيتوبلازمي بالترتيب. إن بروتينات اللب. الأنظمة الفيروسيّة وبروتينات الغلاف تُشَفَّر بمورثات الـ HIV. gag، pol، بالترتيب. تشطر عديدات البروتين المشفرة Gag و Pol

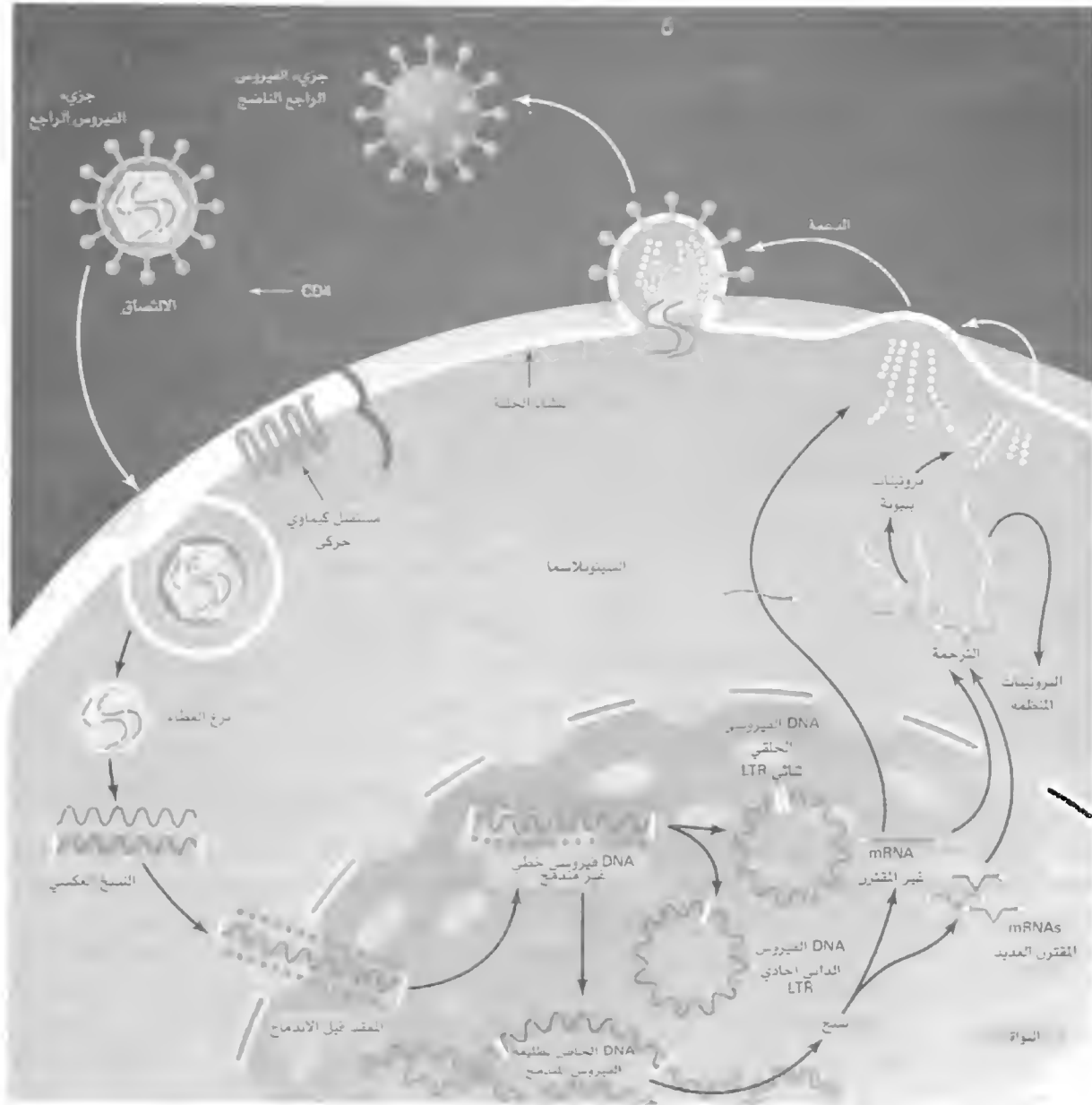
ومنذ العام 1985 تم فحص جميع منتجات الدم في أمريكا الشمالية، لنحري مستضدات الـ HIV وأضداد الـ HIV، إن خطورة الخمج بال HIV المكتسب عن طريق نقل الدم في أمريكا الشمالية وغرب أوروبا قد أصبحت الآن قليلة ولكنها ليست معدومة.

أيضاً فقد حصل خمج الـ HIV بعد التعرض العرضي بالخوخر للعاملين بالعناية الصحية. بعد الأذية بإبرة مجوفة ملوثة بالـ HIV يقدر خطر الخمج بـ 0.3%.

## الفيزيولوجيا المرضية

إن الـ HIV هو عضو في عائلة الفيروسات المتأخرة من الفيروسات الرجاجة التي تتضمن عناصر مثل الـ Visna (مرض فيروسي في الأغنام) وفيروس فقر الدم الخامخ للخيول، وفيروسات نقص المناعة القردية. يحتوي لب الـ HIV نسختين من سلسلة العوامل الوراثية المفردة لمجين RNA الفيروسي موجودتين مع الشفرة الفيروسيّة للأنظمة النسخ العكسي (الشكل 107-3). تحيط ببروتينات اللب P24 وبروتينات اللحمة P18 طبقة ثنائية من الدسم مشتقة من خلية المضيف وعبر هذه الطبقة تبرز الغليكو بروتينات الغلافية السطحية (gp120) وعبر الغشائية (gp41).

تملك الغليكو بروتينات الغلافية للـ HIV ألفة عالية لجزيئ CD4 الموجودة على سطح الخلايا للمفاوية التائية المساعدة والخلايا الأخرى من صنف الوحيدات/البالعات. بعد أن يرتبط الـ HIV إلى CD4 ومستقبل مشترك خلوي نوعي (CCR5) هو مستقبل مشترك أساسي على اللمفاويات التائية المساعدة، بينما CXCR4 على



الشكل 107-3. الخطوات الأساسية لدورة حياة فيروس نقص المناعة البشري (HIV-1) المرحلة الأولى هي التصاق الجزيء الفيروسي على CD4 والمستقبلات الحركية الكيميائية (CCR4 أو CXCR5) على سطح الخلية المغاوية. ثم تدخل المادة الوراثية RNA لـ HIV إلى السيتوبلازما كجزء من المعقد البروتيني النووي. تنسخ المادة الوراثية RNA الفيروسي بشكل عكسي إلى DNA خطي مضاعف (مكان عمل مثبطات النسخ العكسي. انظر النص). وحالما يُصنع DNA الفيروسي فإن جزيء DNA الفيروسي الخطي يندمج ضمن معقد قبل الاندخال مندمج الذي يدخل إلى النواة. يوجد في النواة DNA الفيروسي غير المدمج بشكلية الخطي والدائري. إن الـ DNA الفيروسي غير المدمج الخطي هو المادة الأساسية التي يتشكل منها الـ DNA المادة المضيفة ويعمل كقالب للنسخ الفيروسي. إن نسخ قالب DNA طليعة الفيروس ودمج الـ RNA الرسول التبادلي المجدول Mma التبادلي ينتج عنه أنواع من Mma الفيروسي المدمج الذي يرمز بروتينات فيروسية إضافية بما فيها Tat, Rcv, Nef, و mRNA الفيروسي المدمج الذي يرمز البروتينات الفيروسيّة البنيوية بما فيها بروتين المادة الأساسية Pol, Gag. (يمنع انشطار بروتينات الطليعة من قبل مثبطات البروتياز. انظر النص) إن الانتقال في النمط الانتساخي من تعبير mRNA الفيروسي المتضاعف المدمج بشكل مسيطر إلى mRNA الفيروسي غير المدمج بشكل مؤثر على الانتساخ الفيروسي الفعال. كل نسخ الفيروس تصدر إلى السيتوبلازما حيث تتم الترجمة والتجميع ومعالجة الأجزاء الفيروسيّة الراجعة. وتستكمل الدورة بانطلاق الجزيئات الفيروسيّة الراجعة الخاملة من الخلية.

عدد مساوي من الدوران. إن الإنتاج السريع والتحول للتأثيرات CD4<sup>+</sup> المساعدة الجوانية في الدم يحدث أيضاً خلال فترة الخمج بـ HIV. وعلى الرغم من التوازن الحركي المعقد بين HIV وخلايا CD4 الذي قد يستمر لسنوات عديدة، إلا إنه يحدث في النهاية انخفاض في الخلايا CD4 الجائنة بالدوران لدى الغالبية العظمى من الأشخاص. حالما يتقدم المرض، يشاهد انخفاض أكثر في تعداد خلايا CD4 الذي يسبق بازدياد PVL. (الحمل الفيروسي البلاسمي).

تساهم الاستجابة المناعية النوعية بال HIV في إنقاص معدل النسخ الفيروسي خلال الأسابيع الأولية بعد الخمج الحاد بـ HIV. وخلال سنوات من فترة الكمون السريرية، تكون الجسيمات الفيروسية موجودة بأعداد كبيرة في الاستطالات المتفصنة الجريبية من المراكز النتوجة للعقد اللمفاوية والطحال والتي تخضع لفرط تصنع شديد، وعندما يتطور مرض الـ HIV خلال سنوات عديدة فإن النسيج اللمفاوي يضمز وتشتد فيروسية الدم بالبلازما. وفي المرحلة المتأخرة لمرض الـ HIV، يوجد مستويات عالية من فيروسية الدم (انظر الشكل 107-4).

يرافق الانخفاض في عدد خلايا CD4 مع اضطراب وظيفي عميق للتجمعات اللمفاوية المتبقية. يمكن للعطالة أن تتطور باكراً في خمج الـ HIV، وبالفعل فإنها تحدث في نهاية الأمر في كل مرضى الإيدز. ومع تطور العطالة يضطرب ويشكل مفاجئ تكاثر اللمفاويات الناتية المساعدة كاستجابة لمنبهات مستضدية، تتناقص استجابات التأثيرات السامة للخلايا. كما تضطرب فعالية الخلايا القاتلة بطبيعتها ضد الخلايا المخموجة بالفيروس بشكل كبير، على الرغم من الأعداد الطبيعية أو الزائدة من هذه الخلايا. وكذلك فإن النقص في وظيفة وعدد التأثيرات المساعدة CD4 يشكل المحور في خلل الوظيفة المناعية، ومن المحتمل أن يشكل هذا الاضطراب الأساس في قصور وظيفة اللمفاويات B، عندما تقاس بالقدرة الضعيفة على تصنيع الأضداد كاستجابة لمستضدات جديدة. إن الخلل الكبير الناتج في الفروع المتعددة للجهاز المناعي يشكل الأساسي في الخطر الزائد لاكتساب الأخماج الانتهازية التي تكون مميزة للإيدز.

### عدم كفاية آليات الدفاع عند المضيف

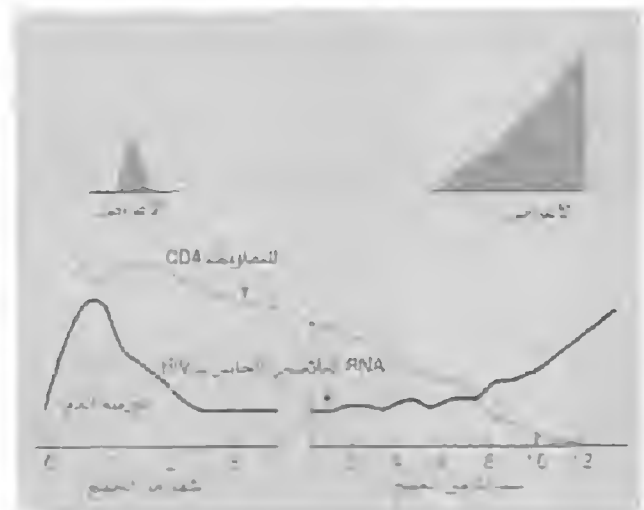
يستمر HIV بالتضاعف بالرغم من الاستجابات الضدية السريعة للمكونات العديدة من الفيروس والاستجابات المناعية المتوسطة بالخلايا القابلة للظهور للعديد من البروتينات المشتقة من الـ HIV. هناك العديد من التفسيرات الممكنة لعدم قدرة الاستجابة المناعية للشوي على السيطرة على الخمج بال HIV. تسمح دورة الانتساخ الفيروسي لطبيعة الفيروس المندمجة أن تتواجد في المادة الوراثية للشوي في حالة كامنة بشكل انتساخي والتي فيها لا يمكن التعرف عليه بأي من آليات المناعة الخلوية أو الخلوية (انظر الشكل 107-3). إن مكان ربط CD4 الغلاف لـ HIV والذي هو هدف محفوظ، قوي للأضداد المعدلة هو نسبياً لا يمكن الوصول إليه من قبل الضد. تتنوع مناطق الغلاف الأخرى بين العزولات المختلفة، إن أخطاء النسخ الفيروسي العكسي الراجع تكمن وراء هذه الدرجة العالية من التنوع الوراثي. ينجم عن الضغط الانتقائي (مثل، تطور الأضداد ضد منطقة غير محمية من الغلاف) ظهور طفرات فيروسية مقاومة للفعالية المعجلة لأنواع الأضداد النوعية. أيضاً، بينما تكون استجابات الخلايا التأثيرية CD8<sup>+</sup> هي المفتاح في ضبط التضاعف الفيروسي الراجع في

بواسطة البروتينات الفيروسية (الشكل 107-3)، بينما يتم شطر ونزع سكر بروتين المحفظة بواسطة البروتينات وحالات الفلوكوز الخاصة بالمضيف. تتجمع الجزيئات الفيروسية وكل منها يحوي نسختين من الـ mRNA غير المزدوج ضمن اللب كمادة وراثية وجسمانية فيروسية. وعندئذ تتحرر من الخلية بواسطة البرعمة. يكون التضاعف الفيروسي الوافر حالاً للخلايا التأثيرية المخموجة. ويمكن لأنواع أخرى من خلايا المضيف مثل البالعات والخلايا المتفصنة وخلايا لانغرهانس أن تصاب بالخمج بال HIV ولكن لا يبدو أن التضاعف الفيروسي حالاً لهذه الخلايا.

### نقص المناعة في الخمج بال HIV

بعد الخمج بال HIV بفترة قصيرة، يحدث تضاعف فيروسي سريع في الدم والنسج اللمفاوي. وقد تزيد مستويات RNA الخاص بـ HIV البلاسمية (الحمل الفيروسي البلاسمي PVL) عن 1 مليون نسخة/مل خلال الأسبوع الثاني إلى الرابع من الخمج. وخلال الأسابيع التالية فإن PVL ينخفض بسرعة عادة. ومن المفترض أن الانخفاض في فيروسية الدم ينجم عن الاستجابة المناعية للمريض الفعالة جزئياً ولكن غير الكاملة. بعد 6-12 شهر يستقر PVL عموماً عند مستوى يدعى عادة (النقطة الحرجة) الفيروسية ويبقى عند هذا المستوى لسنوات عديدة (الشكل 107-4). يكون الـ PVL من 6-12 شهر بعد الخمج معيار تنبؤي قوي لنسبة تطور مرض HIV اللاحقة.

وخلال هجمة التضاعف الفيروسي بوقت قصير بعد الخمج، فإن معظم المرضى يطورون متلازمة فيروسية راجعة مادة (انظر التظاهرات السريرية المتتالية للخمج بـ HIV لاحقاً). بعد الشفاء العفوي من المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة، يمكن أن يشعر المريض بالتحسن الكامل لسنوات عديدة وعلى كل. يستمر التضاعف الفيروسي بمستويات عالية خلال هذه الفترة من الكمون السريري في أعضاء متعددة. في الأشخاص المخموجين اللاعرضيين، فإن أكثر من 100 بليون جسيم فيروس جديد يمكن أن تنتج يومياً، بينما يتم إزالة



الشكل 107-4. القصة الطبيعية لخمج HIV-1 في باغ غير معالج. لاحظ الفترة الطويلة للكمون السريري بين المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة وبين المرض المرتبط بالإيدز. لاحظ أيضاً الثبات النسبي لمستويات RNR الخاصة بال HIV في البلازما لسنوات عديدة بعد الشفاء من الهجمة الأولية لفيروسية الدم. تتبعها زيادة قبل بداية الأعراض المتعلقة بالإيدز.



## التظاهرات السريرية التالية للخمج بال HIV

### خمج ال HIV الحاد ومتلازمة الفيروس الرجاء الحادة

يعاني أكثر من 50% من الأشخاص المخموجين بال HIV من متلازمة شبيهة بداء وحيدات النوى (المتلازمة الفيروسية الرجاء الحادة) وذلك خلال الأسبوع 2-6 أسابيع بعد الخمج الأولى (الشكل 107-4). يمكن أن تتضمن الأعراض الحادة حمى، ألم في الحلق، ضخامة عقد لمفاوية، طفح، آلام مفصلية، وصداع وهي تستمر غالباً من عدة أيام إلى ثلاثة أسابيع (الجدول 107-3). الطفح اللطاخي البقعي شائع وهو قصير المدة عادة ويصيب الجذع أو الوجه. يكون التهاب السحايا العقيم الحاد المحدد لنفسه والموثق بكثرة خلايا السائل الدماغي الشوكي CSF وعزل HIV من CSF هو أشيع التظاهرات العصبية السريرية ويحدث حتى في 10% من المرضى.

تكون المتلازمة الفيروسية الرجاء الحادة شديدة بشكل كاف بحيث أن نسب كبيرة من المرضى يطلبون الاستشارة الطبية. وفي غياب مشعر عالٍ للشك فإن هذه المتلازمات يشار إليها خطأً على أنها متلازمة فيروسية حادة. وهذا بشكل خاص غير ملائم لأن نسبة عالية جداً من مستويات HIV RNA في البلازما خلال أو بعد مدة قصيرة من الخمج تشير إلى ميل عالٍ لنقل ال HIV إلى الشركاء الجنسيين أو المشاركين بالإبر أو من الأم للطفل.

تكون أضداد HIV غير قابلة للكشف عادة خلال المتلازمة الفيروسية الرجاء الحادة. ولكن يمكن كشف الخمج بال HIV بمقاييس HIV RNA أو مقاييس المستضد P24 في البلازما. وخلال 4 إلى 12 أسبوع بعد الخمج ب HIV تتطور أضداد نوعية موجهة ضد منتجات HIV الوراثية الرئيسية الثلاثة: Gag, Pol, و Env.

### الطور الاعرضي

ينجم خمج HIV عادة عن تطور بطيء غير خطي لنقص مناعة شديد. بطور حوالي 50% من المرضى غير المعالجين مرض الإيدز خلال عشر سنوات بعد الخمج بال HIV (انظر الشكل 107-4). وإن 30% إضافيون يكون لديهم أعراض أخف لها علاقة بنقص المناعة. وأقل من 20% هم اللاعرضيون بشكل تام بعد 10 سنوات من الخمج.

الجدول 107 3. المتلازمة الفيروسية الرجاء الحادة: الأعراض والعلامة

| المرضى / العلامة       | التواتر % |
|------------------------|-----------|
| الحمى                  | 96        |
| ضخامة العقد الليمفاوية | 75        |
| آلام الحث              | 70        |
| الوفاصل أو ألم العضلات | 64        |
| الطفح                  | 54        |
| الصداع                 | 35        |

إثبات الخمج، يوجد دليل أن كل من خلل وظيفة الخلايا التائية CD8<sup>+</sup> ونشوء الطفورات المنقذة في النتائج الموجهة بهذه الخلايا.

### التشخيص

#### والفحوصات لخمج ال HIV

لأن انتقال HIV يمكن الوقاية منه. وبالتالي تكون المعالجة المضادة للفيروس فعالة بشكل متزايد والوقاية عن الأخمج الانتهازية الكبرى يمكن أن يتحقق، ومن الهام أن يخضع الشخص المعرض للإصابة بال HIV لاختبارات مصلية. يجب أن لا تنحصر الاختبارات في الأشخاص ذوي الخطورة العالية (مثل: متعاطي المخدرات المحقونة) بل يجب أن تطلب بقوة لجميع الأشخاص الذين لديهم حالياً أو سابقاً شركاء جنسيين لا يعرف وضعهم بالنسبة لـ HIV. وإنه لمن الأساسي أن تتم مناقشة قبل الاختبارات للتأكد من أن الأشخاص يقدرّون أهمية وعواقب نتيجة الاختبار. ويجب أن يتلقى كل الأشخاص استشارة فيما يخص الممارسات الجنسية الأكثر أماناً. ويجب أن ينصح متعاطي المخدرات الوريدية بشدة بعدم المشاركة بالإبر. يجب أن تغطي نتائج الاختبار الإيجابية بلقاء مباشر (وجه لوجه) والذي خلاله يتم التأكيد للمريض أنه بالمعالجة المتوفرة حالياً يمكن له أولها أن يعيش بدون أعراض مع خمج ال HIV لعقود. وبنفس الوقت يجب أن تجري إجراءات مناسبة لمتابعة العناية الطبية.

ويجب أن يتم تشجيع جميع المرضى أن يعلموا شركاءهم الجنسيين والأشخاص الذين يشاركونهم الإبر. وهذا صعب غالباً، وقد تكون السلطات الصحية المحلية مساعداً كبيراً في الإبلاغ الموثوق للأشخاص ذوي الخطورة. يجب أن تجري لكل النساء الحوامل اختبار ال HIV، لأن المعالجة المضادة للفيروسات الرجاء سوف تقص من انتقال HIV من الأم للطفل.

يتم تشخيص الخمج ب HIV في المصل أو اللعاب بواسطة المقاييس المناعية الكيميائية (إليزا) وتؤكد باختبار اللطاخة الغربية (Western blot). هذه التقنيات حساسة جداً في كشف ضد ال HIV. ولكن الأشخاص المخموجين حديثاً يمكن أن يكونوا سلبيين الأضداد. خلال فترة النافذة، وهي نموذجياً إلى 2 أسبوع، يمكن كشف HIV RNA في الأشخاص المخموجين والمستضد P24 اللبي في البلازما لديهم. وبالنسبة للأشخاص المعرضين حديثاً سلبي اختبار الإليزا الأولى، يستطع إعادة اختبار الإليزا لديهم بعد 6 أسابيع و 3 أشهر. تحدث اختبارات الإليزا الإيجابية الكاذبة بسبب أن اختبار الإليزا يعاير بحساسية عالية، وبذلك فجمع اختبارات الإليزا الإيجابية يجب تأكيدها بتفاعل اللطاخة الغربية بروتينين لـ HIV مختلفين على الأقل. في الأشخاص ذوي الخطورة العالية للتعرض لـ HIV فإن نمط تفاعل اللطاخة الغربية غير المحدد يُظهر غالباً انقلاباً مصلياً باكراً. في مثل هذه الحالات، يكون RNA لـ HIV البلازمي (< 10.000 Copies/مل) أو المستضد P24 مؤشراً على الخمج بال HIV الحاد. هناك طرق اختبار أكثر توفراً وسريعة تلعب دوراً متزايد الأهمية في تشخيص وتأكيد الخمج بال HIV. حيث يوفر اختبار البول والرشاحة المخاطية الفموية طرقاً غير جراحية للاختبار. وتقدم الاختبارات الشخصية السريعة نتائج مؤقتة خلال 30 دقيقة.

ويمكن أن تكون الآفات الجلدية المخاطية هي التظاهرة الأولى لخلل المناعة، وخصوصاً أخماج فيروس الحلاّ البسيط التناسلي الناكسة (ISV)، داء المبيضات المهبطي أو الفموي، وخنج الحلاّ النكاسي المتعدد (Shingles)، والطلاوة البيضاء المشمرة الفموية.

### الطور العرضي: الأخماج الانتهازية

مع نقص المناعة الأكثر تقدماً الذي يشار إليه بتعداد CD4 أقل من 200 خلية/ملم<sup>3</sup>، يصبح المرضى على خطورة عالية للإصابة بأخماج انتهازية (الجدول 107-4). في أواخر الثمانينات، وفي غياب الوقاية النوعية وقيل وجود الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة، فإن 60% من الرجال في أمريكا الشمالية المصنّفين بـ HIV يتطورون PCP.

### نقص المناعة الشديد

يشير نقص تعداد CD4 الأقل من 50 خلية/ملم<sup>3</sup> إلى وجود كبت مناعي عميق وبغياب المعالجة المضادة للفيروسات فعالة يمكن أن يترافق بوفيات عالية خلال الأشهر 12-24 التالية، يحدث التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا CMV، والخنج بمعدن المتفطرات/الطيرية المنتشر (MAI) بشكل شائع. وهم يستجيبون للمعالجة النوعية بشكل كاف فقط عندما تترافق مع سيطرة فعالة على انتساخ الفيروس.

يختلف تطور المرض بشكل كبير بين الأشخاص. حيث يتطور اليا فون المصنّفين بـ HIV إلى مرحلة الإيدز بمعدل أبطأ من الأشخاص الأكبر عمراً. مع أقل من 30% من هؤلاء اليا فون يتطورون إلى الإيدز خلال 10 سنوات بعد الخمج. لا يتأثر معدل تطور نقص المناعة بطريق انتقال HIV.

إن غالبية الأشخاص المصنّفين بال HIV لا يتم تشخيصهم خلال المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة ولا يكونون واعين لإصابتهم بالخنج ويكونون لا عرضيين مع تعداد الـ CD4 أكثر من 200 خلية/ملم<sup>3</sup>. يظهر المرضى نقصاً في الاستجابة المناعية تجاه المستضدات البروتينية وعديدات السكريد. وهذا يظهر من الناحية السريرية بزيادة نسبة حدوث ذوات الرئة الجرثومية الناجمة عن عوامل ممرضة رئوية شائعة مثل العقديات الرئوية والمستدميات النزلية. يعكس عوز المناعة المتوسطة بالخلايا الوظيفية زيادة معدل وقوع التدرن الرئوي الفعال في الأشخاص مع نضوب خلايا CD4 معتدل فقط (تعداد خلايا CD4 بين 200 إلى 350 خلية/ملم<sup>3</sup>).

يتم التعرف سريرياً على ضخامة العقد اللمفاوية في 35 إلى 40% من الأشخاص المصنّفين بال HIV، اللا عرضيين. ويشكل ملحوظ لا يترافق هذا مع أي من معدل تطور بعض المناعة أو مع التطور التالي للمفوما. خلال خمج HIV الباكر يكون نقص الصفيحات الناجم عن تغرب الصفيحات المناعي الذاتي أمراً شائعاً.

الجدول 107-4. علاقة عدد الخلايا اللمفاوية CD4 ببداية بعض الأخماج والتدشّوات المرافقة للـ HIV في أمريكا الشمالية

| عدد CD4 (خلية/ملم <sup>3</sup> ) | الخنج الانتهازية أو التدشّ                        | التواتر (%) <sup>7</sup> |
|----------------------------------|---|--------------------------|
| < 500                            | الحلاّ النطاقي، متعدد المناطق الجلدية             | 10-5                     |
| 200-500                          | الخنج بالمتفطرات السلية الرئوية وخارج الرئوي      | 20-2                     |
|                                  | الطلوان الفموي المشعر                             | 70-40                    |
|                                  | التهاب البلعوم بالمبيضات (السلاق الفموي)          | 70-40                    |
|                                  | ساركوما كابوزي، مخاطي جلدي                        | 15-30 (M)                |
|                                  | ذات رئة جرثومية، ناكسة                            | 15-20                    |
|                                  | تدشّوات عنقية                                     | 1-2 (F)                  |
| 100-200                          | ذات الرئة بالمتكيس الرئوي الكاريني                | 20-60                    |
|                                  | الخنج بداء النوسجات ذات المحفظة، المنتشر          | 0-20                     |
|                                  | ساركوما كابوزي حشوي                               | 3-8 (M)                  |
|                                  | اعتلال المادة البيضاء في الدماغ متعدد البؤر متطور | 2-3                      |
|                                  | ورم لمفاوي، لاهودحكن                              | 2-5                      |
| > 100                            | التهاب المري بالمبيضات                            | 15-20                    |
|                                  | التهاب الشبكية بـ CMV                             | 20-35                    |
|                                  | معدن المتفطرات الطيرية، المنتشر                   | 20-35                    |
|                                  | التهاب الدماغ بالمقوسات القنفذية                  | 5-25                     |
|                                  | التهاب الأمعاء بالبوغيات المستخفية الصغيرة        | 2-8                      |
|                                  | التهاب السحايا بالمستخفيات الحديثة،               | 4-8                      |
|                                  | فيروس الحلاّ البسيط، مزمن، تقرحي                  | 4-8                      |
|                                  | التهاب الكولون أو المري بالـ CMV                  | 4-8                      |
|                                  | ورم لمفاوي، الجملة العصبية المركزية               | 3-6                      |

<sup>7</sup>الجدول يحدد عدد الـ CD4 التي يبدأ عندها الخمج أو التدشّ النوعي بالظهور. كل خمج يمكن أن يعاود أو يتطور أثناء السير المثالي للمرض بال HIV. حتى في الولايات المتحدة، تظهر اختلافات كبيرة حسب المنطقة في حدوث الأخماج الانتهازية النوعية. فضلاً داء النوسجات المنتشر شائع في منطقة مصب نهر الميسيسيبي ولكنه نادر عند الأشخاص الذين عاشوا على الشاطئ الشرقي أو الغربي حصراً.

١- محصور بـ ١١، عدة عند الرجال.

## التظاهرات الجنسية النوعية

تتعلق بعض التظاهرات الجنسية النوعية بتدبير الخمج بال HIV عند النساء. وإن إدراك هذه التظاهرات هام بصورة خاصة لأنها تستجيب للمعالجة النوعية. لكل تظاهرة يمكن أن تصلح كإشارة لاختبارات ال HIV في أشخاص لا يملكون تظاهرات سريرية سابقة لعوز المناعة.

1- التظاهرة السريرية الأبر للخمج بال HIV عند النساء يمكن أن يكون نكساً متكرراً لالتهاب المهبل بالمبيضات بغياب العوامل المؤهبة. ولأن تكرار الإصابة بالتهاب المهبل بالمبيضات يمكن أن يتطور فقط في حالة عوز المناعة المعتدل (عندما يكون CD4 < 200 خلية/مم<sup>3</sup>) فيمكن أن تقيد كمنبه لمناقشة اختبارات ال HIV ويقود لتشخيص مبكر عند النساء اللاتعرضيات بطريقة أخرى.

2- تقرحات تناسلية. حول الشرج. أو حول العجان مؤلمة كبيرة ناكسة ناجمة عن فيروس الحلأ البسيط النوع الثاني (HSV-2). تكون أكثر تكراراً بشكل واضح عند النساء منه عند الرجال. يكون الحدوث عند نقص المناعة الأكثر تقدماً. تستوجب مثل هذه الآفات دائماً إجراءً سريعاً لاختبارات ال HIV بالإضافة إلى المعالجة النوعية المضادة للفيروسات (انظر الفصل 106).

3- الاختلاط المهدي للحياة النادر ولكنه محتمل للخمج بال HIV عند النساء قد يكون تطور هؤولاً أو تشو في عنق الرحم. والذي يبدو أنه ينجم عن فشل دفاع الشوي ضد فيروس الحليموم البشري (HIV). تبدي النساء المخمجات بال HIV زيادة انتشار الآفات الشائكة داخل البشرة من الدرجة المتقدمة في الطائفة بابا نيكولاو (PaP). لذلك ينبغي أخذ لطاقتين PaP للنساء المخمجات بال HIV بفواصل 6 أشهر بينهما. وإذا كانتا لطاقتا ال PaP الأوليتان سليميتين. فينبغي إعادة اللطاخة مرة كل عام. بالمقابل يجب تشجيع كل النساء المصابات بآفات شائكة داخل البشرة بدرجة متقدمة للخضوع لاختبارات الخمج بال HIV.

## تدبير خمج ال HIV

بسبب كون المرضى لاعرضيين وخلال معظم أدوار الخمج بال HIV (انظر الشكل 106-4). وحتى الأشخاص المثبتين مناعياً بشدة يعيشون بشكل منتج بين نوبات الأخماج الانتهازية. فإن التدبير المتقل للأشخاص المخمجات بال HIV يستحق اهتماماً كبيراً.

## التقييم البدني المتقل

حالما يتم كشف الخمج بال HIV. فإنه ينبغي على الطبيب أن يناقش. بطريقة غير سريعة. السير السريري والعلاج لخمج ال HIV واستخدام الدراسات المناعية والفيروسية (مثلاً تعداد CD4. مقايصة PVL) لتوجيه المعالجة. على الطبيب أن يؤكد أن أغلب المرضى. حتى بدون علاج مضاد للفيروسات يعيشون 10-12 سنة بعد اكتسابهم خمج ال HIV ويكونون لا عرضيين لمعظم هذه الفترة.

على الطبيب بعد ذلك أن يؤكد حقيقة أنه بالعلاج المتوفر بشكل مستمر والفعال للفيروس الراجع. يمكن منع تطور مرض HIV لفترة طويلة من الزمن. يجب مناقشة الوقاية من حدوث انتقالات أخرى عبر الجنس غير الآمن والإبر المشتركة ليس فقط في الجلسة الأولى ولكن

أيضاً بشكل دوري ومتكرر فيما بعد. من الهام التأكيد أن هذه الفعاليات عالية الخطورة تضع كل من الاتصال والمريض على خطورة. لأنه يمكن للأشخاص المخمجات بال HIV اكتساب الخمج بذراعي جديدة من الفيروس من هذه التعرضات.

يجب أن يشمل التقييم البدني استعراضاً موحهاً بال HIV للأجهزة بالإضافة للفحص الفيزيائي الكامل (الجدول 107-5). ينبغي أن يفحص الجلد بشكل خاص بحثاً عن الطفح المرافق لل HIV وساركوما كابوزي. يمكن أن يظهر فحص جوف الفم سلاق. التهاب لثة. طلوان مشعر. قرحات سطحية ناجمة عن ال HSV. وقرحات قلاعية. أو آفات مميزة لسار كوما كابوزي. يمكن أن يظهر قعر العين آفات نزفية مميزة لالتهاب الشبكية بال CMV. يجب الانتباه بدقة إلى وجود تضخم العقد اللمفاوية. ضخامة الكبد. تضخم الطحال. وآية آفات تناسلية. الفحص العصبي بحثاً عن الاعتلال العصبي المحيطي. ومن أجل المعرفة الشاملة الناقصة تستحق انتباهاً أكثر. يجب إجراء فحص حوضي ولطاخة PaP بشكل روتيني للنساء.

يجب إجراء اختبار البروتين المشتق المنق (PPD) بشكل مبكر في سير خمج ال HIV. تعتبر القساوة ل 5 ملم أو أكثر إيجابية. يجب تقييم أي مريض مع اختبار PPD إيجابي بحثاً عن وجود سل فعال. إذا لم يكن هناك مرض فعال فيجب أن يعطى المرض علاجاً وقائياً بالإيزونازيد لمدة عام أو مشاركة دوائية لفترة أقصر (انظر الفصل 99). إذا تم تحديد سل فعال فيجب البدء بعلاج دوائي متعدد.

الاختبارات المصلية للخمج بالمقوسات القندية هامة في الحالات التي تتطور فيها آفات داخل دماغية تالية (انظر المناقشة لاحقاً). يجب إجراء الاختبارات المصلية للإفرنجي عند أول زيارة وتتبع بعلاج فوري إذا كانت إيجابية (انظر الفصل 106). تكون الاستجابة الضدية لعديد السكاريد التابع للمكورات الرئوية أفضل بين المرضى ذوي التعداد الأكبر من CD4. الوقت المثالي للتمنيع غير محدد. ولكن إذا استطبت المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة. سوف يؤجل عندها بعض المؤلفين التمنيع لمدة 3 إلى 4 أشهر على الأقل حتى تتم السيطرة بشكل

الجدول 107-5. تدبير مرض ال HIV المبكر

المراقبة

اختبار تأكيد ييجابي ال HIV

فحص أساسي كامل وفحص فيزيائي مهانة مياضية وفحص بفاصل كل

3-4 أشهر

التقييم المخبري:

مستوي ال CD4 في البلازما وعدد خلايا ال CD4 أساس مع

إعادته كل 3-4 أشهر

اختبار البروتين المشتق المنق (PPD)

اختبار أساسي لأعداد المقوسات الاختبارات المصلية للإفرنجي أعداد

التهاب الكبد B و C

اختبارات وظائف الكبد وصورة الصدر الشعاعية

الحفاظ على العناية الصحية:

تقييم الاحتياجات المشارة المستقلة لإحالة لمشاكل النفسية أو

الاجتماعية الهامة

لقاح المكورات الرئوية. لقاح التهاب الكبد A في حال سلبية المصل ب

HIV

تقاع الكبد بذا مسوياً

الجدول 107-6. دلائل على البدء بمعالجة مضادة للفيروسات الراجعة في المرضى الذين يعانون من الخمج بال HIV \*

| التصنيف السريري    | عدد خلايا CD4 و RNA HIV                   | الترخيصات   |
|--------------------|---|---|
| عرضي (البدء صلاتي) | أي قيمة                                   | معالجة  |
| لا عرضي            | عدد خلايا CD4 < 350 خلية/ملم <sup>3</sup> | معالجة  |
| لا عرضي            | عدد خلايا CD4 < 350 خلية/ملم <sup>3</sup> | بعد أن يكون قرار المعالجة متحيزاً مع علاج مبنية على<br>تعداد خلايا CD4 وسجل الانخفاض، مستوى RNA HIV<br>الانزاسي، وتعهد المريض بالمعالجة طويلة الأمد |

\* يجب أن يستلزم عدد أمشرات العلامية فقط مراقبة لنقص الحس عند حبة مضادة دقيقة عليها لبدء بالمعالجة. بمعنى أن يتم هذا القرار باستخدام المريض والتعبير.

### متى نبدأ العلاج

إن البدء بالمعالجة مبني وبشكل حاسم على قرار مشترك من المريض المبلغ والطبيب. قلما يكون البدء بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة عند المرضى اللاعرضيين قضية كثيرة الإلحاح، ويجب على الطبيب أن يقضي وقتاً أياً كان ضرورياً (مثال: يزور ثلاثة مرضى خلال فترة 12 أسبوع) من أجل المرض ليفهم كلا الفوائد الكامنة ومخاطر النظام الخاص الذي هو قيد التطبيق. الصور في الشكل 107-5 يمكن أن تكون فعالة جداً في مساعدة المريض على فهم أهمية تعداد خلايا CD4 في تقديم المعلومات الضرورية لتقرير موعد البدء بالعلاج. يجب أن تكون المعالجة شخصية قدر الإمكان (مثل المريض المصاب بالتهنسي الكلوي nephrolithiasis الناكس يجب تجنب استخدام مثبط البروتياز [PI] لديهم التي تزيد البللورات في البول). لأنه يمكن أن يتوقع المريض معالجة مضادة للفيروسات الراجعة طوال الحياة، وبسبب الالتزام غير الكافي بأي خطة مضادة، للفيروسات الراجعة، الذي سيؤدي مع الوقت، إلى مقاومة للأدوية المضادة للفيروسات الراجعة، فمن الضروري بالنسبة للمريض أن يكون على معرفة كاملة عن النظام قدر الإمكان قبل المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة البديلة.

### المرضى العرضيين

كل المرضى المصابين بالـ AIDS المرضي (مع أخماج انتهازية فعالة أو سابقة) يجب أن يتلقوا معالجة مضادة للفيروسات الراجعة، وبدون معالجة مضادة للفيروسات الراجعة فعالة، فإن مرضى الـ AIDS العرضيين لديهم خطورة عالية للموت خلال 3 إلى 18 شهر. ينصح بعض الخبراء بعلاج المرضى الذين سجل لديهم وجود المتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة. هنالك أدلة توحى بأن البدء بمعالجة مضادة للفيروسات الراجعة فعالة في هذه المرحلة المبكرة يمكن أن تؤدي إلى استعادة كاملة للوظيفة المناعية وتضعف التقدم السريع لمرض الإيدز. لا تستطيع المعطيات حتى الوقت الحاضر أن تدعم النصيحة المحددة بخصوص هذه النقطة.

### المرضى اللاعرضيين

يجب البدء بالمعالجة قبل أن يصبح المريض عرضياً. تعداد CD4 هو الحكم حتى نبدأ بالمعالجة المضادة للفيروسات.

أفضل على تضاعف الـ HIV ويزداد تعداد خلايا CD4. يجب الحصول على تعداد خلايا CD4 و PVL عند أول زيارة مع إعادتها بقواصل 3 إلى 4 أشهر.

يجب أن يفهم المريض أن تعداد الـ CD4 و PVL هما مؤشران أوليان لدرجة عوز المناعة ومعدل النسخ الفيروسي. بالترتيب. وإن التغيرات البسيطة في هذه المعايير يمكن أن لا تشير إلى تغيرات في الحالة السريرية. ومن المفيد للطبيب استخدام رسوماً تصويرية توضح التداخل بين الـ PVL وتعداد الـ CD4 كموامل مثبتة على سير المرض في غياب المعالجة. بالإضافة إلى دليل لبدء العلاج المضاد للفيروسات الراجعة (انظر الجدول 107-6).

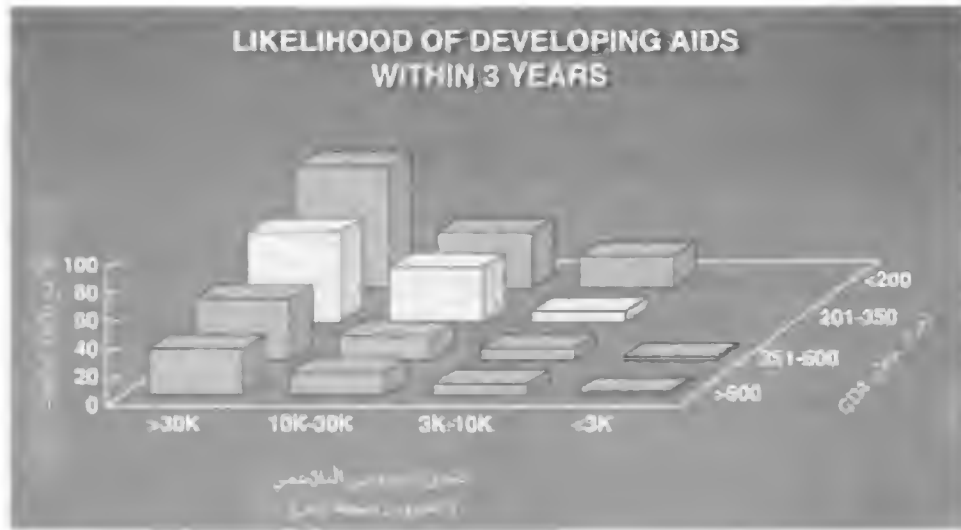
### مبادئ المعالجة

#### المضادة للفيروسات الراجعة

معالجة الخمج بال HIV استثنائي بين جميع الأمراض الخمجية بسبب أنه لا يتم البدء بالمعالجة النوعية حالما يوضع التشخيص. تتضمن المبادئ الأساسية لهذه المقاربة التالي:

1. المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة ليست شافية ولكنها مثبطة، لأنه التخلص من الخمج بال HIV، ويمكن أن تكون المعالجة بالأدوية المتاحة الشائعة طوال الحياة.
2. يمكن أن تترافق جميع الأنظمة العلاجية الفعالة بدرجة من السمية. يمكن أن يكون بعضها مهدداً للحياة.
3. يوجد خطورة تطور مقاومة للمعالجة والتي تزداد مع درجة عدم الالتزام بالمعالجة.
4. على الرغم من حصول تحطم الجهاز المناعي للمضيف خلال سير الخمج بال HIV فإن اندام الاستجابة المناعية التي تمنع حصول معظم OIS الخطرة تحصل فقط مع تقدم مرض الإيدز.

لذلك يجب البدء بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة عندما تفوق فائدة وقف التضاعف الفيروسي المخاطر والسمية الخلوية للمعالجة المطولة بالأدوية المتاحة.



**الشكل 107-15.** احتمال تطور الداء المرتبط بالإيدز العرضي أو الموت خلال 3 سنوات بغياب المعالجة. تعتبر القيم في المنطقة الحمراء، محرض قوي للبد، بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة. تشير القيم في المنطقة الصفراء، من 6 إلى 24٪ إلى احتمال التقدم في غضون 3 سنوات وتقرح البد، بالمناقشة بين الطبيب المريض بخصوص المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة (راجع النص). تشير القيم في المنطقة الخضراء إلى احتمال قليل (> 5٪) للتقدم في غضون 3 سنوات.

الجدول 107-7. الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة المقدمة من قبل Use

مأنظمة معالجة مضادة للفيروسات الراجعة بفعالية عالية لمعالجة الخمج بال HIV

| مضخبات البروتياز (PIs) | مضخبات النسخ العكسي (non-RTIs) غير النكليو زيدية | مضخبات النسخ العكسي (RTIs) النكليو تيدية |
|------------------------|--|--|
| Atazanavir             | Elavimz  | Abacavir                                 |
| Amprenavir             | Nevirapin  | Didanosine                               |
| Indinavir              | Delavirdine                                      | Etricitabine                             |
| Lopinavir              | Virabentry                                       | Lamivudine                               |
| Nelfinavir             | Inhibitor  | Stavudine                                |
| Ritonavir              | Enfuvirtide                                      | Zidovudine                               |
| Saquinavir             |  | Zalcitidine                              |
|                        |  | Tenofovir*                               |

\* RTI نكليو زيدية. غير العوامل في العمود هي RTIs نكليو زيدية

على الرغم من عدم القدرة على تحديد الوقت المثالي بدقة للبد، بالمعالجة عند المرضى اللاعرضيين، فإن جميع المعطيات المتاحة تشير إلى أن جميع المرضى يجب أن يتلقوا معالجة مضادة للفيروسات الراجعة قبل أن يصبح تعداد خلايا CD4 أقل من 200 خلية/ملم<sup>3</sup> (انظر الجدول 107-6). من أجل المرضى الذين يكون تعداد خلايا CD4 أكثر من 350 خلية/ملم<sup>3</sup>، فإن مساهم المعالجة المضادة للفيروسات البدئية (الانسمام طويل وقصير الأمد وتطور المقاومة الصدية للفيروسات الراجعة) تفوق بشكل عام المحاسن (الوقاية من الأذية المناعية المتطورة). من أجل المرضى الذين لديهم تعداد خلايا CD4 بين 200 و 350 خلية/ملم<sup>3</sup>، فإن الخطورة الكلية لتطور HIV سريري خلال فترة 3 سنوات هي أقل من 20٪ (انظر الشكل 107-5). يجب أن يكون القرار حتى تبدأ بالعلاج بالنسبة لمستويات CD4 تتراوح بين 200 و 350 خلية/ملم<sup>3</sup> شخصياً. سوف يقترح الانخفاض الأكثر سرعة في تعداد خلايا CD4 (< 100 خلية/ملم<sup>3</sup>/سنة) بدأ أبكر للمعالجة، المتوافقة مع مستويات PVL أعلى (< 50.000 إلى 100.000 نسخة/ملم) (الجدول 107-6).

### الأنظمة الدوائية المضادة للفيروسات الراجعة

لقد حدد توضيح آليات التضاعف الفيروسي HIV مواقع كامنة عديدة يمكن فيها منع التضاعف الفيروسي أو حصره (انظر الشكل 107-3). إن الأدوية المصادق عليها من قبل الإدارة الأمريكية للطعام والدواء، المقدمة لمعالجة الخمج بال HIV تتضمن سبع نظائر نكليو زيدية (NRTIs) ومثابه واحد للنكليوتيد التي تثبط انظيم النسخ العكسي لل HIV، وثلاثة مضخبات لأنزيم النسخ العكسي غير النكليو زيدية (NNRTIs)، وسبعة أدوية تثبط بروتياز PIs لل HIV ومثبط واحد للمدخل الفيروسي (الجدول 107-7).

إن الهدف من المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة هو التأكد من حصول المريض على أعلى نوعية ممكنة من الحياة لأطول فترة ممكنة.

وبشكل عام، يتطلب هذا معالجة تكبح بشكل وحيد ال PVL تحت المستويات القابلة للكشف بالمقاييس المتوفرة الأكثر حساسية (> 50 نسخة/ملم RNA لا HIV). ويتطلب تحقيق هذا الهدف أخذ المريض المشاركة الدوائية المضادة للفيروسات الراجعة بعد أدنى ثلاث أدوية مضادة للفيروسات. المؤشرات الحالية المجتمع عليها توصي بأدوية مضادة للفيروسات الراجعة مجموعة في الجدول 107-7.

تتضمن الأنظمة المتداولة التي تقدم بشكل قابل للتنبؤ تثبيط عميق ومتين للتضاعف الفيروسي NNRTI القوي بالإضافة إلى اثنين من NRTIs، واحد أو اثنين من PIs القوي بالإضافة إلى اثنين من NRTIs، أو ثلاثة من NRTIs، كل من هذه الأنظمة يستطيع أن يحدث تثبيط متين لل PVL، مترافق مع استعادة تدريجية للكفاءة المناعية. لكل نظام فوائد خاصة و درجة انسمام كامنة يجب على المريض إدراكها. كمثال، النظام المعتمد على efavirenz له فوائد كبساطة

الفيروسية سوف تسجل عدد من طفرات المقاومة في ذلك الوقت، جاعلة اختبار الخطة الثالثة صعباً جداً إلى حد بعيد.

يستمر العديد من المرضى المعالجين بشكل جيد سريريا، مع ثبات عدد خلايا ال CD4، لشهور إلى سنوات بعد "بقاء" الفيروس مشيرة إلى ازدياد PVL. في مثل هؤلاء المرضى، فإن إيقاف المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة سيؤدي بشكل عام إلى تدهور الحالة السريرية. إن الأساس في استمرار التحسن السريري على الرغم من ازدياد PVL أثناء المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة طويلة الأمد غير مؤكد ولكنه يمكن أن يعكس نقص "إمراضية" الفيروسات بالطفرات المقاومة للدواء المضادة للفيروسات الراجعة. لذلك يستمر العديد من المرضى في تلقي الفائدة السريرية والمناعية من الأدوية المضادة للفيروسات (هذا يحافظ على ضغط الاختبار على الفيروسات المقاومة للدواء الذي يشير إلى تلاؤم أقل في نماذج المطاوعة المتكررة). مدة الفائدة السريرية المستمرة في مثل هؤلاء المرضى غير معروفة، ولكنه من الواضح أن هؤلاء المرضى لا يحافظون على عدد خلايا CD4 بالمقارنة مع المرضى الذين لديهم تثبيط كامل للتضاعف الفيروسي.

### الوقاية من الأخماج الانتهازية:

خلال ال 20 سنة الأولى من وباء ال HIV كانت المدخلات الدوائية الفعالة عند الأشخاص المصابين بـ الخمج ال HIV هي تدابير وقائية ضد الأخماج الانتهازية OIS. وكان النجاح الأكبر الوقاية من PCP للأشخاص الذين يكون تعداد CD4 عندهم أقل من 200 خلية/ملم<sup>3</sup>. الاستخدام الروتيني للمعالجة الوقائية أدى إلى نقص بأكثر من 4 أضعاف (من 60% إلى <15%) في تواتر ال PCP (ذات الرئة بالربويات) كما في الأخماج الانتهازية البديئية عند الذكور في أمريكا الشمالية المموجين بال HIV. تكون المعالجة الوقائية من التهاب الدماغ بالمقوسات القندية في المرضى الذين لديهم أضعاف مضادة للمقوسات مع تعداد CD4 >100 خلية/ملم<sup>3</sup> وللوقاية من السل الفعال عند المرضى إيجابيين تفاعل السلين الجلدي وبأي مستوى من تعداد CD4 (انظر الجدول 107-8)، تكون الوقاية فعالة بشكل متوسط ضد التهاب الشبكية بال CMV و الخمج ب MAI المنتشر، عند مرضى لديهم عدد CD4 >50 خلية/ملم<sup>3</sup>. ينبغي في كلا المثالين أن تقدر بعناية فائدة الوقاية مقابل التأثيرات السمية المحتملة للعوامل الوقائية. الوقاية فعالة جداً ضد الخمج ب HSV-2 المتكرر (famciclovir, acyclovir, أو Valacyclovir) وضد التهاب المري بالمبيضات (فلوكونازول) وينبغي التحفظ بالنسبة للمرضى المصابين بأمراض أعراض متكررة.

### علاج التظاهرات

#### السريرية النوعية لعوز المناعة

في الأشخاص المموجين بال HIV تختلف الأمراض الانتهازية بشكل واضح في توقيت البدء (انظر الجدول 107-4) فمثلاً: بعض المرضى يمكن أن يتطور لديهم إصابات متعددة بالحلا النطاقي ومع تعداد CD4

لإعطاء (مرة يومياً ولكن مساوئ تطور مقاومة سريعة لجميع ال NNRTIs في حال كان الالتزام قليل- يبدي نظام NRTI - الثلاثي احتمالاً قليلاً من النظام الحاوي PI في إحداثة سمية طويلة الأمد (شدوذات شحمية، إعادة توزيع الشحم، والمقاومة للأسولين)، ولكنه يمكن أن يكون أقل فعالية في المرضى ذوي الحملات الفيروسية البديئية العالية جداً.

بسبب أن الفعالية طويلة الأمد لأي خطة علاجية تحدد بشكل كبير بقدرة المريض على الالتزام التام به، فإن فرصة الخطة علاجية يجب وضعها دائماً بإشراك الطبيب والمريض المبلغ. الإعطاء السهل وانعدام التأثيرات الجانبية حاسمة في الالتزام، لذلك يجب ملائمة أي خطة علاجية مع شخصية المرضى قدر الإمكان. أكثر من ذلك، فالعوامل التي تعطى مرة واحدة باليوم تصبح متاحة، وبالتالي تصبح الخطط العلاجية وحيدة الجرعة يومياً هي المختارة، وخصوصاً المرضى الذين لديهم مواعيد عمل صارمة. أو للمرضى الذين يتلقون معالجة مراقبة بشكل مباشر. هناك خطط علاجية متاحة كثيرة يمكن أخذها بفواصل مرتين يومياً.

### متى نغير العلاج

عندما يبدأ بخطة علاج فعالة في مريض لا عرضي لم يسبق له أن عولج علاجاً مضاداً للفيروسات الراجعة ينبغي أن ينقص ال PVL بشكل حاد، يكون عادة 10 أضعاف خلال 4 أسابيع. وإلى مستويات غير قابلة للكشف (> 50 نسخة/مل) خلال 16 أسبوع. إذا لم يتحقق مثل هذا النقص فعلي الطبيب بالاشتراك مع المريض أن يعدد إذا كان الالتزام بالمعالجة كافياً. إذا كان الالتزام كاملاً تقريباً (< 90%) فإن على الطبيب والمريض التفكير بالانتقال إلى خطط علاجية أخرى. إذا حققت خطة معينة نقصاً في ال PVL تحت الحدود القابلة للكشف وإذا تحقق الالتزام المستمر بالمعالج فإنه يمكن للمريض أن يتوقع تثبيطاً فيروسياً فعالاً لفترة 2 إلى 3 سنوات على الأقل. يجب مراقبة ال PVL بفواصل 3 إلى 4 أشهر طوال فترة المقرر العلاجي. إذا أصبح الحمل الفيروسي قابلاً للكشف في تحديدين متتاليين، فإنه يستطلب تغيير الخطة العلاجية.

لا تتوفر حالياً معلومات تحدد بدقة العقبة التي يجب عندها تغيير العلاج. ينصح بعض الخبراء بالتغيير حالما يزيد الحمل الفيروسي فوق الحدود القابلة للكشف في تحديدين. خبراء آخرون لا يغيرون حتى يتجاوز الحمل الفيروسي مرة أخرى رقماً اعتبارياً بين 3000 إلى 5000 نسخة/مل. عند هذه النقطة، يجب إجراء اختيار المقاومة، لاختبار نظام علاجي ثاني أكثر فعالية. يمكن أن تتطلب الخطة العلاجية الثانية الأكثر متانة تغييراً في جميع الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة الثلاثة (مثلاً. يمكن تغيير cfavirenz/zidovudine إلى nelfinavir (Stavudine/tenofovir).

بعد فشل الخطة العلاجية المشتركة الثانية يكون التغيير أصعب لأن الخيارات المتبقية تكون أقل. اختبار المقاومة المضادة للفيروسات له دور كبير في اختيار الخطة العلاجية الثالثة بسبب أن معظم العزولات

الجدول 107-8. الوقاية من الأمراض الانتهازية النوعية في البالغين المصابين بال HIV \*

| العمل الممرض                        | المشعر   | الخيار الأول   | البدائل  |
|-------------------------------------|--|--|--|
| المكيسة الكارونية                   | تعداد CD4 > 1000 أو قصة سلاق قموي سابق   | تريمتيم-بريس-سلفاميتو كسارول (SM2-TMP) حبة مصاعمة مرة باليوم       | دايمون 100 ملغ يومياً Pentamidine aerosolize<br>سيفاميدين بشكل إدراج 300 مع كل شهر<br>اتوفاكون 500 مع مرة باليوم |
| المتفطرة الدرية الحساسة للبروتيازيد | تفاعل تدور جلدي-كعلم أو تفاعل سطي جلدي إيجابي سابق دون علاج، أو تماس مع حالة تدور فعال | ايرونازيد 300 مع قمويماً مع نيديروكسين 50 مع يومياً لمدة تسعة أشهر | ريشامبي 600 مع مع سيريزاميد 800 مع يومياً لمدة شهر   |
| المقاومة للبروتيازيد                | كما في الأعلى  | ريشامبين 600 مع يومياً مع البيريزاميد 800 مع يومياً لمدة شهرين     | بيريزاميد 15-20 مع/كع يومياً لمدة شهرين<br>بالإضافة إلى rifabutin 300 مع يومياً لمدة شهرين.                      |
| المقوسات القندية =                  | IgG ضد المقوسات وتعداد الحاليا 100-CD4   | حبة مصاعمة (TMP-SM2) مرة باليوم                                    | دايسون 30 مع بالقصم بالاسبوع بالإضافة إلى Pyrimethamine 50 مع قمويماً مرة بالاسبوع.                              |
| معقد المتفطرة الطيرية داخل الخلية = | 50-CD4   | ريتروماكسين 1200 مع مرة بالاسبوع                                   | كلاريترامايكسين 500 مع قمويماً بالاسبوع  |

\* يته تحديث فصائح DHHS للوقاية من الأمراض الانتهازية بشكل منتظم

يتمح بها قوة كفاية قياسية في كل مرض

يتمح يأخذها بعين الاعتبار في جميع المرضى

IgG - المويو ثين المناخي G، TST = احتياز السلين الحندي

والوفيات الناجمة عن الأمراض المرتبطة بالـ AIDS قد نقصت بشكل حاد من عام 1995 وحتى 1999. مع نقص يفوق الـ 80٪ في بعض المدن الرئيسية في أمريكا الشمالية وأوروبا الغربية.

### الأعراض البنيوية

يمكن أن تكون الأعراض اللانوعية التظاهرات السريرية البدئية لعموز المناعة الشديد. يمكن أن يظهر عند المرضى حمى غير معلقة، تعرق ليلي، قهم، نقص وزن أو إسهال. يمكن أن تستمر هذه الأعراض لأسابيع أو أشهر قبل ظهور أمراض انتهازية محددة في المرضى الذين لا يتلقون علاجاً كافياً بمضادات الفيروسات الراجعة، يمكن أن تمثل هذه الأعراض البنيوية تظاهرات لأمراض انتهازية نوعية ولكن غير محددة.

### الأمراض الجلدية

يمكن أن يظهر المرضى المصنوعين بالـ HIV غير المعالج اعتلالات جلدية. أكثرها يستجيب للأدوية النوعية (الجدول 107-9).

### الأمراض المخاطية

التهاب المعدة بالببيضات الفموية. أو السلاق، هو غالباً المميز بشكل باكر للـ OI. إن السلاق الباكر يمكن أن يكون لاعتراضاً تماماً، وحالما يصبح الخمج أكثر شدة، يمكن أن يسبب ألم أثناء الأكل. يمكن بسهولة كشط النتجة الجينية البضاء المميزة المتوضعة على الأغشية المخاطية. تكون المخاطية المبطنة طبيعية أو ملتهبة.

الطلوان المشعر الفموي (OHL) هو آفة حزازية بيضاء تشبه الصفيحة يشاهد غالباً على السطوح الجانبية للسان. ويعكس السلاق

أكثر من 500 خلية/مم<sup>3</sup> ومن ثم لا يتطور لديهم أي أخماج انتهازية أخرى حتى يتطور PCP مع عدد CD4 تحت الـ 200 خلية/مم<sup>3</sup>. ومن جانب آخر فإن بعض المرضى يمكن أن يبقوا لاعتراضيين بشكل تام حتى يصبح تعداد CD4 أقل من 50 خلية/مم<sup>3</sup> وعندها يمكن أن يتطور لديهم أمراض انتهازية رئيسية مهددة للحياة قبل التهاب الدماغ بالمقوسات القندية. وبشكل عام، لا تحدث الأمراض الانتهازية المهددة للحياة عندما يكون تعداد CD4 < 200 خلية/مم<sup>3</sup> (انظر الجدول 107-4).

عموماً، تستجيب الأمراض الانتهازية التي تحدث عندما يكون تعداد CD4 أكثر ارتفاعاً للمعالجة الروتينية للخمج النوعية (فمثلاً صادرات بيتا لاكتام مناسبة لذات الرئة بالمكورات الرئوية. العلاج. النظامي بأدوية متعددة للسل الرئوي). بينما تحدث الأخماج الانتهازية عندما يكون تعداد CD4 تحت 200 خلية/مم<sup>3</sup> والتي تحتاج إلى علاج مثبت مزمن بعد علاج الخمج الحاد (مثلاً PCP). التهاب الشبكية بالـ CMV، أو التهاب السحايا بالمستخفيات/المحدث).

إن المعالجة الفعالة المضادة للفيروسات الراجعة أدت إلى أثر ملحوظ على حدوث الأخماج الانتهازية، على الرغم من أن التأثير يختلف حسب الأمراض الانتهازية النوعية. مع نقص أكثر من 75٪ في التهاب الشبكية بالـ CMV وذات الرئة بالـ PCP، فإن جميع الأخماج الانتهازية قد نقصت بشكل واضح في توتراها في الولايات المتحدة منذ عام 1995 علاوة على ذلك، فبعد الاسترداد الجزئي للوظيفة المناعية كاستجابة للمعالجة الفعالة يكون سحب المعالجة الوقائية ضد الأخماج الانتهازية النوعية معقولاً. إن المعلومات الحالية تدعم سحب المعالجة الوقائية ضد CD4، MAI، PCP والمقوسات القندية بعد تعدادين متاليين للـ CD4 أكثر من 200 خلية/مم<sup>3</sup> بفواصل أقل أو تساوي 3 أشهر في المرضى الذين يتلقون معالجة مضادة للفيروسات الراجعة فعالة.

بسبب النقص الهام في الأمراض الانتهازية المرافق للعلاج بمضادات الفيروسات الراجعة الفعال، فإن معدلات القبول في المشفى



الجدول 107-9. الحالات الجلدية الشائعة في خمج ال HIV

| الحالة                              | الوصف   | العلاج  |
|-------------------------------------|---|---|
| الحلأ البسيط                        | حويصلات رائية أو متوسطة مع قاعدة حمامية. التقرح شائع عند الإزمان. والتوضع على الأغشية المخاطية للفم والأعضاء التناسلية. الوجه واليدين | أسيكوفير 200 مع خمس مرات باليوم. أو famciclovir 250 مغ، ثلاث مرات باليوم، أو Valacyclovir 1000 مغ مرتين باليوم، كل 7-10 أيام.   |
| الحلأ النطاقي                       | مجموعات من الحويصلات في انتشار قطاعي جلدي، ممكن أن تصيب قطاعات جلدية متصلة أو متقاربة أو منتشرة                                       | أسيكوفير 800 مع خمس مرات باليوم. أو famciclovir 500 مغ، ثلاث مرات باليوم، أو Valacyclovir 1000 مغ bid كل 7 أيام. إذا كان منتشر أو مصيباً للفرع العيني للعصب الحامض فبعض الأميكلافير وريدياً، 10 مغ/كغ كل 8 ساعات. |
| التهاب الأجرسة بالموكورات العنقودية | بثرات حمامية على الوجه والجذع والمفص غالباً حاككة   | ديكلوكسا سيلين 500 مع أربع مرات باليوم. أو الازيترومايسين 500 مغ أربعة مرات باليوم لمدة أسبوع   |
| الورم الوبائي العصوي                | حطاطة وعائية قابلة للتفتت أو عقيدات تحت الجلد. على الجلد. ويمكن أن تصيب الكبد. الطحال والعقد اللمفاوية                                | كلاريترومايسين 500 مع مرتين باليوم. أو الدوكسي سيللين 200 مع أربعة مرات باليوم لمدة أسبوع.  |
| التهاب السارية                      | حطاطات مزمنة بلون الجلد. مسررة غالباً، على الوجه أو المناطق التناسلية الشرجية   | المعالجة القوية والتجفيف  |
| التهاب الجلد الزهمي                 | بقع بيضاء متوسطة أو حمراء على فروة الرأس. الحواحب. الوجه. الحذع الإبط والمفص  | كريم هيدرو كورتيزون 2.5 مع كريم كيتو كونازول  |
| الصدف                               | وسوف. بقع هامشية على المرفق والركبة والمنطقة القطنية المحزبة.   | كريم تريام سينولون اسيتونيد 0.1%  |
| التهاب الجلد بالمبيضات              | وسوف شروية أو بقع حمامية على الوجه والجذع والإبط والمفص   | كريم هيدرو كورتيزون 1% وكريم كيتو كونازول.  |

للمعالجة المضادة للفطور. إذا أظهر تنظير المري آفات متفرقة فإنها تكون غالباً بسبب CMV 50٪، قلاع 45٪ أو HSV 5٪. بما أن كل آفة من هذه الآفات تستجيب لمعالجة خاصة مناسبة، فإنه ينصح بقوة بتشخيص سببي نهائي (جدول 107-10). تستجيب القرحة المريئية المسببة بـ CMV بشكل جيد للفانسيكلوفير عن طريق الوريد أو للمعالجة بالفوسكارينيت لمدة أسبوعين إلى ثلاثة، أو حتى يثبت الشفاء بالتنظير. تستجيب قرحات المري بـ HSV بشكل جيد للأسيكوفير وريدياً (جدول 107-10).

### المرض التناسلي

تحدث القرحات التناسلية الناكسة عادة بسبب HSV. يؤكد الزرع أو التآلق المناعي الخاص لكشافة القرحة التشخيص. نادراً ما تستطع الخزعة. يحدث السفلس البدئي بتكرار مرتفع أيضاً (راجع الفصل 106). القريح غير معتاد في شمال أمريكا. تعزز الأدوية الالتهابية المخاطية المهبيلة اكتساب وانتقال الخمج بال HIV. يجعل هذا الاعتبار أنه من الضروري معالجة الأخماج المخاطية المهبيلة فوراً وبشكل حاسم.

خمج المبيضات، غالباً المبيضات البيض، يمكن أن يسبب التهاب الفرج والمهبل التهيجي للمرأة المخموجة بفيروس HIV، كذلك للنساء الأصحاء ذوات الفحص المصلي السلبي لـ HIV. يظهر محضر هيدروكسيد البوتاسيوم للنضج الأبيض المتجنخ خميصة متبرعمة أو خيوط فطرية كاذبة. الداء المهبلي الجرثومي وداء المشعرات شائعان ويستجيبان بشكل جيد للمعالجة النوعية.

فإن آفات الطلوان لا يمكن نزعها بضغط للسان. OIII. يمكن أن يكون أيضاً تظاهرة باكراً لعوز المناعة الشديد المتوسط. OIII. غير مؤلم ويمكن أن يتراجع بشكل تلقائي.

يمكن أن يظهر المرضي قرحات مؤلمة في الفم. وهذه يمكن أن تنتج عن HSV ولكن غالباً ما تمثل آفات قلاعية غير معروف السبب. يمكن أن تستجيب القرحات الصغيرة الفموية للسيتر وثيدات القشرية الموضعية بينما تتطلب القرحات الفموية أو المريئية الضخمة إعطاء فموي للتاليدو ميد أو السيتر وثيدات القشرية. من المهم الحصول على زرع لـ HSV. CMV للتأكد من أن القرحات ليست فيروسية المنشأ. قبل بدء المعالجة بالسيتر وثيدات القشرية أو التاليدو ميد يجب عدم استعمال التاليدو ميد أبداً إلا عند التأكد وبشكل قطعي من إمكانية التحكم بالولادة عند النساء المحتمل وجود حمل لديهن بسبب التأثيرات الجانبية المؤكدة على التطور الجنيني.

لساركوما كابوزي ميل للتوضع في التجويف الفموي والجلد يمكن أن تكون الآفات الفموية أرجوانية، حمراء أو زرقاء ويمكن أن تكون مرتفعة أو مسطحة، تكون عادة غير مؤلمة. وتسبب هذه الآفات أعراضاً عندما تكبر، تنزف أو تنقرح.

### الأمراض المريئية

نادراً ما تحدث الأمراض المريئية مع تعداد CD4 أكثر من 100 خلية/مم<sup>3</sup> من CD4. يكون الألم أثناء البلع والحرقة تحت القص شائعاً ويمكن أن يشير إلى التهاب مري بالمبيضات، خاصة عند وجود قلاع فموي. يجب إجراء تنظير المري مع الخزعة. الدراسة الخلوية، والزرع فقط إذا لم تستجيب الأعراض بسرعة (خلال 3 إلى 5 أيام)



الجدول 107-10. التهاب المري المزق المرافق لـ HIV

| الحالة        | الخصائص المميزة                                | المعالجة   |
|---------------|--|--|
| الخمع بأبيضات | سلاق عادة، سنجحات مرئية                        | فلوكوبارول 200 مع/اليوم                                  |
| خمج الـ CMV   | قرحة كبيرة، هائلة الأعفق مرئية بالتظير الداخلي | غامايبك لوعير 500 مع/كع مرتين يومياً                     |
| الحلأ البسيط  | تقرح عمق بالتظير                               | اسيكوفير 200 مع خمس مرات / يوم                           |
| القلاع        | قرحات عميقة بالتظير لا يوجد فيروسات بالخزعة    | المرسيد بريد 40-60 مع/اليوم أو الشاييوييد 100 مع/اليوم * |

\* التاليدوميد: يجب أن لا يقطر أثناء الحمل  
CMAA - النبروس المصحح لعماليا

|  |                                    |
|--|------------------------------------|
| الجدول 107-11. التقاضيات السورية الأساسية لـ ADC |                                    |
| المباكرة   | المتأخرة                           |
| المعرضة  | لعدم الانتباه، نقص التركيز، قلة هي |
|  | السياسيين ضعف الذاكرة              |
| الحركة   | بطء الحركة                         |
| الأداء   | انعدام الوشاقة، ونح                |
| المسوك   | حمل، تحصين تقليدية، هرج            |
|  | نك (Nervous).                      |

الخمج بال HPV لا يتشارك فقط مع تطور التآليل التناسلية، بل أيضاً تزداد نسبة حدوث عسر تنسج في عنق الرحم عند المرأة وسرطان الشرج عند الرجل المخموجين بفيروس HIV. يجب أن تتبع لطاخة Pap المستتبطة لعسر تنسج عنق الرحم بالتظير الفوري للمهبل، والخزعة في حال كانت مستتبطة. والمعالجة المناسبة لأي أذية عسر تنسج موجودة. بهذه المقاربة، يكون تطور عسر تنسج عنق الرحم إلى سرطان عنق رحم غازي نادر بشكل كبير.

## أمراض الجهاز العصبي

تحدث مضاعفات الجهاز العصبي في المراحل النهائية عند غالبية الأشخاص المصابين بفيروس HIV والغير معالجين. وتتراوح من اضطراب معرفي بسيط أو اعتلال عصبي محيط إلى العتة الشديدة أو خمج الجملة العصبية المركزية المهدد للحياة. وكما في الفيروسات العدية الأخرى، يدخل HIV إلى الخلايا الدبقية العصبية الصغيرة للجملة العصبية المركزية بشكل باكر في سير خمج الـ HIV. يمكن أن تترافق هذه العملية بفقد الخلايا العصبية، تشكل فجوات وارتشاح لمفاوي عرضي. يساهم كل من التدمير العصبي الخلوي المباشر وتأثيرات البروتينات الفيروسية على وظيفة الخلايا العصبية في أمراض الجملة العصبية المركزية في الايدز.

## اضطراب الوظيفة المعرفية

نادراً ما يحدث اضطرابات الذكاء بشكل باكر من سير خمج الـ HIV. ولكنه شائع بين الأشخاص المصابين بنقص مناعة متقدم. يبدأ معقدته الـ ايدز (ADC) غالباً بشكل مخاتل ويتطور عادة خلال أشهر أو سنين (جدول 107-11). يتميز معقدته الـ ايدز (ADC) بضعف التركيز، نقص الذاكرة، بطئ العمليات الفكرية، اضطراب الوظيفة الحركية، وأحياناً اضطرابات سلوكية تتميز بالانزوال الاجتماعي والخمول apathy.

تتداخل أعراض الاكتئاب السريري مع عدة ميزات لمركب عنه الإيدز الباكر ويجب أن تؤخذ هذه الأعراض بعين الاعتبار بدقة في التشخيص التفريقي والمعالجة. يظهر التصوير الطبقي المحوري (CT) للرأس في ADC ضموراً فقط، مع تضخم البطينات والأخاديد. غالباً ما يكون فحص الـ CSF طبيعياً.

قد تشمل الاضطرابات الحركية رنح المشي المتروك. مع تقدم المرض، يمكن أن يصاب المرضى بمضاعفات عصبية بؤرية تتميز بضعف تشنجي للأطراف السفلية وسلس ثانوي للاعتلال النخاعي الفجوي.

## الآفات البورية في الجملة العصبية المركزية

قد يختلط تنوع كبير من المشكلات العصبية في المرحلة الأخيرة للخمج بـHIV. التصنيف التشريحي العصبي لهذه التظاهرات موجودة في الجدول (107-12). وتم مناقشة العديد من المشاكل الأكثر شيوعاً والقابلة للعلاج لاحقاً.

توجد عدة مضاعفات انتهازية لخمج الـ HIV تُحدث آفات بؤرية في الجملة العصبية المركزية، يجب أن يخضع المرضى المصابون بعلامات عصبية بؤرية، نوبات صرعية حديثة، بداية حديثة لاضطراب معرفي سريع الترقى، التصوير بالرنين المغناطيس MRI و/أو تصوير طبقي محوري للدماغ. تكون حالات التوكسو بلاسموز. لمقوما الجملة العصبية المركزية في هذه الحالة (جدول 107-13).

في غياب المعالجة ضد الفيروسات الراجعة. فإن التهاب الدماغ بالمقوسات القندية يحدث في أكثر من ثلث حالات المرضى المصابين بـ I-II<sup>1</sup> والذين لديهم دلائل مصلية على الخمج بالمقوسات القندية. ولكنها نادرة في الأشخاص الذين لا يحملون هذه الأجسام الضدية. يشكو المرضى المصابين بداء المقوسات القندية في الجملة العصبية المركزية غالباً من صداع شديد وشذوذات عصبية بؤرية ترافق عادة مع حمى. يظهر التصوير الطبقي المحسوب المعاكس عادة آفات حلقية زائدة الكثافة متعددة. الرنين المغناطيسي هو تقنية أكثر حساسية وغالباً يظهر آفات صغيرة متعددة لا تظهر على الـ CT. يتضمن علاج الآفات الدماغية الحلقية العرضية في الأشخاص المصابين بالإيدز البدء بالمعالجة التجريبية بـ Pyrimethamine والفجوي Sulfadiazine وحمض الفولينييك. يجب أن يحتفظ بخزعة الدماغ للمرضى الذين يأتون بأعراض غير نموذجية مثل غياب الأجسام الضدية المصلية للمقوسات

تختلط لمقوما الجملة العصبية المركزية بخرم الإيدز المتقدم في 3-6٪ من الحالات (الجدول 107-13). يؤمن التشخيص غالباً تسكيناً مؤقتاً.

PML: اعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي وهو مرض مزيل للنخاعين ينتج عن فيروس بابوفا Papova (فيروس JC). يمكن أن تتضمن الأعراض الموجودة، عته متقدم، إصابة الرؤية، نوبات صرعية، و/أو خزل شقي. يظهر الـ MRI عادة آفات متعددة تصيب بشكل مسيطر المادة البيضاء. تكون هذه الآفات غير مرئية على الـ CT عادة، والتي تساعد في التمييز بين PML وغيرها من الآفات الكتلية في CNS والموجودة في مرضى الإيدز. ليس هناك معالجة نوعية لـ PML لكن يتراجع المرض غالباً كاستجابة للمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة.

### أمراض الجملة العصبية المركزية

#### دون علامات بؤرية واضحة

إن تقييم المرضى المخموجين بالإيدز والذين يأتون بحمى وصداع صعباً. بسبب التظاهرات الدقيقة الغالبة لأذيات الـ CNS الخطيرة في المرضى مثبطي المناعة. وإن مرضى التهاب السحايا الجرثومي (راجع الفصل 96) يعالجون نفس معالجة الأشخاص غير المثبطين. تقع الأمراض السحائية في مرضى الإيدز غالباً ضمن الفئات الواسعة لمرضى التهاب السحايا العقيم، التهاب السحايا المزمن، والتهاب السحايا والدماغ.

التهاب السحايا العقيم: مرضى التهاب السحايا العقيم، والذي يمكن أن يكون تظاهرة للمتلازمة الفيروسية الراجعة الحادة، يشكون غالباً من صداع، يكون الحس بشكل عام سليماً والفحص العصبي طبيعياً (انظر الفصل 96). عند المرضى المثبت لديهم الخمج بال HIV يمكن أن ينجم التهاب السحايا العقيم عن العديد من الأسباب العلاجية الكامنة (انظر الفصلين 96 و 106).

التهاب السحايا المزمن: إن المرضى المصابين بالتهاب سحائياً مزمن يوجد لديهم بشكل مميز قصة صداع، حمى، صعوبة بالتركيز و/أو تغيرات بالحس. يظهر فحص الـ CSF انخفاضاً بتركيز الفلوكوز وارتفاع مستوى البروتين وارتفاعاً بسيطاً إلى معتدل في الخلايا اللمفاوية المتعددة. التهاب السحايا بالمستخفيات هو السبب الأكثر شيوعاً.

الجدول 107-12. التصنيف التشريحي العصبي للاختلالات الشائعة

#### للخمج بفيروس HIV-1

|  |
|--|
| التهاب السحايا والصداع:                                  |
| التهاب السحايا العقيم                                    |
| التهاب السحايا بالمنسجيمات                               |
| التهاب السحايا الدرني                                    |
| امراض الدماغ المنتشرة:                                   |
| مع الحفاظ على الوعي                                      |
| معقدته الأيدز ADC  |
| مع نقص طرق للإثارة:                                      |
| التهاب الدماغ بالتوكسو بلاسموز                           |
| التهاب الدماغ بالفيروس المضخم للخلايا                    |
| أمراض الدماغ البؤرية:                                    |
| داء التوكسو بلاسموز الدماغ                               |
| لمقوما الجملة العصبية المركزية البديئة                   |
| PML اعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي             |
| خراج الدماغ الدرني (المنقنطرات الدرنية)                  |
| الاعتلالات النخاعية:                                     |
| الاعتلال النخاعي العجزي المتقدم المزمن/ تحت الحاد        |
| الاعتلال النخاعي بالفيروس المضخم للخلايا                 |
| الاعتلالات العصبية المحيطية:                             |
| الاعتلال العصبي المتعدد الحس المسينجر                    |
| الاعتلال العصبي السمي (stavudine didanosine Zalcitabine) |
| الاعتلال العصبي الداتي                                   |
| اعتلال جذور الأعصاب المتعدد بـ CMV                       |
| الاعتلالات العصبية:                                      |
| الاعتلال العضلي غير الالتهابي                            |
| الاعتلال العضلي بالـ Zidovudine                          |

القنذية أو الآفات التي لا تستجيب للمعالجة بمضادات الأوالي بعد 10-14 يوم من المعالجة. بعد الاستجابة الأولية، يجب أن يبقى المرضى على معالجة مثبطة مزمنة حتى نحصل على تعداد خلايا CD4 ثابت فوق 200/خلية مم<sup>3</sup> بالمعالجة المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة.

الجدول 107-13. الميزات الشعاعية والسريرية لداء القوسات الدماغية، لمقوما الـ CNS البديئة واعتلال الدماغ الأبيض متعدد البؤر المترقي (PML)

| الحالة                     | البداية السريرية | عدد الأذيات | مميزات الأذيات | المميزات العصبية الشعاعية          |
|----------------------------|------------------|-------------|----------------|------------------------------------|
| داء التوكسو بلاسموز الدماغ | النظام الزمني    | الحمى       | عدد الأذيات    | توضع الأذيات                       |
|                            | أيام             | شائعة       | عادة متعددة    | نويات قاعدية + قشر الدماغ          |
| لمقوما CNS البديئة         | أيام إلى أسابيع  | متبدل       | واحد أو أكثر   | غير منتظمة، معززة بشكل ضعيف على CT |
| PML                        | أيام لأسابيع     | متبدل       | متعددة         | آفات متعددة لا ترى إلا على MRI     |
|                            |                  |             |                | المادة البيضاء.                    |

CT = التصوير 'تطبيقي المحوري، MRI = التصوير بالرنين المغناطيسي.

وتتراوح بين ذات رئة خلالية غير نوعية إلى ذات رئة مهددة للحياة (الجدول 107-14).

يكون لدى المرضى المخموجين بالـ HIV ارتفاع لثلاث إلى أربعة أضعاف في خطر الإصابة بذات الرئة الجرثومية والتي تنتج بشكل عام عن الجراثيم ذات المحفظة، والتي تتضمن المكورات العنقودية الرئوية والمستدميات النزلية. يبدأ الخطر المرتفع مع درجة بسيطة من عوز المناعة (عدد CD4 بين 200 إلى 500 خلية/مم<sup>3</sup>). تكون بداية ذات الرئة الجرثومية مفاجئة غالباً، وتكون الاستجابة للبداية السريع للعلاج جيدة عادة، ولكن التأخر في المعالجة المناسبة المضادة للجراثيم يمكن أن تؤدي إلى سير متدهور صاعق، تقود نتائج تلويين غرام إلى العلاج البدئي (انظر الفصل 98).

يبقى الـ PCP هو الخمج المهدد للحياة الشائع في أمريكا الشمالية عند الأشخاص المخموجين بالإيدز. يشكو المرضى المصابين بالـ PCP بشكل متكرر من بدء تدريجي لسعال غير منتج، حمى، صعوبة نفس عند الجهد. إن السعال المنتج يوحى بوجود عملية أخرى، إن القبض "Catch" تحت القص في الشهيق شائع ويقترح وجود PCP. على عكس البداية الحادة لـ PCP في مرضى آخرين مثبطين مناعياً، فإن مرضى AIDS المصابين بالـ PCP يمكن أن تظهر لديهم أعراض رئوية لمدة أسابيع قبل مراجعة الطبيب، يكون نقص الأكسجة الشريانية مألوفاً ويسوء بسرعة مع الجهد البسيط، تظهر صورة الصدر عادة نموذجاً خلالياً دقيقاً ولكن يمكن أن تبدو طبيعية تماماً. يبدو المريض عادة أكثر إعياء مما توحى به الصورة، ويوحى وجود انصباب جنبي وجود سبب آخر غير الـ PCP.

إذا كان PCP متوقفاً سريريا، فإنه يجب البدء بالمعالجة مباشرة، إن المعالجة لمدة أيام لا تتداخل مع القدرة على وضع التشخيص النوعي. إثبات الـ PCP أساسي، والتأخر في إثبات التشخيص الصحيح لحالة أخرى قابلة بفحص القشع المحدث، وإذا فشل هذا فإن غسالة الأسناخ والقصبيات مع تلويين الفضة أو بالومضان المناعي للمحضر كافية لتشخيص الـ PCP في أكثر من 95% من المرضى.

إن العلاج بجرعة عالية وريدية من SMX + TMP لمدة ثلاث أسابيع هي معالجة فعالة (الجدول 107-14). إن المرضى المصابين بـ PCP متقدم مع نقص أكسجة شريانية (PO<sub>2</sub> < 75 مم في هواء غرفة

إن وجود مستضدات المستخفيات في الـ CSF وإيجابية محضر الحبر الهندي يثبت تشخيص الخمج بالمستخفيات (انظر الفصل 96). يستلزم العلاج بالأمفوتريسين B لمدة أسبوعين على الأقل متبوعاً بتثبيط طويل الأمد بالفلوكونازول.

**المنقطرة الدرنية** هي سبب علاجي واضح للتهاب السحايا المزمن إلى تحت الحاد في المرضى المخموجين بالـ HIV. على الرغم من أنه نادر في أميركا الشمالية، يجب التفكير بالمعالجة المضادة للتدرن في حالة التهاب السحايا المزمن إذا كان اختبار مستضدات المستخفيات سلبياً (انظر الفصل 96).

إن كلاً من الفطار الكرواني وداء النوسجات سببان محتملان للتهاب السحايا المزمن في المرضى المقيمين في، أو الذين لديهم قصة سفر إلى مناطق التوطن (الصحراء الجنوبية الغربية، ومناطق صرف نهر الميسيسيبي والأوهيو بالترتيب) (انظر الفصل 96).

**التهاب الدماغ والسحايا:** يأتي المريض المصاب بالتهاب الدماغ السحائي بتغيرات في الحس تختلف من خزل معتدل إلى سبات. يكون المرضى عادة محمومين، ويبيدي الفحص العصبي دليلاً على إصابة عصبية مركزية منتشرة. وقد يظهر CT أو MRI شذوذات غير نوعية، بينما يكون تخطيط الدماغ الكهربائي متوافقاً غالباً مع مرض دماغي معمم.

يكون التهاب الدماغ بالـ CMV صعب التشخيص، ويمكن أن يحضر المريض مع تخطيط، شذوذات أعصاب قحفية أو علامات طول السبيل. قد تشابه موجودات الـ CSF التهاب السحايا الجرثومي، مع سيطرة الكريات البيض عديدة أشكال النوى متعددة. العديد من المرضى لديهم مرض بالـ CMV في مكان آخر، ويكون غالباً التهاب شبكية. يعتبر تفاعل سلسلة البوليمراز لكشف مستضدات CMV في الـ CSF طريقة حساسة ونوعية لتشخيص التهاب الدماغ بالـ CMV واعتلال جذور الأعصاب المتعددة.

يكون التهاب الدماغ السحائي الناجم عن HSV غير شائع بالخمج بالـ HIV (انظر الفصل 96).

## الأمراض الرئوية

إن التظاهرات التنفسية شائعة في الأشخاص المصابين بالـ HIV

الجدول 107-14. الأمراض العدوية المرافقة لخمج HIV

| الحالة  | الخصائص                             | صورة الصدر                        | التشخيص   | المعالجة  |
|---|-------------------------------------|-----------------------------------|---|---|
| ذات الرئة بانكتية الكارثية                                | بداية تحت حادة، سعال جاف، عسرة تنفس | الارتشاحات الحلالية الأكثر شيوعاً | غسالة قصبية سعية أو قشع للبحث عن المصوبات بالتلويين | TMP+SMX أو Pentamidine أو atnraquone                          |
| جرثومية (الكورات الرئوية، المستدميات النزلية أكثر شيوعاً) | سعال منتج حاد، حمى، ألم صدري        | ارتشاحات موضعية أو هضبة           | تلويين غرام وزرع للقشع، و زرع الدم                  | سيبوروكسيم أو صلات بديلة                                      |
| المنقطرات (المنقطرة الدرنية أو متقطرة Kaposi)             | سعال مزمن، نقص وزن، حمى             | ارتشاحات موضعية اعتلال عقد لمفاوي | تلويين حامض للقشع وزرع المنقطرة الدرنية             | ايزونيازيد، ريفامبين، بيرازيناميد، إيتاموتول، معالجة كيميائية |
| ساركوما كابوزي  | لا عرضي أو سعال خفيف                | عقيدات رئوية وانصباب جنب          | خزعة رئوية مفتوحة                                   | معالجة كيميائية   |

### الغثيان والإقياء

يكون الغثيان والإقياء مرتبطان غالباً بالأدوية، وهذه يجب أن تُراجع ويتم كبح الدواء الأكثر احتمالاً لتسبب هذه الأعراض لمعالجة تجريبية. إذا لم تستجب أعراض الغثيان والإقياء للمعالجة التجريبية بمضادات الهيستامين (H2) أو مضادات الإقياء، فيجب إجراء تقييم هضمي على نطاق أوسع بالتظهير الهضمي.

إن شذوذات اختبارات الوظيفة الكبدية تكون شائعة عند مرضى HIV وغير نوعية عادة. ويمثل الارتفاع في عيار الأنين أمينو ترانسفيراز أو أسبارتات أمينو ترانسفيراز المصلي التهاباً كبدياً فيروسياً مزمنياً فعلاً من نمط B أو C، ولكنه يمكن أن يعكس التهاب كبد ناجم عن الأدوية المضادة للفيروسات الراجعة. ويمكن للارتفاع الواضح في عيار الفوسفاتاز القلوية في المصل أن يعكس مرضاً ارتشاحياً كبدياً (مثل MAC و CMV) ولكن يمكن أن يحدث أيضاً في المرضى المصابين بالتهاب المرارة غير الحصى أو المصابين بالبوغيات الخفية أو التهاب الطرق الصفراوية المصلب المرافق للإيدز.

### الإسهال

يحدث الإسهال على الأقل بشكل متقطع، في العديد من الأشخاص المصابين بنقص المناعة المتقدم، وقد ينجم عن أنواع متعددة من العضويات الدقيقة (الجدول 107-15). وفي الكثير من الحالات، لا يوجد آلية إمراضية واضحة، ويعزى الإسهال إلى اعتلال الأمعاء المرافق للـ HIV. يجب زرع عينات البراز للكشف عن العوامل الممرضة الجرثومية الشائعة. تسبب أنواع *السالمونيللا*، *المطيفات*، و *البرسيشيا* الإسهال عادة في الأشخاص المغموجين بالـ HIV وغالباً ما يستجيب المرضى لمعالجة نظامية مضادة للجراثيم (انظر الفصل 102). ويمكن للمرضى أيضاً أن يصابوا بنوبات ناكسة من الإسهال المرافق لذييفان *المطثيات* الصعبة الذي يمكن أن يعكس الاستعمال المتكرر للمضادات الواسعة الطيف في هؤلاء المرضى.

وفي حالات الإسهال المستمر يجب إجراء فحص لعينة من البراز الطازج للتحري عن الطفليات باستخدام التلوين المقاوم للحمض المعدل بحثاً عن البوغيات الخفية الصغيرة ومتماثلة الأبعاد الجرسية اللذان هما أكثر أخماج الأولي الهضمية شيوعاً في مرضى الإيدز على امتداد العالم. وعلى الرغم من أن البوغيات الخفية يمكن أن تكون محددة لذاتها إلا أنه قد يحدث إسهال شديد (أكثر من 10 ليتر/اليوم).

التنفس) يستفيدون من إعطاء الستيرويدات القشرية (40 مغ من البريديزون مرتين باليوم) مع إنقاص الجرعة على مدى ثلاثة أسابيع. وكما في ذات الرئة الجرثومية الحادة، فإن التدرن الرئوي الفعال يمكن أن يظهر عندما يبقى تعداد CD4 أعلى من 200 خلية/مم<sup>3</sup> (انظر الجدول 107-4).

يمكن أن تظهر صورة الصدر في المرضى المغموجين بالـ HIV علامات تدرن أولي، متضمنة اعتلال عقد سرية، ارتشاحات بالقص السفلي أو الأوسط، نموذج دخني، أو انصباب جيني بالإضافة إلى النماذج التقليدية لتفعيل الخمج. يحدث الخمج بالمتفطرة الدرنية أيضاً مع زيادة التكرار في عوز المناعة المتقدم. يمكن أن يظهر زرع الدم النوعي متفطرات درنية في المرضى المثبطين مناعياً بشدة.

إن كلا من التدرن الرئوي وخارج الرئوي يستجيبان بشكل عام بسرعة للعلاج النظامي المضاد للتدرن. لذلك يجب البدء بالعلاج بأربعة أدوية مضادة للتدرن (انظر الفصل 98). يحدث داء النوسجات والقطار الكرواني المنتشران بتكرار أكبر في الأشخاص المغموجين بالـ HIV. إما أن يتواجد الخمج الفطري مع ارتشاحات عقدية أو مع نموذج دخني على صورة الصدر. يصيب داء النوسجات عادة نقي العظم بالإضافة إلى الجلد ويظهر فحص نقي العظم غالباً وجود متعضيات. العلاج النظامي للفطار المنتشر في مرضى الإيدز هو جرعات عالية من الفلو تريسين ولأن التكمس شائع فيجب أن تستمر المعالجة المعوية بالآزول (فلوكانازول لداء الفطار الكرواني، والإيتراكو نازول لداء النوسجات) بعد شفاء العلامات والأعراض.

### الأمراض الهضمية

مع وجود عوز مناعي متقدم (بتعداد CD4 أقل من 50 خلية/مم<sup>3</sup>) تكون الأمراض الهضمية المتظاهرة على شكل عسرة بلع (انظر الجدول 107-10)، إسهال، أو التهاب كولون شائعة. وإن كلاً من هذه العمليات تساهم في التغذية غير الكافية ونقص الوزن المركب المرافق لمرض HIV المتقدم.

الجدول 107-15، الإسهال في خمج الـ HIV المتقدم

| اللائية الإمراضية                  | الميزات   | التشخيص                                       | المعالجة                      |
|------------------------------------|---|---|-------------------------------|
| الشائعة                            |   |   |                               |
| أميغيات الخفية العميقة             | تراوح من إسهال متزايد التواتر إلى كبير الحجم          | تلوين مقاوم للحمض للبراز                      | معالجة مضادة للفطريات الراجعة |
| المطثيات الصعبة                    | لم يفتنى وحسب بشكل شائع                               | كشف ذيفان المطثية الصعبة في البراز أو التحفيز | سترونيد/زول أو فلوكناميسين    |
| الفيروسات النسخة الخلية            | حركات أمعاء دقيقة مع دم أو مخاط (التهاب كولون)        | تظهير كولويات وخرعة                           | غاسيكولوفير                   |
| معدن المتفطرة الطيرية الأقل شيوعاً | الم بطني، حمى، اعتلال عقد لفية خلف المريثوان          | زرع الدم أو تظهير هضمي مع خرعة                | حفظ علاجية متعددة الأدوية     |
| السالونيللا والمطثيات              | أحياناً مع دم أو مخاط في حركات الأمعاء (التهاب كولون) | زرع البراز                                    | تضمن كلاريثرو ميسين واثامبول  |
| متماثلة الأبعاد الجرسية            | إسهال مائي  | تلوين مقاوم للحمض للبراز                      | نور فلوكناميسين (بحر التحصن)  |
|                                    |   |   | نور ميديريم-سولفاديو كساول    |

معظم اللغمومات المرافقة للإيدز مكونة من نسيجيات مصورة مناعية صغيرة أو غير منشطرة. يكون التوضع خارج العقدي لهذه الأورام هو القاعدة مع تواتر عالٍ للتوضع في الجهاز الهضمي أو داخل الفحف. تؤمن المعالجة الكيميائية للمرض الجهازى أو المعالجة الشعاعية لمرض CNS عادة استجابة سريرية، والتي يمكن الحفاظ عليها إذا ترفتت مع المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة.

## الاختلاطات الأخرى لخمج الـ HIV

### الاضطرابات الكلوية

يمكن أن يكون قصور الكلية في مرضى الإيدز نتيجة لإعطاء الأدوية السامة للكلية، أو حقن الهيروئين، أو لاعتلال الكلية المرفق لـ HIV (HIV AN). يمكن للعديد من الملامح النسيجية كتصلب الكبد القطعي والبؤري أن يميز اعتلال الكلية المرفق لـ HIV (HIV AN) وعن قصور الكلية المرفق لحقن الهيروئين الوريدي. في الولايات المتحدة، يشاهد HIV AN على وجه الحصر غالباً في الأمريكان الإفريقيين ويأتي عادة ببيلة بروتينية شديدة وقصور كلية متطور. وبدون معالجة، فإن معظم مرضى يطورون مرضاً كلوياً بمرحلة متقدمة خلال عدة أشهر. توقف غالباً الجرعة العالية قصيرة الأمد من الستيرويدات القشرية تطور المرض الكلوي في الأشخاص المصابين باعتلال الكلية المرفق لـ HIV. لقد تناقص معدل وقوع هذا الاختلاط مع إمكانية المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة الفعالة.

### الاضطرابات المفصليّة (الرتوية)

تكون الشكوى العضلية الهيكلية شائعة، وعلاقة الأضداد الذاتية الجواله بهذه التظاهرات غير معروفة. يمكن للضعف العضلي إذا كان موضعاً أن يكون مؤشراً على اعتلال النخاعين-اعتلال الأعصاب (انظر الجدول 107-12). عندما يكون الضعف دانياً أو مترافقاً مع آلام عضلية وإيلام فإنه يجب الشك باعتلال العضلات. يمكن لاعتلال العضلات أن يكون مرافقاً لـ HIV أو بشكل نادر أن يمثل حالات الانسجام بالزيدوفودين.

يمكن أن تميز الخزعة العضلية بين هاتين الآليتين، مع وجود التهاب واضح في اعتلال العضلات المرفق للإيدز وشذوذات في الميتوكوندريا في اعتلال العضلات المرتبط بالزيدوفودين. تكون الآلام المفصليّة شائعة. وإن كلاً من المتلازمة الشبيهة بـ رايتر والمتلازمة الشبيهة بجوغرن تحدثان بتواتر متزايد.

## الوقاية من خمج HIV

هناك ثلاث مقاربات-تغير السلوك الشخصي، المعالجة الواسعة الانتشار للأمراض المنقولة بالجنس والمعالجة المضادة للفيروسات في النساء الحوامل إيجابية المصل.

في العديد من المجتمعات المعرضة لخطر متزايد لـ HIV (مثال: الرجال الفعالين الشاذين جنسياً في الولايات المتحدة وأوروبا الغربية)، أدى التكيف مع ممارسات طرق جنسية أكثر أماناً إلى انخفاض في حدوث خمج الـ HIV. إن تعزيز هذه التغيرات السلوكية عبر فترة طويلة يتطلب تغيرات إجبارية سلوكية.

وقد أوضحت دراسات في أفريقيا الوسطى أنه يمكن لبرامج معالجة الأمراض المنقولة بالجنس الواسعة الانتشار الدورية أن تسبب

تستجيب متماثلة الأبواغ الجرسية عادة للترى ميتوبريم-سلفاميتو كسازول الفموي. تختفي جميع الأعراض لكل من البوغيات الخفية ومتماثلة الأبواغ الجرسية كاستجابة للمعالجة الفعالة المضادة الفيروسية.

عندما تكون الدراسات التشخيصية للبراز سلبية مع استمرار الإسهال، فيجب أن يخضع المرضى للتطهير الهضمي (انظر الفصل 33). يمكن أن تظهر خزعة الفج أو الأمعاء الدقيقة دليلاً نسيجياً للخمج بالبوغيات الخفية أو البوغيات الصغيرة أو بـ MIV أو MCV. أو ضموراً زغائياً مميزاً لاعتلال الأمعاء بـ HIV. كما يمكن لخزعة الكولون أن تظهر شذوذات نسيجية دالة على التهاب المستقيم بـ HSV أو التهاب الكولون بـ CMV أو خمج MAI.

وبالنسبة للمرضى المصابين بإسهال معقد فإن المعالجة العرضية يمكن أن تحسن نوعية الحياة.

### الحمى غير المعللة

إن معظم الحميات المستمرة الموجودة في أواخر سير خمج الـ HIV تمكس خمجاً انتهازياً OI محدداً.

وإن السبب الأكثر شيوعاً للحمى مجهولة السبب في مرضى يكون لديهم تعداد CD4 أقل من 50 خلية/مم<sup>3</sup> هو خمج MAI المنتشر. ويتم تشخيص ذلك بسرعة بخزعة نقي العظم، لكن تكون زروع الدم إيجابية. تسبب المعالجة عادة زوال الحمى وزيادة الوزن.

يمكن للمفوما لاهودجكن الغازية أن تسبب حمى غير مفسرة ونقص وزن. يمكن لضخامة الطحال السريعة أو ضخامة العقد اللمفية اللامتناظرة أن توحى بالتشخيص. ويمكن للخزعة الموجهة بالتصوير الطبقي المحوري للعقد داخل البطن أن تعطي التشخيص.

### نقص الوزن وفقد الشهية (الهزال)

يمكن أن يكون الدنف مميزة سائدة في مرضى الـ HIV المتقدم. وفي بعض الحالات يمكن للهزال أن ينجم عن حديثة خمجية عارضة. يمكن أن يساهم الإنتاج العالي للعامل المنخر للورم/cachectin بالحمى والدنف وفقرت ثلاثيات الغليسريدات بالدم في مرضى HIV المتقدم.

إذا حصل هبوط ضغط انتصابي وخاصة إذا ترافق مع فرط البوتاسيوم، فيجب التحري عن إمكانية وجود قصور غدة الكظر، والذي قد ينجم بشكل نادر عن الخمج بالـ CMV (انظر الفصل 66).

يزداد وزن معظم مرضى الإيدز المدمنين ويشعرون بحالة حسنة بعد بدء المعالجة المضادة للفيروسات الراجعة. ويكسب بعضهم أيضاً وزناً بعد إعطاء هرمون النمو المأشوب والهرمونات الذكرية اللاميتية أو Megestrol ولكن لم تحد بعد الاستطابات النهائية للمعالجة الهرمونية.

### الخبثات المرافقة للإيدز

لقد هبط تواتر حدوث ساركوما كابوزي بين الرجال الشاذين جنسياً المصوبين بالـ HIV من 40% عند بدء الوباء إلى أقل من 15% في عام 1999. تقترح المعلومات الحالية أن ساركوما كابوزي هذه تنجم عن الأخماج الانتهازية بفيروس حلاً جديد الاكتشاف وهو فيروس الحلا البشرى رقم 8.

وفي العديد من الحالات، تشفى الآفات بعد إعطاء معالجة مضادة للفيروسات الراجعة. تستطيع المعالجة الكيميائية الجهازية أن تؤمن هودة في كثير من المرضى المصابين بمرض حشوي عرضي. يمكن للمفومات لاهودجكن البائية أن تختلط أيضاً بخمج HIV المتقدم. تكون

انخفاضاً قدره 50٪ في نقل ال HIV في المجتمعات التي لا يتعدى فيها انتشار الخمج بال HIV ال 10٪، تكون مثل هذه البرامج هي أقل فعالية في المجتمعات التي تزداد فيها نسبة الخمج بال HIV عن 20٪.

إن معالجة النساء المصابات بال HIV خلال الثلث الثالث من الحمل وخلال الولادة بالزيدوفودين متبوعة بمعالجة الوليد لمدة ستة أسابيع بالزيدوفودين تقلل النقل الوليدي الجنيني من 25٪ إلى 4٪ في شمال أمريكا، بدون أي أذى للطفل الوليد.

ويوصى بتطبيق التحذيرات العامة لاستعمال سوائل الجسم والدم بشكل روتيني لحماية العاملين في الرعاية الصحية. أن الانتباه الشديد إلى استعمال وإتلاف الأدوات الحادة هو الأمر الأكثر أهمية، لأن أكثر أخصاج HIV المكتسبة عن طريق المشاي قد حدث عبر حوادث وخز بالإبر. إن الإعطاء السريع للأدوية المضادة للفيروسات الراجعة قد قلل بشكل واضح من خطورة خمج ال HIV بعد أذيات الخز بالإبرة وتتضمن التوصيات الحالية لمؤسسة الخدمة الصحية العامة الأمريكية للوقاية بعد التعرض المهني عالي الخطورة، نظام علاجي مؤلف من ثلاثة أدوية مضادة للفيروسات الراجعة فعالة، يبدأ بها حالاً قدر الإمكان بعد التعرض ويستمر بها لمدة 4 أسابيع.

إن تطوير لقاح فعال هو هدف البحث الفعال. وتجري حالياً تجارب باكرة للقاح على مرشحين.

#### أفاق مسـ تقبلية

- تطوير معالجات مضادة للفيروسات الراجعة أفضل تحملاً
- استراتيجيات علاجية جديدة موجهة لخطوات إضافية في دورة حياة الفيروس.
- الفحص الوقائي و اللقاحات العلاجية.

## الأخصاص في التوهي مثبط المناعة

الجغرافية (المتفطرة السلية أكثر تكراراً بالبلدان النامية)، مدى تثبيط المناعة (المتفطرة السلية اختلاط باكر، بينما معقد المتفطرة الطيرية اختلاط متأخر للخمج IIIV). لذا مع تثبيط المناعة المتوسطة بالخلايا فإن المتعضيات التي تشكل بشكل مألوف الفلورا الطبيعية كأنواع المبيضات، تعمل كموامل ممرضة انتهازية خطيرة قادرة على إحداث أخماج متطورة. تنشيط الفيروسات والفطور والمفطورات والطفيليات الكامنة لتسبب مرضاً متطوراً موضعياً أو منتشراً. غالباً ما تكون الأعراض العلامات والشذوذات المخبرية الموحية بالتشخيص مخالطة غير نوعية. هناك اختلاف هام في التظاهرات السريرية المشاهدة بشكل شائع في المرضى الأكفاء مناعياً.

بسبب أحياناً علاج المرض المستبطن المسبب لعوز المناعة أو تطور هذا المرض حالة أكثر شدة ومثبطة معقدة وهذه تؤهب بخمج بمتعضيات دقيقة أخرى. مثلاً خلال المعالجة الكيميائية للمقوما، تهيم الأخماج الجرثومية بشكل أولي. يؤدي تطور المرض أيضاً لعوامل موضعية تدعم أخماجاً جرثومية كتعطم المخاطية وانسداد القصبات بالكتل الورمية، الحالبين، أو السبيل الصفراوي.

وتكون النتيجة ازدياد ملحوظ بالأخماج الجرثومية الشديدة وتجرح الدم المتأخر في سير أمراض عديدة مترافقة مع مناعة متواسطة بالخلايا ضعيفة.

### اضطرابات المناعة الخلطية

إن الاضطرابات المكتسبة في إنتاج الأضداد والمترافقة مع تواتر متزايد للخمج بالبالفين هي عوز مناعة متبدل شائع، ابيضاض دم لمفاوي مزمن، ساركوما لمفية، نقيوم متعدد، متلازمة نفرونية، حروق واسعة، واعتلال الأمعاء المضيق للبروتين إن حالات ازدياد بروتينات الدم المشابهة تنتمي لهذه المجموعة بسبب التناقضات الثانوية بمستويات الأضداد الوظيفية. قد تؤدي المعالجة السامة للخلايا لتثبيط مناعة مشابهة.

تهيم الأخماج بالمكورات الرئوية، المستدميات/النزلية، المكورات العقدية والعنقودية باكراً في سير عوز المناعة الخلطية. عندما يتطور المرض المستبطن نفسه، تصبح الأخماج بالعصيات سلبية الغرام أكثر تواتراً. يسبب علاج الحالة المستبطنة بالسيترينويدات القشرية

التثبيط المناعة هو نتيجة شائعة بشكل متزايد للأمراض والمقاربات الحديثة لعلاجها. يعاني التوهي ناقص المناعة من قابلية زائدة للأخماج الانتهازية، و المعرفة بخمج تسببه متعضيات ذات فوعة ضئيلة تشكل الفلورا الطبيعية المخاطية أو الجلدية أو بعوامل جرثومية ممرضة تبقى عادة بعالة كامنة. يتضمن الأتواء ناقصو المناعة مرضى أعوز المناعة الولادية، أو هؤلاء المخموجون بفيروس عوز المناعة البشري (HIV)، وهؤلاء الذين أصبحوا مثبطي مناعة كنتيجة للسرطان ومعالجته، قصور نقي العظم، أو علاج بالستيروئيدات أو المعالجة السامة للخلايا، أو العوامل الأخرى المثبطة للمناعة.

إن تثبيط المناعة ليس ظاهرة كل أو لاشيء. يختلف مدى تثبيط المناعة حسب السبب المستبطن، ويجب أن يتجاوز عتبة ليؤهب لأخماج انتهازية. وينبئ نمط تثبيط المناعة بطيف العوامل المحتمل أن تسبب أخماجاً، وفقاً لذلك يمكن اعتبار الأخماج الانتهازية بشكل أفضل بمجموعات تعكس طبيعة عوز المناعة.

### اضطرابات المناعة

#### المتواسطة بالخلايا

المناعة المتواسطة بالخلايا هي دفاع التوهي الأساسي ضد الطفيليات داخل الخلوية الاختيارية وبعض المجيرة كما نوقش بالفصل 91. وتظهر قائمة جزئية بالأمراض والحالات التي تحدث ضعف المناعة المتواسطة بالخلايا بالجدول 108-1. لكن بعض هذه الظروف فقط يسبب تعرضاً زائداً للخمج بطفيليات داخل خلوية. الأهم بين أعواز المناعة المكتسبة هو خمج HIV، داء هودجكن ولمفومات أخرى. ابيضاض دم الخلية المشعرة، والأورام الصلبة المنتشرة. سوء التغذية الشديد. كذلك العلاج بالستيروئيدات القشرية عالية الجرعة. الأدوية السامة للخلايا. المعالجة الشعاعية يمكن أن تحدث ميلاً مشابهاً للأخماج. تتراقق أعواز المناعة الولادية مع أخماج شديدة باكرة بالطفولة وهي لا تؤخذ بالاعتبار هنا. يكون مرضى عوز المناعة المتواسطة بالخلايا معرضين خصوصاً لمتعضيات تعرض بالجدول 108-2. يختلف التواتر النسبي للعدوى حسب السبب المستبطن (مثلاً يكون معقد المتفطرة الطيرية مألوفاً بخمج HIV بينما الليستريا ليست كذلك)، المنطقة

الجدول 108-1. الحالات المسببة لمناعة متواسطة بالخلايا ضعيفة

## الأمراض الخمجية

الحصبة

الجدري

فيروس عوز المناعة البشري

الحُمى التيفية

التدرن

الجدام

داء النوسجات

الأمراض الجينية

داء هودجكين

الملفوما

الأورام الصلبة المتقدمة

اللقاحات

الحصبة

النكاف

الحصبة الألمانية

الأدوية

السيتروديدات القشرية

الأدوية السامة للخلايا

الأدوية المضادة للرفض والأضداد المضادة للمقاويات المستعملة من أجل

مرضى زرع الأعضاء

أسباب أخرى

حالات نقص المناعة الخلفية

الفرناوية

تبولن الدم

الداء السكري

سوء التغذية

التقدم بالعمر

## بالخلايا مضعفة

الفيروسات:

الحمى النطاقي

الحلأ البسيط

الفيروس المضخم للخلايا

فيروس إنشائين بار

فيروس JC

فيروس الحلأ الإنساني<sup>6</sup>فيروس الحلأ الإنساني<sup>8</sup>

الجرثيم:

الميسيريا وحيدة الخلية

أنواع السالمونيلا

أنواع الليجيونيلا

أنواع التوكارديا

المتطفرة الدرقية

المتطفرة اللا درقية

الفطور:

المرصية: النوسجات، الفطار الكرواني

الرمية: المكورات الخفية، المبيضات، المتكيسة الرئوية الكارينية، أقل شيوعاً، الرشاشيات، الفطور المقترنة.

الأوالي:

البوغيات الخفية الصغيرة

الليشمانيا دونوفانية

الديدان:

الأسطوانية المرارية.

ذات المحفظة. يجب إعطاء المرضى الذين سيخضعون لاستئصال الطحال أو الذين يعانون من أمراض من المحتمل أن تؤدي إلى لا طحالية وظيفية، لقاحات للمكورات الرئوية والمستدميات النزلية نمط b. إن وجود الحمى لدى مرضى اللا طحالية ترفع من توقع وجود الخمج.

## وظيفة العدلات المضعفة

تضعف أمراض عديدة ولادية ومكتسبة وظيفة العدلات. وقد يكون الخلل داخل أو خارج العدلة. يكون الجذب الكيميائي الميب عاملأ هاماً مؤهباً لأخماج جرثومية متكررة عند مرضى أعواز C3 و C5 الولادية (انظر الفصل 9). ويتداخل العلاج بالسيتروديدات القشرية أيضاً مع الجذب الكيميائي. وفي حين يمكن أن تكون تعداد العدلات الجائلة طبيعية أو مرتفعة لدى المرضى المعالجين بالسيتروديدات القشرية فإن هذه الخلايا تكون غير وظيفية لأنها لا تتوضع بشكل طبيعي في موقع الخمج.

تتضمن الحالات الأخرى التي تترافق بضعف وظيفة العدلات عسر تنسج النقي، البيلة الخضابية الاشتدادية الليلية، المعالجة بالتشعيع، والمعالجة بالأدوية السامة للخلايا. تكون العيوب الداخلية الموروثة بالعدلات نادرة لكنها تزود بإدراك وفهم للآليات القاتلة للجراثيم لهذه الخلايا. إن العدلات عند مرضى الداء الحبيبيومي المزمن لا يمكن أن تطور انفجاراً تأكسدياً. تنتج المتعضيات سلبية الكاتالاز بيروكسيد

والأدوية السامة للخلايا عيوباً إضافية بالمناعة المتواسطة بالخلايا ويوفر ترضاً للأخماج بمجموعة من المتعضيات الممرضة المقدمة بالجدول 108-2.

تكون فعالية الطهو المتبدلة بالحرارة في فقر الدم المنجلي شاذة. يضعف استنزاف المنعمة من قبل سدادة الكرية الحمراء طهو أنواع المكورات الرئوية والسالمونيلا ويؤدي لأخماج متكررة بهذه المتعضيات. إن وظيفة الجهاز الشبكي البطاني الضعيفة والناجمة عن بلعمة الكريات الحمراء واللا طحالية الوظيفية قد تؤهب مرضى داء الخلية الجرثومية لأخماج جرثومية خطيرة. إن التأهب للخمج متعلق بالعمر، فعندما يطور الأطفال المصابون بداء الخلية المنجلية أضداد لعديدات السكاريد المحفظة للمكورة الرئوية فإنهم يفقدون تعرضهم الزائد بألف ضعف لأخماج المكورات الرئوية الشديدة.

يؤدي استئصال الطحال لفقد آليات تنظيف وإزالة المتعضيات الملوثة. خلال فترة سنوات قد يعاوض الكبد جزئياً وظيفة الترشيح هذه. يمثل النسيج الطحالي أيضاً مصدراً كبيراً لإنتاج الضد كذلك إنتاج عوامل طاهية أخرى ك Tuftsin الذي يطهو المكورات العنقودية. ولذلك فإن استئصال الطحال يؤهب لأخماج صاعقة تسببها الجراثيم



الجدول 108-3. العوامل الخامة التي تسبب الأخماج عند مرضى قلة العدلات بشكل متكرر

|                          |
|--------------------------|
| التهنوسات                |
| التهنوس المسح للخلايا    |
| تهنوسات الحلا            |
| الجراثيم                 |
| الدوائم الزنجارية        |
| الكسبيل                  |
| السريتا                  |
| الايثرسيا الكروية        |
| الغذبات المذبة           |
| الغذبات صلبة الكه/تؤا    |
| الوتديات مجموعة II.      |
| العقيدات (الحالة للهـ B) |
| الطفون.                  |
| المجسات                  |
| المكيس الرئوي الكاريبي   |
| الرنشيات                 |
| السطور المقترنة          |

تؤثر الحالة السريرية والمظهر الشعاعي للارتشاح الرئوي على النتيجة المحتملة لخزعة الرئة وعلى القرار حول المتابعة. مثلاً، عند مرضى الالبيضا، تكون عادة، الارتشاحات البرانشيمية قبل أو خلال 3 أيام من المعالجة الكيميائية البدئية جرثومية.

يجب أن توجه جهود كبيرة للحصول على عينات قشع كافية لتلويين غرام والزرع من أجل العوامل المرضية الجرثومية، والمتفطرية، والفطرية. إن تطور التهاب الرئة خلال المعالجة بالصادات يصبح عاملاً مفيداً في تحديد إمكانية المتابعة بإجراء خزعة الرئة.

بالمعكس، تكون الارتشاحات المنتشرة الحادثة بعد معالجة الالبيضا الحاد أكثر إيحاءاً بوجود الأخماج الانتهازية. تعتبر التكنيسة الرئوية الكارنية سبباً هاماً قابلاً للوقاية والعلاج للارتشاحات المنتشرة وتحدث غالباً بعد علاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد أو عند المرضى المصابين بعوز مكتسب في المناعة المتواسطة بالخلايا (انظر الفصل 107). في هذه الحالات، يجب أن يحدد التشخيص بفحص القشع المحرض، بالفسالة القصبية السنخية أو بشكل أقل شيوعاً بالخزعة عبر القصبات. إذا كانت هذه المقاريات التشخيصية غير مساعدة، يمكن البدء بمعالجة تجريبية بالتري ميتوبريم والسولفاميتو كسازول.

يجب أن تكون استطببات وتوقيت خزعة الرئة، عند الحاجة، مخصصة حسب كل مريض. إن التأخر بإجراء الخزعة ينقص من فرص التأثير على نتيجة المعالجة، حتى لو أظهرت الخزعة مرضاً قابلاً للعلاج بشكل ممكن. يحتاج مرضى نقص الصفيحات و/أو اعتلالات التخثر المتواجدة بشكل متكرر في المرضى المثبطي المناعة إلى تصحيح غالباً لإنقاص خطورة النزف بعد الخزعة. إذا تم اتخاذ القرار بإجراء الخزعة، تكون لدينا خيارات تقنية عديدة متاحة. وقد زودت الخزعة عبر القصبات بالليف الضوئي نتيجة تشخيصية جيدة.

الهيدروجين كاف لتسهيل قتلها من قبل العدلات بالداء الحبيبيومي المزمّن من خلال سبيل بيروكسيداز النخاعي. إن المتعضيات المنتجة للكاتالاز مثل المكورات العنقودية، السراتيا، النوكارديا، والرشاشيات تكس بيروكسيد الهيدروجين الذي تنتجه. وبالتالي فإن هذه العوامل الخمجية لا يمكن أن تقتل بعدلات الداء الحبيبيومي المزمّن وبالتالي تنتج أخماجاً خطيرة عميقة التوضع ناكسة.

تحدث العيوب الداخلية الأكثر شدة في متلازمة شيدياك-هيفاشي. يكون لدى المرضى حبيبات ضخمة في كرياتهم البيض وتركيب أنيوي دقيق معيب. تكون النتائج: جذب كيميائي معيب، اندماج بلعمي ليزوزوجي مختل. قتل جرثومي متأخر وأخماج ناكسة. يتم تشخيص هذه المتلازمة النادرة بمساعدة شذوذات النمط الظاهري: يكون الهق جزئي، تصنع القزحية، اعتلالات الأعصاب المحيطية والراة وصفاً.

## قلة العدلات Neutropenia

يعتبر قلة العدلات بين عوامل الخطورة الأكثر أهمية فيما يتعلق بالأخماج الخطيرة في الثوي المثبط. بشكل متواتر، تتواجد تبدلات أخرى في آليات دفاع الثوي بشكل متزامن مع قلة الحبيبات، تزيد هذه التبدلات من خطر الخمج. عندما يهبط تعداد العدلات لأقل من 500 خلية/ميكرو ليتر، تحدث زيادة مضرة في تواتر وشدة الأخماج. تؤخذ معظم المعلومات المعتمدة من المرضى المصابين بابيضاض دم حاد. مثلاً بدراسة واحدة، توافقت تعدادات العدلات من 100 إلى 500/ميكرو ليتر بأخماج خلال 35% من أيام المشفى، بينما بتعدادات تحت 100/ميكرو ليتر، زادت الأخماج إلى 55% من الأيام. لكن عندما تستمر قلة الحبيبات لأسباب أخرى، فقد تؤدي لخطر مماثل لحدوث الخمج. بمرضى قلة العدلات المزمنة والدورية. تختلف قابلية الخمج عكسياً مع تعداد الوحيدات، تتيح البلعمات وحيادات النوى بعض القدرة المضادة للجراثيم للعدلات المفقودة. تكون قلة العدلات بعد المعالجة الكيماوية لالبيضا دم حاد عميقة ومديدة ومترافقة مع أذية في الحواجز المخاطية ضد الخمج. يصبح المرضى معرضين لمتعضيات موجودة بشكل كلي في البيئة وتكون الفلورا الطبيعية بالشكل الاعتيادي (الجدول 108-3).

## المشاكل التشخيصية في الثوي المثبط

### الارتشاحات الرئوية

يمثل المريض مثبط المناعة المصاب بالارتشاحات الرئوية مشكلة تشخيصية مربكة بشكل خاص. يمكن أن تمثل الارتشاحات الرئوية خمجاً، امتداد للورم مستبطن. نزفاً، اختلاطاً لمعالجة كيميائية. زيادة حمل السوائل، احتشاءاً رئوياً أو اجتماعاً لبعض هذه الحالات. التشخيص النوعي ضروري، ولسوء الحظ، فإن الاختبارات المصلية التشخيصية غير الفازية نادراً ما تكون مساعدة في هذه الحالة، ونستطيع غالباً وضع التشخيص الدقيق بأخذ العينة والفحص المباشر لخزعة من النسيج الرئوي.



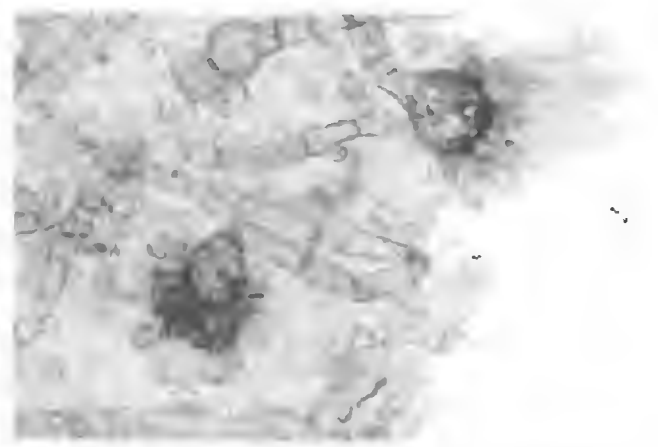
الشكل 108-2. آفة جلدية عند مريضة عمرها 76 سنة معالجة بالسترو نهيدات القشرية والأدوية السامة للخلايا بالمعالجة ابيضاض دم لغاوي مزمن. وتظهر بارتشاحات رئوية عقدية والتهاب سحايا بالخلايا اللمفية. احتوى السائل المصهور من الآفة على خميرة ذات محفظة تشاهد في محضر الحبر الهندي وتظهر المستخفيات المحدث بالزرع.

يتظاهرون بحمى وألم صدر جنبي خلال أو بعد المعالجة بالصادات واسعة الطيف. يتطلب التشخيص الدقيق للمرض الفازي الذي تسببه نوع الرشاشيات عادة فحص للنسج المتأثر المحصول عليه بالخزعة. في غياب الإجراءات التشخيصية المناسبة، غالباً ما تستطب المعالجة التجريبية بالأدوية المضادة للفطور في الثوي مثبط المناعة عندما يكون الشك السريري بالفطار المنتشر ملائماً (أي عند المريض المصاب بقلة عدلات وحمى لأكثر من 3 أيام رغم المعالجة بالصادات واسعة الطيف).

## الوقاية والعلاج للأخماج في مرضى قلة العدلات

### الوقاية

إن الأخماج الجرثومية الحادة وتجترثم الدم الناشئ عن متعضيات مثبطة لفلورا المعى تحدث في مرضى قلة المحببات بشكل متواتر وقد يكون لديهم حمى كتظاهرة وحيدة لديهم. وقد فشلت الصادات الوقائية غير القابلة للامتصاص والمزل الوقائي في صنع أخماج كهذه. قد ينقص التري ميتوبريم-السولفاميتو كسازول والصادات الأخرى المعطاة بشكل وقائي. عدد الأخماج ونوبات تجترثم الدم في بعض مرضى قلة العدلات، بالإضافة لمنع تطور ذات الرئة بالميكسبة/الرئوية الكارينية. إلا أن سمية نقي العظم لهذا الدواء وانتقاء العصيات المقاومة جملاء أقل ملائمة للاستخدام الواسع كعامل وقائي في مرضى قلة العدلات. الكينولونات مثل السيبروفلو كساسين، قد تكون على الأقل فعالة في منع الأخماج الجرثومية وهي أقل سمية. لكن تفتقد



الشكل 108-1. الرأس المثر للرشاشية الدخنية في خزعة رئة. يسبب داء الرشاشيات عادة ارتشاحاً رئوياً حول النقر معتداً. قد يؤدي الإعطاء السريع للأموتريسين B إلى استجابات سريرية جيدة.

خصوصاً في تقييم الآفات الرئوية المنتشرة بخزعة الرئة المفتوحة نتائج إضافية 50-75% في المريض ذي الخزعة عبر القصبات غير المشخصة. ويجب أن تجرى بدون تأخير إذا كانت سرعة تطور المرض لدى المريض تستدعي تشخيصاً عاجلاً. تكون المعالجة المبكرة لمعظم الأخماج الرئوية في الأثوباء مثبطي المناعة، حتى داء الرشاشيات. (الشكل 108-1). مترافقة مع نتيجة إيجابية بشكل بدئي. لكن النتائج طويلة الأمد. تعتمد على تقدم العملية المرضية المستبطنة للمريض.

### الفطار المنتشر

يمثل الفطار المنتشر مشكلة تشخيصية أساسية أخرى عند الثوي مثبط المناعة. تكون الأخماج الفطرية موجودة بعد الوفاة في أكثر من نصف مرضى اللفوما وبيضاض الدم. لا تُحدد عادة طبيعة الخمج مثل الوفاة. لا يحدد زرع المتعضيات الرمية مثل المبيضات من مواضع سطحية الأمراض. إلا إنه حتى في المرضى المصابين بخمج منتشر، تكون فطور الدم القابلة للكشف عموماً حدثاً متأخراً.

كيف يمكن إذاً لتشخيص الخمج الفطري لأن يحدد باكراً في وقت يكون فيه الخمج قابلاً للشفاء بشكل ممكن؟ يجب أن يبحث الطبيب عن آفات سطحية سهلة المنال للكشط، الرشف أو الخزعة (الشكل 108-2). بسبب انتشار المبيضات الدارية آفات جلدية بثرية أو بقعية مفرطة التصبغ تظهر المتعضيات ضمن جدران الأوعية الدموية بالخزعة. يصادف داء المبيضات الكبدي الطحالي بشكل أكثر تكراراً في المرضى المصابين بحمى بعد الشفاء من قلة العدلات. يوجي وجود آفات حبيبية (عين الثور) على التصوير المقطعي المحوسب للكبد والطحال داء المبيضات للكبد والطحال. قد يتواجد مستضد عديد السكريات الخاص بالمستخفيات في المصل و/أو السائل الدماغي الشوكي في مريض داء المستخفيات المنتشر. إن التشخيص المصلي لفطور أخرى كان عموماً مخيباً للأمل. يحدث داء الرشاشيات الرئوي الحاد الفازي غالباً في مرضى قلة العدلات الشديدة والمديدة واللذين

للمعالجة المضادة للفطور في المريض المصاب بقلة العدلات الذي يبقى محموماً 3 أيام على الأقل برغم الصادات واسعة الطيف. في هذه الحالة، تكون المقاربة الأفضل غالباً باستمرار الصادات واسعة الطيف لفترة نقص العدلات ما لم يتم تحديد سبب الحمى عند المريض بشكل واضح.

الكنولونات الفعالية ضد الرئوية الكارينية. وقد ترافقت مع خمج المكورات العقدية الحالة للدم B الشديد في بعض المرضى. الإعطاء الوقائي لأدوية بهدف منع الأخماج الفطرية الجهازية ليس روتينياً لمرضى قلة العدلات، ولكنه يمكن أن يستطب في حالات معينة. تبقى الإجراءات الصارمة بغسل الأيدي من قبل جميع العاملين في المشفى المقاربة الأفضل الوحيدة لمنع الخمج في مرضى قلة العدلات.

## العلاج

تستطب المعالجة التجريبية بالصادات في مرضى قلة العدلات المحمومين لأن أكثر من الثلثين يكون لديهم خمج مستبطن. يكون انتقاء دوائين بفعالية مضادة للعصيات المعوية سلبية الغرام والزوائف ضرورياً عادة (مثل استعمال B-لاكتام المضاد للزوائف والأمينو غليكوزيدات). تكون المعالجة التجريبية الأولية للعنقوديات ضرورية فقط عندما يتواجد اهتمام سريري حول أخماج القشاطر الوعائية أو الجلد أو النسيج الرخوة. لقد أصبحت المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتسلين عامل ممرض هام في هذه الحالة السريرية. رغم الاستخدام التجريبي الباكر للصادات، إلا أن النتيجة في مرضى الأخماج الجرثومية تكون سيئة ما لم يتجاوز تعداد العدلات الأولي 500/ميكرو ليتر. يرتفع التعداد خلال العلاج، أو أن العامل المسبب هو متعضية إيجابية الغرام. قد يؤدي العلاج بعوامل محرضة لمستعمرة الخلية المحببة إلى فترة أقصر من قلة العدلات واختلاطات خمجية أقل.

إن الفترة الملائمة للمعالجة المضادة للجراثيم للمرضى المحمومين المصابين بقلة عدلات غير مؤكدة. يستمر أطباء عديدون بإعطاء الصادات حتى تتراجع قلة العدلات. تستطب الإضافة التجريبية

## افساق مسـ تقبيلية

- يمكن أن يؤدي تطوير الأدوية المثبطة للمناعة بآليات عمل جديدة لأخماج سريرية تسببها متعضيات انتهازية مميزة من حنيدة.
- مع ازدياد الاستعمال الوقائي للأدوية المضادة للفطور والفيروسات، تحدث زيادة مماثلة في معدل وقوع المضاعفات للصادات بين العوامل الممرضة الفيروسية والفطرية.
- هنالك أدوية مضادة للفطور عديدة منها تصبح متاحة للاستعمال خلال السنوات القليلة القادمة.

# الأمراض الخمجية للمسافرين والأخصائيين بالديدان والأوالي

الحصبة وشلل الأطفال. أخيراً، يُوصى باللقاحات الأخرى بقوة غالباً، حسب نمط ومدة السفر، مع بعض الاستثناءات، يمكن أن تعطى اللقاحات معاً بوقت واحد. قبل التمتع، يجب أن تؤخذ قصة دقيقة لتحديد حالات التحسس للبيض أو خلايا جنين الدجاج، وتواجه النساء الحوامل والأشخاص مثبطي المناعة بفيروس عوز المناعة البشري (HIV) الخبثاء، أو المعالجة الكيميائية تحديات هامة وخاصة. فمعظم لقاحات الفيروسات الحية غير مستطبة عند هؤلاء المرضى.

## الحمى الصفراء

يكون هذا اللقاح الفيروسي الحي المضعف مؤثراً بشدة ويوصى به في السفر لمناطق جنوب أمريكا وأفريقيا حيث تستوطن الحمى الصفراء. إن اللقاح مؤثر بشكل كبير ويدوم لـ 10 سنوات، لكن يجب أن يعطى في مراكز التطعيم المخصصة.

## الكوليرا

تستوطن الكوليرا في أجزاء من آسيا وأفريقيا، وقد عادت الكوليرا لأمريكا الجنوبية والوسطى حيث تعتبر مشكلة كبيرة للمسافرين. إن اللقاح المتوفر حالياً ليس بفعالية عالية ولا يوصى به للمسافرين إلى المناطق المستوطنة. يكون الإرشاد الصحي حول المصادر المحتملة للانتقال أشد تأثيراً من اللقاح في الوقاية من المرض.

## الحصبة

حوالي 20٪ من طلاب الكليات في السنة الأولى ليس لديهم دليل مصلي على خمج خصبية أولي أو تمنيع ويجب اعتبارهم قابليين للإصابة. يكون الأشخاص الذين لا يملكون سجلاً طبياً للتمنيع المولودين بعد 1956م، ذوي خطورة أكبر للحصبة. أيضاً، فإن انتمنيع الوحيد بلقاح الحصبة في الشهر الخامس عشر من العمر قد يسمح بحدوث خمج مفاجئ عند البالغ الصغير. ينصح حالياً بإعطاء لقاح حصبة ثاني بعد عمر 5 سنوات، يجب أن يتلقى المسافرين الدوليين المولودين بعد 1956 والذين لم يتلقوا لقاح معزز بعد الطفولة المبكرة، لقاح معزز لمرة واحدة.

يُمرر هذا الفصل التحضير الطبي للمرضى من أجل السفر وراء البحار. بعض الأعراض السريرية الشائعة التي قد تتطور عند عودتهم. وتشخيص ومعالجة الأمراض الطفيلية الشائعة المستوطنة بالولايات المتحدة والخارج.

## تحضير المسافرين

يسافر أكثر من 12 مليون أمريكي للبلدان النامية كل سنة. أحدثت الزيارات الكبيرة بالسفر الدولي، انبعاث الملاريا والأمراض الخمجية الأخرى عبر العالم، والاهتمام الواسع بالأخماج الجديدة والبارزة مثل داء البقرة المجنونة في المملكة المتحدة مواضيع عن وقاية وتدبير المشاكل الصحية عن المسافرين في مكتب كل طبيب.

تعتمد الأخطار المرافقة للسفر الدولي على الجهة المقصودة، مدة الرحلة، الصحية المستبطنة وعمر المسافر، والنشاطات في الخارج. عموماً، لا تتطلب الجهات المقصودة ضمن البلدان الصناعية تحذيرات صحية خاصة. وبالعكس، يمكن أن يتعرض المسافرين للبلدان النامية، خاصة في المنطقة الاستوائية، لأخماج مهددة للحياة تتضمن المواضيع الأساسية التي يجب الاهتمام بها في فترة ما قبل السفر للقاحات، الوقاية من الملاريا، إسهال المسافرين، ومشاكل أخرى يمكن اتقاؤها أو تجنبها. يتم تحديث المعلومات حول المخاطر الصحية في مناطق جغرافية خاصة أسبوعياً ويمكن الحصول عليها من مراكز مكافحة المرض والوقاية فيه (CDC) من خلال منشوراته أو بالاتصال بالخط الساخن للمسافرين الدولي (1-888-232-3299)، أو على الموقع ([www.cdc.gov/travel.com](http://www.cdc.gov/travel.com)).

## التمنيع

يمكن طلب لقاح الحمى الصفراء من القانون فقط بالنسبة للمسافر الدولي. ويمكن طلب لقاح شلل الأطفال ولقاح التهاب السحايا بالمكورات السحائية أثناء حالات الأوبئة. وتتطلب الرحلات الدينية إلى السعودية العربية لقاح المكورات السحائية. رغم أن بعض اللقاحات لا تعتبر عموماً لقاحات سفر، فقد سمح أمريكيون عديدون بلقاحات روتينية للدفتريا والكزاز لمن كان منقطعاً أو لم يمنع بشكل كامل ضد

## الكزاز والدفتريا

اللقاح الفموي (4 محافظ مغلفة فموية تعطى على 7 أيام) واللقاح بالحقن (جرعة واحدة) متاحين، ومتساويين في الفعالية.

## اللقاحات الأخرى

يحتاج بعض المسافرين، بما فيهم المبشرون، الأطباء وعلماء الإنسان اعتباراً خاصاً. يعيش هؤلاء الأشخاص لفترات طويلة في البلدان النامية أو يكون عندهم خطورة خاصة للإصابة بأمراض معدية بشدة. يجب إعطاء الأهمية للتلقيح ضد التهاب الكبد B، التهاب الدماغ الياباني B، الطاعون، الكلب. وعموماً يجب أن تحال هذه الاستشارات لمساعدة مسافرين مؤهلة.

## الوقاية من الملاريا

أن الوقاية من الملاريا مشكلة كبيرة للمسافرين الدوليين بسبب الانتشار العالمي والمتزايد لمقاومة الدواء من قبل الطفيلي. إن الحاجة إلى، كذلك نمط الوقاية يعتمد على التوضع الدقيق ضمن البلد المحدد ما دام خطر الانتقال يكون محلياً. لقد تغيرت الأنظمة الكيميائية الموصى بها بشكل متكرر خلال السنوات القليلة الماضية. وبشكل عام، يجب أن يأخذ المسافرين إلى مناطق توجد فيها ذراري المتصورة المنجلية الحساسية للكلوروكين حصراً (أمريكا الوسطى، الكاريبي، شمال أفريقيا و الشرق الأوسط) فوسفات الكلوروكين (300 مع أساس أو 500مغ ملح) أسبوعين بادئين به قبل أسبوعين من السفر وخلالها وبعد ترك المناطق التي تستوطن بها الملاريا بـ 4 أسابيع. أما المسافرين إلى مناطق تنتشر فيها المتصورة المنجلية المقاومة للكلوروكين فيجب أن يأخذوا Mefloquine (Lariam)، (Malarone) أو doxycycline. تشمل هذه المناطق حالياً جنوب شرق آسيا، وجنوب الصحراء الإفريقية. جنوب أمريكا وجنوب آسيا. يبدأ بـ Mefloquine بـ 250 مع/الأسبوع بادئين به قبل أسبوع من السفر، خلال السفر، وحتى أربع أسابيع بعدة، وهو فعال وملئم ولكنه يمكن أن يترافق مع تأثيرات جانبية عصبية صغرى (دوام و أحلام نشيطة) ونادراً ما يسبب تأثيرات جانبية عصبية مهمة، لا يؤثر النظام المضاد للملاريا بشكل كامل وفعال في ميانمار، ريف تايلاند، أو بعض مناطق شرق أفريقيا حيث تعتبر المقاومة للمفلوكين مشكلة متنامية. يكون Atovaquone/Proguanil و doxycycline فعالين في آسيا الجنوبية الشرقية ويمكن أن يستخدم في المناطق لأخرى المقاومة للكلوروكين. الـ Atovaquone/Proguanil جيد التحمل ولكن يجب أن يتم أخذه كل يوم وهو غالي نسبياً. الـ doxycycline غير غالي، ولكنه يجب أن يأخذ أيضاً كل يوم ويترافق مع حساسية ضيائية وأحياناً داء المبيضات المهبطي. بسبب هذه الحقائق يجب التأكيد على استخدام الناموسيات، المنخل وطارادات الحشرات، كذلك يجب التأكيد على التشخيص والعلاج السريعين لأي نوبات حموية (الحرارة >102°ف) (39°م) فيما وراء البحار.

## إسهال المسافرين

يصاب بين 20-50% من الأشخاص المسافرين للبلدان النامية بإسهال خلال أو بعد فترة قصيرة من رحلتهم. ويكون الخطر أكبر عند السفر للهند، أمريكا اللاتينية، إفريقيا، الشرق الأوسط وجنوب آسيا. إن المدة

يعتبر الكزاز مشكلة كلية الوجود في البيئة وهي أكثر شيوعاً في البلدان الاستوائية. يوصى بجرعة معززة خلال السنين الخمسة الماضية. هذا ينقص الحاجة لجرعة كزاز معززة إذا تعرض المسافر لأذية حاملة للكزاز فيما وراء البحار. وضعت هذه التوصية أساساً بسبب عدم التأكد من وجود إبر معقمة بكفاءة في العديد من الأماكن وراء البحار. ويسبب انبعاث الدفتريا المفترض في بلدان الاتحاد السوفيتي السابق وحدوث المرض للمسافرين لهذه المناطق، يجب أن يعطى ذوفان الدفتريا مع ذوفان الكزاز.

## شلل الأطفال

يظل شلل الأطفال مستوطناً في بعض مناطق آسيا وإفريقيا. ومناطق جغرافية محصورة، الانتشار المرافق للقاحات حديثاً الحاصل في جمهورية Dominican والمناطق المجاورة لـ Haiti. تم تلقيح معظم البالغين الصغار على الأقل بـ 4 جرعات من لقاح شلل الأطفال الفموي ثلاثي التكافؤ (OPV). لكن لا يستطيع الكثير من البالغين (أكثر من 18 سنة من العمر) التذكر فيما إذا تلقوا OPV، مثل هؤلاء الأشخاص يجب أن يتلقوا لقاح شلل الأطفال المعطل (IPV). لا ينصح باللقاح الفموي الحي للبالغين الذين لديهم خطورة لحدوث الداء المرافق للقاح لديهم.

## التهاب الكبد A

يعد التهاب الكبد A خطراً كبيراً للمسافرين إلى مناطق ذات مستوى نظافة سيئ، مؤثراً في حوالي 1 من كل 500-1000 مسافر خلال رحلة تستغرق 2-3 أسابيع ببعض المناطق. وفي حد ذاته يكون التهاب الكبد A هو الخمج الأهم الذي يمكن الوقاية منه باللقاح للمسافرين. يجب أن يعطى اللقاح قبل أسبوعين على الأقل من المغادرة، هذا اللقاح آمن ومولد للمناعة. تعطي جرعة واحدة حماية لمدة 1-2 سنة، التعزيز بعد 6 إلى 12 شهر مطلوب للحصول على مناعة طويلة مستمرة (>15 سنة).

## التهاب السحايا بالمكورات السحائية

يعد التهاب السحايا بالمكورات السحائية مرضاً واسع الانتشار، لكن لا تكون الحالات بين المسافرين الدوليين متكررة إلا في حال التماس الطويل مع السكان المحليين. ويوصى بالتلقيح بلقاح عديد السكاريد رباعي التكافؤ (WBS,Y,C,A) في السفر إلى شمال الهند/نيبال، العربية السعودية خلال حج المسلمين وفي مناطق معينة جنوب صحراء إفريقيا ومواقع أخرى حيث تم إصدار تقارير سفر حولها.

## التيفوئيد

يكون المسافرون الأمريكيون الدوليون معرضين لخطر أعظم للإصابة بالتيفوئيد في شبه القارة الهندية، المكسيك، جنوب غرب أمريكا وجنوب الصحراء الإفريقية. يوصى اللقاح عند السفر إلى المناطق المستوطنة حيث يكون التعرض لماء وطعام ملوثين محتمل. ويستطب اللقاح بقوة أيضاً للمسافرين المصابين بفقد الكلوريد، تثبيط مناعي، أو فقر دم منجلي ولهؤلاء الذين يأخذون الصادات واسعة الطيف. كلا

يتطلب توثيقاً مكتوباً جيداً سلفاً قبل السفر. يحتاج مرضى الخمج بـ HIV تحضيراً خاصاً قبل السفر للبلدان النامية بسبب قابليتهم الزائدة لأمراض معينة (خمج المكورة الرئوية، التدرن).  
يهتم معظم المسافرين الدوليين لخطورة اكتساب الإيدز خلال السفر. يتركز معظم الاهتمام على الدم غير المختبر أو الإبر غير المعقمة، والتي قد تستخدم بالإسعاف.

إن مسائل الخمج بـ HIV والأمراض الأخرى المتقلة عبر الجنس يجب أن تناقش، خصوصاً مع الشباب، والبالغين الفعالين جنسياً. عموماً يوجد حالياً لدى مستشفيات قليلة في كل البلدان تقريباً المترددة عليها من قبل السياح إبر معقمة ويتم فحص مخزون الدم فيها.

### المسافر العائد

باستثناء اختبار الجلد لتحري التدرن، لا يحتاج المسافر العائد للأعراض لفحص مراقبة. المشاكل السريرية التي تنشأ غالباً أكثر بالمسافرين حالاً بعد العودة هي الحمى والإسهال بينما تكون كثرة الحمضات السبب الأشيع للإحالة المتأخرة. الحمى هي الأهم، لأن التأخير في تشخيص الملاريا بالمتصورة المنجلية يكون مميت غالباً. يجب أن توجه الحمى الانتباه للملاريا حتى يثبت غير ذلك عند المسافرين العائدين من بلدان مستوطنة فيه الملاريا حتى لو استمروا بتناول الأدوية الوقائية. من المهم معرفة نوع الملاريا بلطاخة دم، لأن ذلك يؤثر بالمعالجة. تعالج المتصورة المنجلية الحساسة للكلوروكين بـ 1000-1500 مغ يومياً، متبوعاً بـ 500 مغ بعد 24-48 ساعة. من أجل المتصورة البيضوية والنشيطة (الحساسة للكلوروكين أيضاً) يتبع هذا النظام بالبريماكين يومياً لـ 14 يوم لاستئصال الأشكال الكبدية. تعالج المتصورات المنجلية المقاومة، بسلفات الكينين، 650 مع تعطى فموياً كل 8 ساعات لثلاثة أيام، مع الدوكي سيكلين، 100 مع فموياً مرتان يومياً لسبعة أيام. تستعمل مركبات Artemisinin في أجزاء عديدة من العالم لمعالجة الملاريا المقاومة للكلوروكين، ويمكن أن تترافق مع معدل عالي من النكس. يجب إخال كل المرضى ذوي الخمج المقاوم المشكوك به إلى المشفى. إذا لم تكن الملاريا سبب الحمى، يجب التفكير بحمى الضنك، التدرن، الحمى التيفية، والخراجة الكبدية الزحارية.

إسهال المسافرين غير المستجيب للصادات التجريبية والمستمر حتى يعود المسافر للوطن يمثل غالباً داء الجيارديا، يكون إجراء ثلاث لطاخات براز للبحث عن البيوض والطفليات وزرع براز أمراً مسوغاً. لسوء الحظ، يمكن الفصل في تشخيص الجيارديا لاميبيلا في أكثر من ثلث الحالات حتى بعد إجراء هذا العمل. يكون تقييم مستضد الجيارديا في البراز بالمقاييس المناعية المرتبطة بالأنزيم Elisa أكثر حساسية. إذا كان الشك السريري عالياً، يكون شوط تجريبي من الميترونيدازول (500 مع فموياً ثلاث مرات باليوم لسبعة أيام) عادة مسوغاً، يجب التفكير ملياً بالجراثيم المقاومة للصادات، الأميبات، عدم تحمل اللاكتوز المؤقت، فرط النمو الجرثومي والذرب الإستوائي. تتظاهر فرط الإيوزينيات في مسافر عائد لأسابيع أو أشهر بعد السفر. يكون سببه عادة أحد أخماج الديدان المختلفة. يستطب فحص

الوسطى لنوبة إسهال المسافر 3-6 أيام. تمتد حوالي 10% من النوب لأكثر من أسبوع. قد يترافق الإسهال بمغص بطني، غثيان، صداع، حمى منخفضة الدرجة، إقياء أو نفخة. أقل من 5% من الأشخاص يكون لديهم حمى أعلى من 101°F (38°C) برازات مدماة أو كلاً الأمرين. قد لا يحدث عند المسافرين بهذه الأعراض إسهال مسافر بسيط وتجب مراجعتهم الطبيب مباشرة (انظر الفصل 102).

يمكن تجنب الداء الإسهالي (بما فيه الكوليرا) باتخاذ الافتراض بأن كل الماء غير آمن. وتكون السلطات غالباً ملوثة بكيسات الأوالي، ومع أطعمة بائع الشارع، يشكّلان أكثر الأطعمة المصادفة من قبل معظم المسافرين خطورة. يجب أن يطهى الطعام جيداً بما فيه اللحم، طعام البحر والخضار. يجب تجنب منتجات اللبن. يمكن استخدام تحت ساليسيلات البزموت (Bismol-pepto) كطريقة وقائية (حبتان لـ 4 مرات باليوم) أو يستخدم لعلاج النوبات الحادة من الإسهال (أويضة كل 30 دقيقة لثمانى جرعات). ويمكن أن يعطى داي فينوكمسيولات (Lomotil) ولوبيراميد (Imodium) بعض الراحة العرضية للإسهال لكن يجب تجنبها إذا كان الإسهال شديداً. تواجدت الحمى أو وجود دم بالبراز. يمكن أخذ تري ميتوبريم-سولفاميتو كسازول. دوكسي سيكلين أو أحد من الكينولونات الحديثة فموياً لـ 3-5 أيام لإنقاص فترة الأعراض وهي فعالة ضد تنوع واسع من الجراثيم الممرضة بما فيها أغلب الشيغلا والسالمونيلا. لا يوصى عموماً بالصادات الوقائية إلا في الرحلات القصيرة جداً.

### معلومات صحية عامة

تتضمن النشاطات الأخرى الخطرة بشكل محتمل فيما وراء البحار التفرس للكلاب والقطط (الكَلَب)، والمشي بأقدام عارية (داء الأسطوانيات أو الملقوة) ولدغ الحشرات. تتنقل أمراض عديدة، بالإضافة للملاريا، بما فيها داء النوم، والحمى الصفراء عن طريق لدغ الحشرات، الإصرار على تطبيق التدابير المنجبة عندما تكون قابلة للتطبيق، يجب على المسافرين أيضاً الاستمرار باستعمال أحزمة المقعد.

### مشاكل خاصة

#### المرأة الحامل

إن اللقاحات الفيروسية الحية مضاد استطباب عند المرأة الحامل وتختلط بشكل كبير بتحضيرات ما قبل السفر. يمكن أن يستخدم الكلوروكين بشكل آمن ومحتمل. يجب عدم التشجيع وبقوة على السفر لمناطق ملاريا مقاومة للكلوروكين. لا يوجد نظام دوائي للوقاية أو علاج الملاريا المقاومة للكلوروكين آمن في المرأة الحامل. وتعتبر الملاريا خلال الحمل حالة طبية إسعافية للأُم والجنين.

#### متلازمة عوز المناعة المكتسب

تمنع بلدان عديدة، بما فيها الولايات المتحدة، دخول مرضى عوز المناعة المكتسب (AIDS). ويُطلب اختبار HIV المصلي في بلدان عديدة لكل المسافرين الطالبيين لتأشيرة دخول لأكثر من 3 شهور، الأمر الذي

**داء اللوالوا**

تعد دودة العين مستوطنة في أفريقيا الغربية والمركزية (الجدول 109-2). يتظاهر المرضى بتورمات تحت جلدية حاككة عابرة. كما أن كثرة الحمضات تكون شائعة. غالباً ما يختلط التشخيص في الولايات المتحدة ولعدة سنوات مع الشري المزمن. في عدد قليل جداً من المرضى يمكن إظهار ما يعطي هذه الدودة أسمها. يتم الشك بالتشخيص عموماً بناء على الأسس السريرية، ويتأكد التشخيص بالخزعة، يمكن أن يعالج داء اللوالوا بـ diethyl carbamazine.

**داء عمى الأنهار**

يحدث خمج كلابية الذنب الملوتية في أفريقيا الغربية والمركزية بالإضافة إلى أمريكا الجنوبية والمركزية (راجع الجدول 109-2). على الرغم من أن معظم التظاهرات الشديدة تحدث في العين إلا أن معظم التظاهرات السريرية الشائعة في الولايات المتحدة تكون التهاب الجلد الحاك الناكس، يمكن وضع التشخيص بالفحص المباشر للقصاصات الجلدية بحثاً عن الخيطيات الدقيقة، كما يوجد اختبار مصلي نوعي أيضاً. يعد الايفرمكتين 150 ملغ/كغ فموياً جرعة وحيدة هو الدواء الأساسي في المعالجة. يجب إعادة إعطاء الايفرمكتين بعد 6 أشهر وذلك بهدف كبت الخيطيات الدقيقة الجلدية والعينية.

**داء متفرع الخصي**

تعتبر دودة الكبد الصينية، متفرع/الخصي/الصينية، هامة التشخيص لدى المهاجرين الآسيويين. يمكن أن تختلط الأعراض مع أعراض أمراض السبيل الصفراوي. وإذا لم يعالج هذا الخمج فإنه يمكن أن يؤدي إلى كارسينوما في الطرق الصفراوية، يكون البرازيكونتيل شافياً.

**داء الكيسات المذنبية**

إن الشكل اليرقي الفازي للشريطية الخنزيرية هو السبب الأشيع للنوبات في العالم إضافة إلى أنه شائع في البالغين الشباب في لوس آنجلوس وخاصة المهاجرين من المكسيك. يتظاهر المرضى نموذجياً ببدء حديث للنوبات أو الصداع الشديد. تعد الآفة المفردة زائدة نكثافة بالتصوير الطبقي المحوري مميزة. يمكن تأكيد التشخيص بالمقاييس المناعية للطخة باستخدام عينة من الدم المحيطي. يكون البرازيكونتيل (50 مغ/كغ/يوم في جرعات مقسمة لمدة 15 يوم) أو الألبندازول (لمدة 30 يوماً وتكون الجرعة بحسب الوزن: <60 كغ، 400 مغ فموياً مرتين يومياً) شافياً لكن قد يؤهب لحدوث وذمة دماغية بؤرية ونوبات بسبب قتل الكيسات المذنبية الأخرى ضمن السائل الدماغي الشوكي. يجب استشارة خبير قبل المعالجة.

**الشريطيات المعوية**

تخمج ثلاث ديدان شريطية معوية البشر بشكل شائع: الشريطية العزلاء من لحم البقر النيء، والشريطية المسلحة من لحم الخنزير النيء، والعوساء المريضة من السمك النيء. يكون معظم الأفراد لا عرضيين إلا أن الشريطية المسلحة قد تسبب أمراض غازية (داء الكيسات المذنبية) إذا ابتلعت بيضة الدودة البالغة من قبل البشر. تترافق العوساء المريضة مع عوز فيتامين B12. يتم معالجة هذه الديدان الثلاثة بالبرازيكونتيل.

ارتشاحات رئوية مؤقتة مع فرط حمضات خلال طور الهجرة النسيجية للخمج. يمكن أن يسبب خمج الأسكاريس الشديد انسداداً معوياً أو صفراوياً أو بنكرياسياً. ويمكن أن يترافق خمج الديدان الشصية مع عوز الحديد. يوضع التشخيص بناء على فحص البراز لتحري البيوض والطفيليات. يمكن القضاء على كل من هذه الديدان بالمعالجة المضادة للديدان المناسبة مثل الميبندازول 100مغ فموياً مرتين يومياً لمدة 3 أيام.

**أخمج الديدان الشائعة بين المسافرين والمهاجرين****داء الأسطوانيات**

تعد الأسطوانيات البرازية سبباً شائعاً لكثرة الحمضيات بين المسافرين لمدة طويلة العائدين والمهاجرين، وخاصة القادمين من جنوب شرق آسيا (راجع الجدول 109-2). يمكن أن يستمر الخمج لسنوات، والعديد من الرجال الذين قضوا حذقهم في المسرح الباسيفيكي خلال الحرب الثانية أو في فيتنام ما يزالون يمانون من الخمج. الأسطوانية البرازية فريدة من نوعها من حيث قدرتها على إكمال دورة حياتها في المضيف وإحداثها خمج مستمر. وعلى الرغم من أن الخمج يكون عادة عرضي إلى أنه يمكن أن يسبب إسهالاً وألماً بطنياً وسوء امتصاص. يمكن أن تسبب هذه الدورة خمجاً منتشراً مهدداً للحياة لدى مضعفي المناعة بسبب المعالجة الكيماوية أو السيتروديدات أو المصابين بخمج الـ HIV. يمكن وضع التشخيص بفحص البراز ولكنها تعد تقنية غير حساسة جداً، تكون المعالجة بالتيايندازول 2.5 مغ/كغ (حد أقصى 3غ/يوم) فموياً مرتين يومياً لمدة يومين شافية في أكثر من 90% من الأثوياء المضعفين مناعياً، الايفرمكتين (200 ميكرو غرام/كغ/اليوم) يمكن أن يكون أكثر فعالية وتفضل في الأثوياء المضعفين مناعياً.

**داء المنشقات**

تعتبر المنشقات المنسونية (أفريقيا، أمريكا الجنوبية، ومنطقة الكاريبي) والمنشقات اليابانية (الفلبين، الصين، اندونيسيا) والمنشقات الميكونزية (كمبوديا، لاوس، فيتنام، الأسباب الأكثر شيوعاً للضخامة الكبدية الطحالية في العالم (راجع الجدول 109-2). يمكن أن يؤدي الخمج المزمن إلى تليف كبدي حول بابي وانسداد في الجريان الدموي البابي ودوالي مريئية نازمة. وغالباً ما يخطأ في تشخيص هذه الحالة في الولايات المتحدة ويشخص على أنه التهاب كبد بائي أو إصابة كبدية كحولية. ندل الضخامة الكبدية على صحة التشخيص بعكس الكبد الصغير الضامر في التشمع الكحولي. تسبب المنشقات الدموية (أفريقيا) غالباً بيلة دموية وتؤدي إلى انسداد بولي. يوضع التشخيص بفحص البراز أو البول لتحري البيوض أو الطفيليات. البرازيكونتيل هو الدواء المختار.

**داء الخيطيات اللمفية (الفيلاريا)**

تسبب الفخرية البكتروفيتية والبروجيا الماليزية داء الفيل في المناطق المدارية (راجع الجدول 109-2). يمكن أن يتظاهر المرضى بالتهاب عقد لمفية حاد أو كثرة الحمضات اللا عرضية. يمكن أن يكون لدى بعض المرضى أحياناً أعراض رئوية وارتشاحات وكثرة حمضات واضحة (داء كثرة الحمضات الرئوي المداري). يوضع التشخيص برؤية الخيطيات الدقيقة في العينات الدموية المأخوذة في منتصف الليل. تتألف المعالجة حالياً من جرعة فموية وحيدة من الايفرمكتين 400-100 ميكرو غرام/كغ.

## الداء العداري

مرتبط به) في التصوير الطبقي المحوري للبطن. يمكن أن تكون المصليات مفيدة لكنها قد تكون سلبية إذا لم تنسرب الكيسة حالياً بعد الاستئصال الجراحي للكيسة مع عدم ثقبها وتسريب محتوياتها هو المعالجة الرئيسية.

يتظاهر الداء العداري بشكل شائع على شكل كتلة كبد كيسية عند المهاجرين من بلدان مربية للأغنام في العالم. إن التشخيص المبكر ضروري لأن تمزق الكيسة يمكن أن يؤدي إلى انتشار الإصابة. يشك بالتشخيص غالباً من مظهر الكيسة (جدار متكلس ورميل عداري

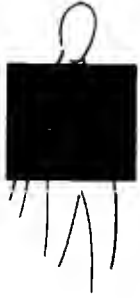
## أفاق مساقية

- يمكن أن تختلط المقاومة المضادة للأحياء الدقيقة بين العوامل المرضية المعوية بتدبير إسهال المسافرين.
- من المحتمل أن يزداد انتشار الأخماج الفيروسية المقدمة بنقل Vector-borne مثل حمى الضنك خلال العقد القادم.

- سوف تستمر خطط معالجة الملاريا بالتطور في الاستجابة للأنماط المقاومة للدواء.
- لم تشاهد مقاومة دوائية مهمة في الديدان. ولكن يزداد دعم مراقبة تطور مقاومة تطور المقاومة.



## الإرهاب الحيوي



110 - الإرهاب الحيوي - وي.

# الإرهاب الحيوي

الجدري، الطاعون، الحمى التولاريمية والحماة الفيروسية النزفية. الصنف ب (الجدول 1-110) ومتعضياته سهلة الانتقال نوعاً ما. مع إمراضية ومعدل إماتة متوسطين. هذه المتعضيات ليست معروفة جيداً. ومركز التحكم والوقاية (CPC) يعتبر أن تحسين الوعي والمراقبة هو أمر مطلوب.

إضافة لذلك فإن هنالك عضيات تترافق مع الماء الملوث أو الطعام الملوث يمكن أن تصنف في الصنف ب. الصنف ج يتضمن العوامل المرضية التي ظهرت بأنها صممت كأسلحة حيوية قادرة على التأثير في الصحة العامة الأسلحة الكيماوية جدول (1-110) قد قُسمت من قبل (CDC) إلى عضيات دموية أو رئوية وعصبية ومسببة للإقياء. ومسببة للاضطراب والمتعضيات السالة للفعالية. إن موقع (CDC) للإرهاب الحيوي يزود أيضاً بمواقع تعطي معلومات عن الحالات الطارئة الشائعة هذا التصنيف إلى أسلحة إشعاعية وكيماوية وحيوية هو غير جوهري. إن المواقع الإلكترونية للمكاتب الفيدرالية أو الجامعات هي المصادر الأهم للتزويد بالمعلومات الحية في حال حدوث هجمات إرهابية. أو حتى الكتب في الصحف.

## التاريخ

الحروب البيولوجية هي جزء من تاريخ الحروب يقول المؤرخون أن الجيش الروماني كان قد سسم آبار الأعداء لإيقاف حملاتهم العسكرية. في الحصار التتري ليافا في العصور الوسطى تم استخدام الجثث التي ماتت على إثر الإصابة المدنية. وقامت البراغيث بدون الناقل للبوسنيّة الطاعونية. في القرن العشرين. ساهمت القوات الألمانية واليابانية في انتشار الأسلحة البيولوجية قبل وخلال الحربين العالميتين الأولى والثانية. بدأت الولايات المتحدة في تصنيع الأسلحة البيولوجية عن طريق (فورث ديتريك). ماريلاند، في عام 1942 ثم فيما بعد عن طريق (بين بلوف) (أركانساس) انتهت الترسانة كل الجهود الكبيرة في مجال الحروب البيولوجية وذلك قبل عهد الرئيس نيكسون عام 1969 (العضيات المجهرية) وعام 1970 (السموم). بعد الانتهاء من ذلك كان المعهد الطبي الايركسي لأبحاث الأخماج (VSARIID) قد بدأ وعن طريق (فورث ديتريك) في البحث المتواصل عن طريق للدفاع ضد الأسلحة البيولوجية. كان للاتحاد السوفييتي عدة مواقع لإنتاج الأسلحة البيولوجية حتى بعد التوقيع على معاهدة منع انتشار الأسلحة البيولوجية لقد كشف بأن 55.000 عامل في 6 مواقع منفصلة كانوا يعملون في إنتاج الأسلحة البيولوجية تحت اسم (التصنيع الحيوي). أن التحرير غير المقصود لعدد دقيق نسبياً من الأبواغ في مركز إنتاج الأسلحة البيولوجية في (سفيردولونست) تسبب في حدوث الجمرة

الإرهاب الحيوي يعود إلى انتباه الأطباء في الأيام التي تلت هجمات على التجارة العالمي البنغتون في 11 سبتمبر 2001 وذلك قبل شهرين من فحص أولى حالات الجمرة الخبيثة الاستشاقية وبعد أكثر من 50 سنة على تشخيصها في الولايات المتحدة وذلك عندما دخل شخص كسفي ومات بسرعة في فلوريدا. وبعد ذلك سجلت في نيويورك حالات من الجمرة الخبيثة الجلدية والاستشاقية وكذلك في نيوجرسي ونيرجينا وواشنطن. لقد كان اهتمام الأمم متراكماً في أنماط الجمرة الخبيثة والخدمة البريدية في الولايات المتحدة وأقنعة الفاز القادات والصادات الحيوية بالإضافة إلى الاهتمام بالإرهاب الحيوي.

لقد كانت القوات العسكرية مهتمة وبشكل دائم بالأسلحة البيولوجية. وكان الموظفون الحكوميون وموظفو الصحة العامة وبعض أطباء الأمراض السارية مهتمين بمواضيع الأسلحة الحيوية على مدى السنوات الأخيرة. لكن عددا صمن المظاهر والتجارب أظهرت نقصاً في فهم الآليات الإمراضية والعلاجات المحتملة للجائحات الحديثة من قبل هذه المتعضيات وذلك لدى جزء من الأطباء الممارسين. هنالك حاجة لتسليط الضوء على الإرهاب الحيوي إن الأخصائيين الصحيين غير معادين على المرض المسبب بهذه المتعضيات الحيوية لأنها لا تحدث دائماً أو تحدث بشكل نادر في الطبيعة هؤلاء في الدرجة الأولى هم من موظفي الطوارئ أو أطباء العناية الأولية أو أطباء أطفال أو الممرضة أكثر مما هم خبراء في مراكز التحكم والوقاية من المرض أو حتى موظفي الصحة العامة ومسؤولين عسكريين. الغاية الأساسية من هذا البحث هو الرقي بالمعرفة حول هذه المقبضات المصممة كأسلحة للإرهاب.

## التعريف والتصنيف

الإرهاب الحيوي هو الاستخدام غير الواعي للمتعضيات الحيوية لإحداث المرض في الإنسان أو الحيوان وذلك بهدف الإرهاب. المتعضيات نستطيع إحداث المرض إما بإحداث الخمج النوعي بالمتعضية أو بواسطة السموم المنتجة من الكائنات المجهرية اعتماداً على الجرثوم أو الذيفان ينتج مرض ربما يكون معدياً أو لا.

إن مراكز التحكم بالأمراض والوقاية منها (CDC) قد صنفت متعضيات الإرهاب الحيوي إلى ثلاثة أصناف في الجدول (1-110) الصنف A ويتضمن المتعضيات التي يستطيع وبسهولة أن تصل للإنسان وتسبب للإنسان معدلاً عالياً من الوفيات واللامراضيات هذه هي المتعضيات التي اعتبرت وقوة أسلحة بيولوجية تقود إلى رعب وضرر اجتماعي وأصبحت الحلقة الشاغر لأخصائيي الصحة العامة في حلقات الإرهاب الحيوي. تتضمن هذه المتعضيات الجمرة الخبيثة.

## الجدول 110-1. الأسلحة الحيوية الكيميائية

| الأسلحة الحيوية  |                                       |
|--|---------------------------------------|
| A/الصنف  |                                       |
| الجمرة (عصيات الجمرة)  | الدم (العوامل الرئوية)                |
| الوشيقيات (ذيفان المطثيات الوشيقية)                                      | الزرنينخ                              |
| الطاعون (اليرسينية الطاعونية)  | السيانيد                              |
| الجدري (فيروس الجدري)  | أكسيد الآزوت                          |
| التولاريميا (الفرنسيلا التولاريمية)                                      | الكولريين                             |
| الحمى الفيروسية النزفية (الايبيولا، ماريوغ، لاسا...)                     | الفوسجين                              |
| B/الصنف  |                                       |
| داء البروسيلا (البروسيلا النوعية)  | دي فوسجين                             |
| ذيفان السيلون، المطثيات الحاطمة  | بيرفلورويزوبوتلين                     |
| الرعام (البورخولديا مالاي)   | الفوسفور الأحمر                       |
| شبيه الرعام (اليورخولديا مالاي الكاذبة)                                  | ثلاثي أكسيد الكبريت، حمض كلور الكبريت |
| الحمى Q (الكوكسيلا البورنتية)  | رباعي كلور الزئبق                     |
| سم الخروج، حبات الخروج   | العوامل العصبية                       |
| الذيفان المعوي B، المنقوديات المذهبة                                     | سارين                                 |
| حمى التيفوس (الركتسيا البروفكسية)  | سدمان                                 |
| التهاب الدماغ الفيروسي (الخلية الغزديلية الخلية الشرقية، الخلية الغربية) | تابون                                 |
| سلامة المياه (ضمان الهضمة، الميوغات ال 99)                               | GF                                    |
| سلامة الطعام، السالمونيلا، الايشيريشا كولاي 0.57:111                     | GE                                    |
| الشيغلا الزحارية   | VX                                    |
| C/الصنف  |                                       |
| فيروسات النيفا   | VM                                    |
| فيروسات الهانتا  | VG                                    |
| الأسلحة الكيميائية   | غاز Y                                 |
| المنظمات   |                                       |
| الخردل المقطر  |                                       |
| الخردل النتروجيني  |                                       |
| أكسيد الفوسجين   |                                       |
| ثنائي كلورائيل الزرنينخ  | أخرى                                  |
| ثنائي كلورميل الزرنينخ   | العوامل المقيئة                       |
| ثنائي كلورثيل الزرنينخ   | العوامل المسببة للاضطراب              |
|  | عوامل عدم التمكن                      |

واضح أسلحة دمار شامل، لقد كان متوقعاً بأن تحرير 100 كغ م الجمرة سوف يقود إلى موت أكثر من 3 ملايين إنسان، هذا الرقم مماثل لرقم الذي يسبب انفجار قنبلة هيدروجينية وذلك إذا تم نشرها في جوار منطقة مأهولة رتيسية، لقد توقع إيقاف مقتل 62.000 شخص في حال تم نشر 5 باوندات (2.27 كغ من مسحوق الجمرة في سانت لويس، مقارنة مع 2 أو 3 غرامات يتوقع أنه تم إرسالها في عام 201. على أي حال هذه المتعضيات تم تسميتها كأسلحة للدمار الشامل، فقط 22 حالة مشبوهة أو مؤكدة ثم اكتشافها، لكن الأدلة كانت قد شلت بكاملها في تلك الحادثة، لقد تم التأكيد على أن الغاية من أحداث المرض بالمتعضيات غير المرئية هو إلى حد بعيد إرهاب المجتمع وأشعار الناس بالخوف والفضب والتفكير الخيالي في موضوع الأحياء الدقيقة، والخوف من العدوى، والخوف من الأجانب، الذكر، والعزلة الاجتماعية، واليأس، واحباط المعنويات، وكلها نتائج لأعمال إرهابية كهذه.

الخبیثة في الكائنات البشرية والحيوانات خلال الشهرين التاليين لحدوث ذلك، وتسبب في حدوث متوقع لمئة حالة وفاة إضافة لـ 250 حالة إصابة، إن العراق هو إحدى الدول التي تعتبر مالكة لبرنامج إنتاج الأسلحة حيوية حديث، ما بين عام 1985 ونهاية عملية عاصفة الصحراء في حرب الخليج، طور العراق الجمرة الخبيثة والسموم، وذلك للاستخدام الحربي، في عام 1990 أنتجت نحو 200 مضخة محتوية النصف من السموم والربع من الجمرة، ثم شراء أجهزة تمييز للمبيدات الحشرية قادرة على إنتاج مرشات للاستخدام في الحروب البيولوجية، لا توجد هنالك أي دليل على أن هذه الأسلحة كانت قد استخدمت في الحرب العراقية الإيرانية.

إن انتشار الجمرة الخبيثة في الولايات المتحدة في نهاية عام 2001 إلى موظفي أجهزة الإعلام والموظفين المتمرسين متضمنة عاملي البريد، كان إيقافاً مدهشاً للمجتمع على مدى الرعب الكبير المرافق للحروب والأسلحة البيولوجية، هذه المتعضيات هي وبشكل

[www1.umn.edu/cidrap/](http://www1.umn.edu/cidrap/)—University of Minnesota through the Center for Infectious Disease Research and Policy (CIDRAP)  
[bioterrorism.slu.edu](http://bioterrorism.slu.edu)—Study of Bioterrorism and Emerging Infections; Saint Louis University, School of Public Health  
[www.hopkins-biodefense.org/](http://www.hopkins-biodefense.org/)—Johns Hopkins Center for Civilian Biodefense Strategies  
[www.bt.cdc.gov/](http://www.bt.cdc.gov/)—CDC's Bioterrorism Preparedness and Response Network  
[www.usmriid.army.mil/](http://www.usmriid.army.mil/)—U S Army Medical Research Institute of Infectious Diseases, Fort Detrick, Maryland  
[www.whitehouse.gov/homeland/](http://www.whitehouse.gov/homeland/)—Department of Homeland Security  
[www.geis.ha.osd.mil/](http://www.geis.ha.osd.mil/)—DOD Global Emerging Infections Surveillance and Response System  
[www.cbic.apgeo.army.mil/](http://www.cbic.apgeo.army.mil/)—Chemical and Biological Defense Information Analysis Center (CBIAIC)  
[www.state.gov/s/ct/](http://www.state.gov/s/ct/)—Interagency Working Group on Counterterrorism and the State Department's terrorism task forces  
[www.idsociety.org/BT/ToC.htm](http://www.idsociety.org/BT/ToC.htm)—Collaboration between Infectious Diseases Society of America and the CIDRAP  
[www.acponline.org/bioterror/](http://www.acponline.org/bioterror/)—American College of Physicians/American Society of Internal Medicine (ACP/ASIM)  
[www.stimson.org](http://www.stimson.org)—Henry L. Stimson Center, an independent, nonprofit, public institute on security issues  
[www.homelanddefense.org/](http://www.homelanddefense.org/)—Analytical Services, Inc. Homeland Defense (ANSER), nonprofit research center since 1958  
[www.naccho.org/PROJECT63.cfm](http://www.naccho.org/PROJECT63.cfm)—Collaboration between CDC and National Association of County and City Health Officials  
[www.nlm.nih.gov/medlineplus/biologicalandchemicalweapons.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/biologicalandchemicalweapons.html)—Latest news and information on biologic and chemical weapons  
[www.emergency.com/cnrtterr.htm](http://www.emergency.com/cnrtterr.htm)—"Counter-Terrorism Archive," sponsored by the Emergency Response and Research Institute (ERRI)  
[telemedicine.org/BioWar/biologic.htm](http://telemedicine.org/BioWar/biologic.htm)—Document to dispel mystery of bioterrorist activities by the history and origins of biologic weapons  
[www.homelanddefense.org/J3WMDHandbook.pdf](http://www.homelanddefense.org/J3WMDHandbook.pdf)—Preparation for and response to weapons of mass destruction (WMD) incidents  
[www.foodsafety.gov/~fsg/bioterr.html](http://www.foodsafety.gov/~fsg/bioterr.html)—Gateway to food safety information from USDA, the CDC, and the Canadian Food Inspection Agency  
[www.apic.org/bioterror/](http://www.apic.org/bioterror/)—Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology (APIC)  
[www.bt.cdc.gov/radiological.asp](http://www.bt.cdc.gov/radiological.asp)—Information from the Radiation Emergency Assistance Center  
[www.who.int/peh/Radiation/radoccidents.htm](http://www.who.int/peh/Radiation/radoccidents.htm)—WHO coordinated response to major nuclear and radiation emergencies  
[www.who.int/pcs/](http://www.who.int/pcs/)—The International Programme on Chemical Safety (IPCS)  
[www.usps.com/news/2001/press/mailsecurity/pr01\\_ishandbk\\_print.htm](http://www.usps.com/news/2001/press/mailsecurity/pr01_ishandbk_print.htm)—Comprehensive and effective mail room security program  
[www.nbc-med.org/SiteContent/HomePage/WhatsNew/MedAspects/contents.html](http://www.nbc-med.org/SiteContent/HomePage/WhatsNew/MedAspects/contents.html)—Surgeon General with experts; 700 pages of clinical information on biologic and chemical warfare

## العوامل الحيوية

### الجمرة:

الجلدي. الأعراض تشمل حمى. تورعك، الألم العضلي، ضغط تحت القطن عدم ارتياح. مع تطور حمة عالية، ضيق نفس، زرقة ومن ثم صدمة ثم الموت. التهاب السحايا النزفي وانصباب الجنب هي أيضاً شائعة في هذه المرحلة. إن الآلية المرضية للجمرة تتضمن استنشاق أو ابتلاع الأبواغ من خلال البالعات الكبيرة ثم يلي ذلك تبوغ إلى متعضيات تنزرع في العقد اللمفاوية في مكان الإصابة البدني. الالتهابات هي ذيفانات قاتلة وعوامل تسبب الوذمة وتؤدي إلى الموت هذا الالتهاب هو سبب المعطيات المرضية وهو سبب الوفيات العالي على الرغم من المعالجة الفعالية. إن العلاج الأساسي للجمرة هو البنسلين ولكن بسبب إنتاج المتعضيات لا بيتا لاكتاماز فإن كل من الدوكسي سيكلين والكينولون (فلوكساسين) هي الآن من معالجات الخط الأول. بسبب الميل للمقاومة، فإن الـ CDC أوصت باستخدام اثنين أو ثلاث من المضادات الفعالة في علاج حالات الجمرة الاستنشاقية الحديثة. كلما كانت المعالجة أبكر، فإنه ستكون الحساسية للمضادات أكبر. لأن المعطيات المتأخرة تعود لإنتاج الالتهاب أكثر من الحساسية لوجود المتعضية. لكل من السيبروفلوكساسيتين والدوكسي سيكلين

عصيات الجمرة، سميت كذلك لمظهرها في عينة مأخوذة من خزعة جلدية من الخشكرية السوداء (في اليونانية من الفحم). الأهملة العضوية تتكون على شكل أبواغ في التراب والذي يقوم بدور مخزن للعامل يجمع الإنسان بعد التأمل مع التربة أو الحيوانات (مخلفاتها) والتي تكون حاملة للمعضية الممرضة. الشكل الجلدي هو الشائع، ويشكل 95٪ من الحالات، بعد فترة حضانة تتراوح بين 1-7 أيام، تظهر عقيدة صغيرة تتطور إلى قرحة، الوذمة والاحمرار تحيط بالقرحة، والتي تتطور إلى خشكرية سوداء تجف بعد ذلك وتسقط في ظرف 1-2 أسبوع هذا الشكل، هذا الشكل ليس قاتلاً كما الأشكال الأخرى، يستجيب لمضادات الجراثيم. الجمرة المعوية المعدية نادرة جداً وتأتي بعد أكل اللحم المصاب التطور إلى إنتان دم هو حالة شائعة على ما يبدو وبمعدل وفيات عال جداً. الجمرة الاستنشاقية تلي استنشاق الأبواغ وفترة الحضانة ربما تكون أطول (<60 يوم) أكثر من الشكل

ذلك تصبح الآفات كبقع والتي تتطور إلى حويصلات ثم بثرات. تجف البثرات وتتكشف خلال 12 يوم تقريباً. مشكلة قشرة قاسية أو جلبة تسقط بعد ذلك تاركة ندبات عميقة. إن الجدري المسطح والنزلي لا تبدي المظهر النوعي ويرتفع معدل إماتتها إلى 100%. ما عدا عن الآفات الجلدية والمخاطية فإن الأعضاء الأخرى لا يعتقد بأنها تصاب. إن الإثبات الثانوي بالجراثيم هو أمر نادر، إن انسداد الدم بالفيروس هو السبب الأكثر لإحداث الوفاة بالجدري. تتضمن الاختلاطات التهاب الدماغ والقيء بسبب الالتهاب الشامل للعين والتهاب القرنية. السعال ليس عرضاً بارزاً لكنه يعد عامل مهم في انتشار الفيروس للآخرين. يتضمن التشخيص التفريقي للجدري عدد من الأمراض المترافقة مع الاندفاعات.

المرضى الأكثر اختلاطاً مع الجدري هو الحماق النطاقي (جدري الماء). على أي حال، يعطي فيروس الحماق مجموعة من الأماكن لذلك فإن الدرجات المخلفة من الحطاطات والحويصلات والبثرات يمكن رؤيتها في نفس الوقت في مناطق مختلفة من كسد. كذلك جدري الماء يميل لأن يتركز على الجذع أكثر من على الوجه والأطراف، كما هي الحال في الجدري. ينتشر الجدري بالفطريات التنفسية أو بواسطة الملابس والأغطية الملوثة.

هو لا ينشر في فترة الحضانة، إلا في فترة الحمى وخلال الأسبوع الأول من الطفح. ربما ينشر السعال الفيروسي في منطقة انتشار واسعة. في مثال مذكور في الأدب الطبي قام مريض مقبول في الطابق الأول في مشفى بنقل الفيروس لمريض في الدور الثالث. تركز معالجة مرضى الجدر على منع النشر للمرضى بواسطة العزل التنفسي والحجر الصحي في حال حدوث جائحات كبيرة. لا تزال الدراسات جارية لاستخدام المضادات الفيورسية في الجدري (cidovodir) ثم تقريره لعلاج الفيروس المضخم للخلايا وأثبت فاعلية في علاج الجدري، بعض المنافع ظهرت في الحيوانات بجدري الفردة وجدري البقر، لكن لا تجارب أخرى مجرأة. الوقاية من الجدري ثم تحقيقها من خلال لقاح جدري البقر. حتى ولو أعطي خلال فترة الحضانة المبكرة، فإن اللقاح نستطيع تخفيف أو منع المرض.

اختلاطات اللقاح هي ذات معدل حدوث مرتفع، حيث يعتقد بموت شخص واحد في كل مليون بسبب الاختلاطات. بعد مرور أكثر من ثلاثين عاماً على آخر حالة مسجلة من الجدري فإن اللقاح العالمي لا يستحق المعاناة.

على أي حال فإن اللقاح للمعرضين أو الذين يعملون في المخازن أو في الرعاية الصحية والذين يعتنون بالمرضى يبدو مطلوباً في حال حدوث جائحة. في حالة حدوث جائحة فإن السلطات الفدرالية ستقرر اللقاح. إن اختلاطات اللقاح تشمل الآفات الجلدية والتي تدرج من التفقيح العابر إلى جدري البقر المعمم إلى الأكزيما اللقاحية.

أن الغلوبولين المناعي الخاص بجدري البقر يستطيع أن يغير أو يحسن الاختلاطات. إن كلاً من الحوامل أو المصابين بأكزيما أو مثبطي المناعة يجب ألا يأخذوا اللقاح.

تستخدم لمدة 60 يوم في المعالجة الوقائية قبل التعرض. السلطات الفيدرالية توجه أي المجموعات يتوجب عليها الخضوع لمثل هذه المعالجات الوقائية. إن التنفيذ (المقاومة) المتزايد للجراثيم كنتيجة للاستخدام العشوائي للصادات، كتأثير مضاد للصادات، هو عامل كافي لعدم إجراء المعالجة الوقائية في حال لم يتم التأكد من حصول الخمج الفعلي.

في منتصف عام 2002، كان اللقاح البشري الوحيد للجمرة هو الناتج جهد خفيف. وهو ليس متوفراً للمجتمع بأكمله، استعملت القوات الأمريكية اللقاح، هنالك خلاف حول سلامة وكفاءة هذه اللقاح. لقد أظهر اللقاح حماية ضد المرض الجلدي وربما الاستشاق. إن برنامج تلقيح فعال جداً يستخدم في الأماكن الزراعية.

## الجدري

إن أحد العضويات المربعة والذي أعتبر مرشحاً لأن يصبح سلاحاً حيوياً هو فيروس الجدري لأن له معدل إماتة يقدر بـ 30% (يرتفع إلى 100% في أنواع معددة من الفيروس). ويسبب انتشاره من شخص لآخر. عامل آخر ساهم في زيادة الخوف من الجدري هو تعلق الجدري بأحد أهم الإنجازات الصحية العالمية في القرن العشرين وهو: أن العضوية عزلت كمصدر للخمج في عام 1970 بعد تلقيح عالمي واسع. إن جهود الغزل كانت ناجمة لأن للجدري نمط مصلي وحيد وثابت، ولا يصاب به إلا الأنثوياء البشريون (لا تصاب الحيوانات به): عوامل أخرى تتضمن الملاحظة بأن فرط التحسس المتأخر حدث بإعطاء اللقاح، لذلك حتى الأشخاص المعرضين يمكن أن تتم حمايتهم إذا تم تلقيحهم باكراً. حقيقة أن المرض يمكن تمييزه بسهولة سريرياً جعلت الأشخاص المعرضين يمكن تمنيعهم لاحقاً، ونقص الحالات الحاملة للمرض أو تحت السريرية للجدري. وبسبب هذا النجاح في جهود استئصال الجدري فإن التشخيص لأي حالة في أيامنا هذه هو تقريباً غائب لأن الحالات لم تعد ترى في العالم منذ عام 198. أخيراً. فإن الخوف من الجدري كسلاح حيوي تم إعلانها في تقارير لنقص في لقاح الجدري. حتى شهر أيلول عام 2001 تم تخزين 10 مليون جرعة لقاح فقط في الولايات المتحدة. الاختبار المائل المعروف بـ (الشتاء الأسود) أعطى نتائج وبائية كارثية كاذبة للجدري عندما كانت استراتيجية التفقيح الأولى غير فعالة. لحسن الحظ، كمية اللقاح هي الآن أكثر من 375 مليون جرعة. وبمخزون كاف للمستقبل وذلك نتيجة للإنتاج الحديث للقاح، واكتشاف مخازن قديمة للقاح، ولأن تخفيف اللقاح بنسبة 1:5 بإمكانها إحداث التمنيع.

إن فيروس Orthopox يسبب الجدري الكبير وبشكل أقل الأشكال الأخرى، الجدري الصغير. سمي في القرن 10 بالجدري تمييزاً له عن الطفح الكبير، أو السفلس، بعد حضانة تقريباً لـ 2 أسبوع تبدأ الأعراض بحمى، غثيان، صداع، وألم ظهر. يلي ذلك ظهور طفح عابر أحمر يلي ذلك ظهور الطفح النموذجي، يبدأ على الرأس والأطراف العلوية ثم ينتشر إلى الجذع والأطراف السفلية. إن عدد الآفات على الرأس والأطراف يصبح أكثر منها على الجذع خلال فترة الطفح. بعد

## الطاعون

لهذا المرض هي اضطرابات الأعصاب القحفية، كانسداد الأعصاب القحفية، كانسداد الجفن، تشوش أو تضاعف الرؤية، صعوبة البلع أو الكلام نقص التعرق، شلل/ رخو منتشر وشلل تنفسي بالحصلة، معدل الوفيات هو 60% في الحالات غير المعالجة ينخفض إلى أقل من 5% من المعالجين. علاج التسمم الوشيق يتضمن دعم التنفس والرعاية الداعمة. مضاد الذيفان الوشيق مع منتج حيلي ثلاثي التكافؤ ضد الأنماط E,B,A. عادة متاحة فقط في الـ CDC.

إنها فعالة أكثر عندما تعطى باكراً، المعالجة بالصادات بالبسيلين تعد منتجة في حال حدوث التسمم الوشيق للجروح وفي الأطفال. ربما تطول فترة الاستشفاء بالمعالجة الداعمة، تتضمن التهوية الميكانيكية وهي ضرورية من أسابيع - أشهر. بعد حدوث التأثير فإن شفاء وعودة الفاعلية العصبية تعتمد فقط على توليد نهايات حركية جديدة في الوصل العصبي العضلي. اللقاح ضد التسمم الوشيق لا يزال قيد البحث غير متاح في الاستعمال السريري.

## الحمات الفيروسية النزفية

هناك عدد من الفيروسات التي تسبب الحمات النزفية الفيروسية. وهذه تتضمن عدة أنماط مختلفة من الفيروسات التي تنتمي إلى عائلات الفيروسات الخيطية (ايبولا، ماربورغ) والرملية (لاسا - جونين، مأكبو، سايبا، جونا ريتو) فيروسات البولي (حمى الوادي) الفيروسات الفلافينية (الحمى الصفراء) كل من هذه الفيروسات يعتمد على أثيوباء طبيعيين كالمقاراض، البعوض القراد.... هذه الفيروسات ليس لها وجود طبيعي في الولايات المتحدة لذلك وفي حال غياب وجود شخص مسافر مصاب فإن اكتشاف حالة ما يدل على حادثة من حوادث الإرهاب الحيوي. الموجودات السريرية في الحمات النزفية يتضمن أعراض من حمى، صداع، دعث، دوخة، آلام عضلية، غثيان، إقياء.

العلامات الأولية للخمج هي: الاحمرار، احتقان ملتحمه، وذمة حول الحجاج، إيجابية اختبار العصابة، انخفاض الضغط الناتج عن فقد الدم والنزف داخل البطن هو علامة واسمة للحالات النهائية من هذا الخمج. المرض المتروكي يتظاهر أيضاً بإعياء، ألم بطني أو صدري أو بطني أو عدم الراحة، نزف أغشية مخاطية، تكدم الجلد. يلي ذلك صدمة وفشل أعضاء متعددة عادة إما أن يتحسن المريض أو أن يحتضر وذلك خلال أسبوع واحد.

النزف السريرين إصابة الجملة العصبية المركزية وارتفاع أنزيمات الكبد - هي كلها عوامل تدل على سوء الإنذار. معدل الوفاة يعتمد على الفيروس ويتراوح بين 10-90%. الفيروسات المسببة للحمات النزفية يعتقد بأنها تنتشر بالتماس مع سوائل الجسم المصاب وليس بالارتداد أو القطرات. لذلك فإن ضبط الخمج النموذجي وإجراءاته ستعتمد على المرض إلى الآخرين. لذلك يجب أن يكون المريض في غرفة مستقلة. يجب أن يعاد غسل الأيدي اهتماماً وثيقاً باستخدام كمية كبيرة من

اليرسينية الطاعونية هي السبب في الطاعون والذي يحدث بمعدل 10-12 حالة سنوياً في الـ US. وبالدرجة الأولى في الولايات الغربية. استخدمت المتعضية في عام 1940 من قبل اليابان في محاولات الارهاب الحيوي لكن بواسطة البراغيث المخموجة وليس بالانتشار الهوائي. يحدث الخمج إما على شكل دُبيلي أو على شكل إنتان دموي، عادة على شكل ذات رئة وعلى خلاف الجمرة فإن هذه المتعضية يمكن أن تنتشر من شخص لآخر بالشكل الرئوي. فترة الحضانة تتراوح بين 2-8 أيام بعد النقاط الخمج، وبيقيها حدوث مفاجئ لحمى عالية وعرواءات ودعث يلي ذلك التهاب منطقي للعقد البلغمية يعرف/بالديلاك/ اعتلال العقد للمفاوية الإبطي أو الرقيبي أو الإربي هو موجود سريرية هام. بالدرجات المتأخرة من الإصابة تتطور لدى المريض بقع فرغرية ربما تكون السبب وراء التسمية/لطاعون الأسود/ وذلك في الأعمار المتوسطة. إن إنتان الدم ربما يتلو إصابة جلدية أو رئوية كمصدر أساسي للمرض.. تتلو متلازمة رد الفعل الالتهابي الجهازى. الانسمام الداخلي الشديد بمتلازمات خلل وظيفي لأعضاء عديدة تتجلى بمتلازمة ضيق نفس مجالي، خثار داخل الأوعية منتشر، صدمة ومول. الشكل الرئوي يتظاهر بشكل فجائي بصدا، دعث، حمى، آلام عضلية، سعال وتتطور ذات الرئة بسرعة بزلة واضحة، زرقة، ونفث دموي. يحدث الموت كنتيجة للفشل التنفسي أو الخمج. يجب أن يطبق العزل عن القطيرات والعزل بالتماس لمدة 48 ساعة على الأقل بعد أن يصبح زرع القشع سلبي أو بعد ضبط الإنتان الرئوي وكل ذلك بسبب قابلية النقل الثانوي للعدوى. المعالجة بالصادات بال (quinolone) و(aminoglycosides) أو Doxycycline أو (Irimethoprim+Sulfamethoxazole) هي معالجة مستخدمة في الماسين أو المرضى بالطاعون الرئوي. في حال حادثة ارهاب حيوي فإن السلطات الفيدرالية ستقوم بإجراءات للمعرضين تساهم في دعم المعالجة الوقائية.

## الذيفان الوشيق

هذه المتعضية استخدمت من قبل القوات العراقية أكثر من أي سلاح بيولوجي أو كيميائي آخر وذلك خلال حرب الخليج عام 1991. وذلك وفقاً لمراقبي التسليح الذين دخلوا البلاد بعد انتهاء الحرب. التسمم الوشيق يحدث بسبب ذيفانات تفرز من قبل المطثيات الوشيقية. والتي هي متعضية دمعية توجد في التربة تعد الذيفانات من النمط E,B,A. المسؤولة الأكبر عن الأمراض لدى الإنسان. حيث تسجل حوالي 10 حالة انسمام بها في الولايات المتحدة، هذا الذيفان هو المهلك (الميت) الأقوى المعروف للكائن البشري حيث الجرعة المميتة هي 1 نانوغ/كغ. لا توجد حالة انتقال إنسان - إنسان بواسطة التوكسين.

الأعراض السريرية للانسمام الوشيق تحدث في مظهر معتمد على الجرعة بعد حضانة 18-36 ساعة حيث يكون المريض يقظاً، دون علائم حمى واعي. وفحصه العصبي ضمن الحدود. العلامات المميزة

موجودات نقي العظم، الهضمية، الوعائية، العصبية، والجلدية كلها يمكن أن تتواجد وتعتمد على مصدر ومقدار الجرعة. تثبيط عناصر الدم يمكن أن تتجم عن خمج أو تعفن. الأذيات المعوية المعوية يمكن أن تعطي إسهال أو نزف هضمي أو شذوذات شاردية. تشيع الجهاز العصبي المركزي يمكن أن يؤدي إلى الرنح، الفثيان المركزي، أو الاختلاطات التأثيرات الأخرى كالعمى، التهاب الرئة، الحروق الجلدية تشاهد في الأذيات الإشعاعية الحادة.

الاختلاف الأساسي بين استخدام الأسلحة الكيماوية أو الإشعاعية واستخدام الأسلحة البيولوجية هو مدة الحضانة التي تحتاجها الرسالة. المرض المحدث بأسلحة بيولوجية يشاهد بعد أيام. أسباب من إطلاق السلاح وعلى العكس الأسلحة الكيماوية تعطي أعراض خلال دقائق - ساعات في الأشخاص الموجودين قرب السلاح ويتم تمييزهم بسهولة من قبل المختصين. وكذلك التشيع من جهاز نووي يظهر مباشرة. المعلومات عن تشخيص وعلاج هذه الحالات يمكن أن توجد لدى مواقع إلكترونية معينة منظمة من قبل الـ CDC، وبمتابعة الملاحق الموجودة في المواقع الإلكترونية.

مزيلات اليودي أو مواد تنظيف الأيدي الأخرى يجب تعقيم غرفة التهوية السلبية حتى عندما لا يكون الانتشار الهوائي للعامل الممرض متوقعاً. الأغذية العازلة كأغطية العين والوجه يجب أن تتابع أيضاً. جميع سوائل الجسم يجب أن يتم تعقيمها لكي لا تصبح مصدراً لنشر العدوى.

## العوامل الكيماوية والإشعاع

تستخدم الأسلحة الكيماوية من قبل الإرهابيين سواء المنفطحات كالخردل النتروجين أو مواد الأعصاب حتى المقيئات والمواد المسببة للهيجان كمثيل كلوروفورم - كلور استيوفينون (Maced). يجب أن يكون متوقعاً بأن يأتي عدد من الأشخاص بنفس الأعراض وفي نفس الوقت ومن مكان واحد. الموجودات العينية، الأعراض التنفسية العلوية كالسيلان، الوزيز، أو ضيق النفس. الأعراض الجلدية متدرجة من الحكّة إلى التخرات، والأعراض العصبية المركزية متدرجة من الصداع إلى فقد الوعي إلى الاختلاجات... كل هذه ربما تأتي مرافقة لشخص متعرض لسلاح كيماوي. المرض الناتج عن التعرض لإشعاع يأتي بشكل جزئي كمرض شعاعي حاد مدة وشدة الأعراض تعتمد على جرعة الإشعاع.

## أفاق مستقبلية

- تدعيم البنى الصحية في المناطق الحلية أو الولايات.
- تأهيل المتخصصين في مجال الحماية من الأمراض الإنتانية والتي لا تحدث غالباً ولكن يمكن أن تستخدم كسلاح بيولوجي.

- تطوير أجهزة التحري السريع للأسلحة الحيوية والإشعاعية والكيماوية.
- تطوير لقاحات جديدة واتخاذ تدابير تلقيفية لمواجهة صانعي الإرهاب الحيوي.
- اتخاذ تدابير فيدرالية أو محلية أو على مستوى الولايات لتبسيط وتدبير الحوادث الإرهابية الحيوية.

# الأمراض العصبية



- 111 - التقييم العصبي للمريض.
- 112 - اضطرابات الوعي.
- 113 - اضطرابات النوم.
- 114 - المتلازمات القشرية.
- 115 - الخرف واضطرابات الذاكرة.
- 116 - اضطراب المزاج والسلوك.
- 117 - اضطراب التنظيم الحروري.
- 118 - الصداع وآلام العنق - والآفات الألية الأخرى.
- 119 - اضطرابات الرؤية والسمع.
- 120 - الدوخة.
- 121 - اضطرابات الجهاز الحركي.
- 122 - الاضطرابات التطورية والاضطرابات الجلدية العصبية.
- 123 - الأمراض الوعائية الدماغية.
- 124 - رضوض الرأس والعمود الفقري.
- 125 - الصرع.
- 126 - أورام الجملة العصبية المركزية.
- 127 - الأمراض الخمجية للجملة العصبية المركزية.
- 128 - الاضطرابات الالتهابية والمزيلة للنخاعين.
- 129 - الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات النورون المحرك والصفائر والأعصاب المحيطية.
- 130 - أمراض العضلات.
- 131 - أمراض الوصل العصبي العضلي.



## التقييم العصبي للمريض

عصبية واسعة بينما أذية صغيرة في مكان آخر قد تكون لا عرضية. الجدول (111 - 1) يبين الأعراض العصبية الشائعة مع إمكانية تحديدها لتوضع الآفة. الجدولان (111 - 2) و (111 - 3) يبين الأعراض التي تترافق بشكل شائع مع آفات في مناطق محددة من الجهاز العصبي. تنتج بعض الأعراض عن أذيات في أي سوية من مستويات الجهاز العصبي المتعددة على سبيل المثال تضاعف الرؤية قد ينتج عن أذية موضوعة في جذع الدماغ أو الأعصاب المحيطية (الأزواج القحفية III, IV, VI) أو الوصل العصبي العضلي أو عضلات العين الخارجية أو تكون الآفة غير بؤرية مثل زيادة الضغط داخل القحف. الأعراض المرافقة قد تفيد الفاحص في استبعاد بعض الفرضيات التي كانت شديدة الاحتمال في البداية.

يبين الجدول (111 - 4) الأنماط الأكثر أهمية للإمراضات العصبية مع أمثلة عن أمراض كل فئة تشير بعض أماكن الإمراضات العصبية إلى تشخيص نوعي أو عدد محدد من التشخيص على سبيل المثال أمراض الوصل العصبي العضلي تنتج غالباً عن أمراض المناعة الذاتية كالوهن العضلي الوخيم (شائع) أو متلازمة عن الوهن العضلي (Eaton Lambert) (غير شائعة) الاستثناءات نادرة مثل الوهن الولادي أو الناتج عن الإصابة بالذيفان الوشيقي. في حين بعض مناطق الجملة العصبية (مثل نصف الكرة المخية) قد تصاب عملياً بأي آفة من الأمراض المذكورة في الجدول (111 - 4).

إن تنامي وترتيب الأعراض مهم جداً فالأمراض التكتسية غالباً تتطور ببطء بينما الآفات الوعائية (النشبة، النزف تحت العنكبوت الناتج عن أم دم) تتطور بسرعة. أعراض معينة مثل تضاعف الرؤية تتظاهر فجأة حتى لو كانت الآفة المسببة قد تطورت تدريجياً على مدى أيام أو أسابيع.

### الفصل العصبي

رغم أنه من الضروري الإلمام بالعناصر الأساسية للفحص العصبي العام الجدول (111 - 5) فإن الفحص يوجه لإثبات أو نفي الفرضيات السريرية التي وضعت من خلال أخذ القصة المرضية يجب تفسير العلامات غير المتوقعة (غالباً بالرجوع إلى القصة المرضية لمزيد من التوضيح) يجرى الفحص كما لو أن واحداً فقط من الأذيات الممكنة قد حدثت إما السبيل المشترك الأخير إلى التركيب مصاب أو المدخل إلى ذلك السبيل مصاب الجدول (111 - 1). في حالة الجهاز الحركية

الوصول إلى تشخيص عصبي دقيق على الطبيب أن يضع الفرضيات بحسبها بناءً على توضع وآلية الأذية في الجملة العصبية المركزية. يوصى أو تتخل هذه الفرضيات عند الانتقال من مرحلة الاستجواب إلى مرحلة الفحص السريري ثم إلى مرحلة الفحوص المخبرية المجبرة للمريض يجب التركيز أولاً على الأمراض الشائعة والخطيرة والقابلة للعلاج. التظاهرات النموذجية للأمراض الشائعة تشكل حوالي 80% من كل الحالات بينما تشكل التظاهرات غير المعتادة للأمراض الشائعة حوالي 15% من كل الحالات في حين تشكل التظاهرات النموذجية للأمراض النادرة 5% من كل الحالات وتشكل التظاهرات غير النموذجية للأمراض النادرة أقل من 1% من الحالات

### أخذ القصة السريرية العصبية

على الطبيب أن يحدد توضع ونوع وتوقيت الأعراض وتجنب الاستماع العشوائي للمريض وسؤاله عن تطور الأعراض الحادة قبل الانتقال إلى مرحلة الإجراءات التشخيصية والتقييم الاختصاصي. من المهم تحديد آخر فترة شعر فيها المريض أنه بصحة جيدة. يجب تجنب استعمال التعابير الغامضة كالدوار وتستخدم بدلاً منها تعابير محددة كخفة الرأس التي ربما تشير إلى نقص تروية قلبية أو فقد التوازن الذي قد يشير إلى سوء وظيفة المخيخ أو الحبل الخلفي. تثبت معلومات القصة السريرية من قبل أحد أفراد العائلة أو الشهود عندما تستدعي الحاجة.

تتضمن القصة السريرية السوابق الجراحية والعلاجات السابقة والحالية والقصة التحسسية والقصة العائلية واستمرار باقي الأجهزة والقصة الاجتماعية التي تتضمن ثقافة المريض وعمله والتعرض للسموم أو الإدمان والقصة الجنسية ومشاكل الحياة الحالية.

خلال الاستجواب نبحث عن دلائل على توضع الآفة، على سبيل المثال يدل الألم على آفة في الأعصاب المحيطية، بينما تدل الحبسة (فقد القدرة على الكلام) على آفة مركزية لأن الحس والوظيفة الحركية تتوضع تشريحياً متباعدة عن بعضها في القشرة المخية لكنها ما تلبث أن تتجمع كآليات في جذع الدماغ والحبل الشوكي والجذور والأعصاب المحيطية كما أن ترافق نقص الحس والحركة في طرف يشير إما إلى آفة كبيرة على مستوى القشرة المخية أو أذية صغيرة على مستوى المحور العصبي أذية صغيرة في منطقة "ازدحام كبير" High "traffic" مثل النخاع الشوكي أو جذع الدماغ ربما تسبب أذية

الجدول 111- 1. الأعراض العصبية الشائعة وأهميتها في تحديد موقع

| الإصابة                     |                         |
|-----------------------------|-------------------------|
| الأعراض                     | الأهمية في تحديد الموقع |
| ضعف موضعي. فقد الحس - الألم | عالية                   |
| فقدان البصر البؤري          |                         |
| اضطراب اللغة                |                         |
| الإهمال أو جهل المرضى       |                         |
| الدوار                      | متوسطة                  |
| الرتة                       |                         |
| عدم التلاؤم                 |                         |
| التعب                       | منخفضة                  |
| الصداع                      |                         |
| الأرق                       |                         |
| الدوخة                      |                         |
| القلق - الارتباك - النفاس   |                         |

السبيل المشترك الأخير" يتضمن خلايا القرن الأمامي التي تشكل منشأ المحاور العصبية في الأعصاب والعصب ذاته والوصل العصبي العضلي والعضلة. الأذية في أحد هذه التراكيب سينتج عنه تعطيل في وظيفة العضلة وبالعكس إذا كانت هذه التراكيب سليمة يمكن أن نتحرى وظيفة العضلة في الظروف الطبيعية. إذا فشلت كل ارتباطات السبيل المشترك الأخير" في إعطاء استجابة يمكن أن يستنتج الطبيب أن الأذية متوضعة في مكان ما من السبيل.

على سبيل المثال رجل لديه شلل في حركات الوجه وحيد الجانب ناتج عن أذية العصب القحفي VII لا يمكن أن يبتسم إرادياً أو يغلق عينه أو يقطب جبينه في جهة الإصابة.

يضعف كذلك الضحك العفوي أو الابتسام كاستجابة ذاتية لنكتة في جهة الشلل. إذا كانت الآفة مركزية قد تبقى الحركات الوجهية مع الابتسام العفوي سليمة أو حتى تشدد. هذا يشاهد غالباً لدى مريض لديه ضعف وجهي ناتج عن سكتة. السيادة المركزية للسبيل المشترك الأخير في الجهاز العصبي غالباً مثبتة للمقوية الأذية في هذه السيادة ينتج عنها اشتداد في مقوية المجموعة العضلية المتأثرة بها.

الجدول 111- 2. دلائل على تحديد مكان الأعراض في الجهاز العصبي المركزي

| الموضع   | العرض  |
|--|--|
| نصف الكرة المحية المقابل   | نصفي الكرة المخية  |
| نصف الكرة الأيسر (الجهي/ الصدغي)                                 | ضعف أحادي الجانب أو أعراض حسية   |
| نصف الكرة الأيمن (الجدري/ القفوي)                                | اضطراب الكلام  |
| نصف الكرة الأيمن (الجدري)  | عدم التوجه المكاني   |
| نصف الكرة المحية المقابل (الصدغي/ القفوي/ الجدري)                | عمه المرض (فقدان البصيرة فيما يتعلق بالخلل)                                |
| ثاني الجانب (جهي/ لمبي)  | عمى نصفي   |
| ثاني الجانب (متشتر)  | تسطح الوجدان واضطراب التثبيط الاجتماعي                                     |
| ثاني الجانب (حصان البحر/ اللحاء/ الجسم اللوزي/ الأجسام الحليمية) | اضطراب الوعي   |
|  | اضطراب الذاكرة   |
|  | المخيخ   |
| نصف الكرة المخيخية الموافق                                       | ثقل حركة طرف   |
| التراكيب المخيخية المتوسطة                                       | عدم ثباتية المشية أو الوضعية   |
|  | النوى القاعدية   |
| المادة السوداء والجسم المخطط                                     | بطء الحركات الإرادية   |
| الجسم المخطط/ المهاد/ تحت المهاد                                 | حركات لا إرادية  |
|  | جذع الدماغ   |
| الدماغ المتوسطة/ الحسر البصلة                                    | ضعف مقابل أو شكاوى حسية في الجسم مع ضعف مقابل أو أعراض حسية في الوجه       |
| الدماغ المتوسط/ الجسر  | تضاعف الرؤية   |
| الحسر البصلة   | الدوار   |
| الدماغ المتوسط/ الجسر/ البصلة (التشكلات العصبية)                 | اضطراب الوعي   |
|  | النخاع الشوكي  |
| السيل القشرية الشوكية والنخاعية المهادية                         | ضعف تشنج (موافق للجهة) وخدر (مقابل) تحت مستوى معين                         |
| الحبال الخلفية   | عدم ثباتية المشية  |
| الحبل المركزي  | ضعف ثنائي الجانب (قد يكون غير متناظر) وشكاوى حسية في انتشارات جذرية متعددة |

الجدول 111 - 3. دلائل على تحديد موقع العرض في خلايا القرن الأمامي والجهاز العصبي المحيطي

| الموضع  | العرض  |
|---|--|
|   | خلايا القرن الأمامي:   |
| القرن الأمامي للنخاع الشوكي (منتشر أو قطعي)         | ضعف وضمور بالعضلات "ارتعاش مع تقلصات حزمية لكن بدون أعراض حسية                 |
|   | الجذر الشوكي   |
| رقبي / صدري / قطني / عجز                            | ضعف مع فقد حسي محدد في توزيع جذري معروف (الألم عرص شائع قد ينتشر)              |
|   | الضفائر:   |
| عضدية/عجزية قطنية (قد تكون أيضاً اعتلال جذور متعدد) | آلم، ضعف، فقدان حسي بالطرف غير محدد بتوزيع جذري واحد أو انتشار عصب محيطي       |
|   | العصب  |
| عصب محيطي (اعتلال عصب وحيد)                         | آلم، ضعف قاص وتغيرات حسية محددة في توزيع عصب محيطي واحد                        |
| أعصاب محيطية (اعتلال أعصاب عديد)                    | آلم وضعف قاص وتغيرات حسية تصيب كلا الجانبين بشكل متناظر (غالباً تبدأ في القدم) |
| أعصاب محيطية (اعتلال العصب الوحيد المتعدد)          | آلم وضعف قاص وتغيرات حسية تصيب توزيع عصب محيطي بشكل متفرق                      |
| عصب قحفي IX/VIII/VII/V/II/I                         | فقدان حسي أحادي الجانب   |
| عصب قحفي VII (موافق للجهة)                          | ضعف وجهي أحادي الجانب بصيب كامل نصف الوجه                                      |
|   | الوصل العصبي العضلي  |
| عيني/بلعومي/هيكلي                                   | ضعف مترق بتكرار الاستخدام للعضلة بدون أعراض حسية                               |
|   | العضلة   |
| منتشر أنماط متعدد                                   | ضعف دان بدون أعراض حسية  |

(2) عسر مقوية - صمل رجفان - عرّة (النوى القاعدية والجملة خارج الهرمية)، (3) رنج وخلل قياس (المخيخ) والاستثناء هو نقص القوية الناتج عن أفات المخيخ.

## التقييم التقني

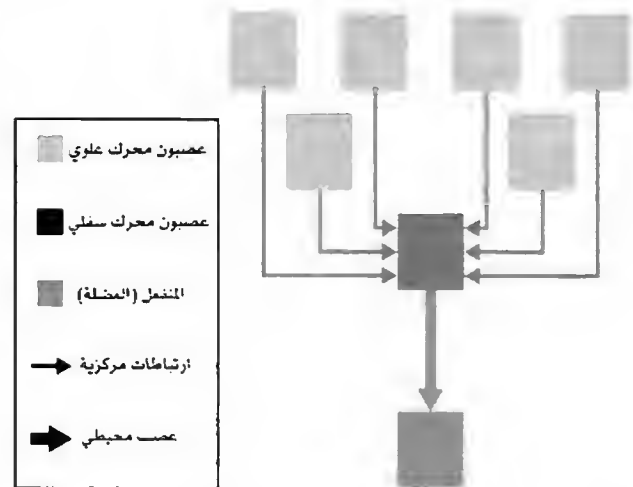
تستخدم الفحوصات المخبرية والتحريات الخاصة لإثبات الشك السريري والوصول للتشخيص النهائي. تجرى الفحوص انتقائياً بسبب الكلفة والخطورة وإزعاج المريض. الفحوص المفيدة الشائعة هي ما سنشرحه.

تجرى الفحوص التشخيصية اعتماداً على التشخيص التفريقي الموضوع مسبقاً العديد من الاختبارات التشخيصية العصبية تكشف تشخيص لا تتعلق بتطور الأعراض لدى المريض.

## البزل القطني

يستطب فحص السائل الدماغي الشوكي (س.د.ش) في حالات خاصة قليلة (غالباً عند الشك بالتهاب سحايا أو التهاب دماغ الجدول (111)-6) يجب أن ترسل عينة (س.د.ش) بشكل روتيني لفحص تعداد الخلايا والصفية ومستويات البروتين والسكر وإجراء زرع جرثومي. بالإضافة إلى ذلك يجب أن يحدد لون شفافية (س.د.ش) فالسائل الليمفي

علامات الأذية للجهاز المركزي المبسط تتضمن (1) تشنج وزيادة منعكسات (القشر الحركي - المادة البيضاء تحت القشرة السبيل الشوكي القشري في جذع الدماغ - النخاع الشوكي)



الشكل 111-1. الجهاز العصبي يمكن اختصاره اصطلاحياً إلى سلسلة من السيلات الواردة العالية والتي تتقارب في السبيل المشترك الأخير. على سبيل المثال. النورونات المحركة العلوية تتجمع في النورونات المحركة السفلية والتي تشكل محاورها العصبية السبيل المشترك الأخير إلى العضلة المتأثرة.

## الجدول 111 - 4. أنماط الأمراض العصبية

| نمط المرض           | مثال                        |
|---------------------|-----------------------------|
| وراثي               |                             |
| مائدة جسمية         | مرض هنتنغتون                |
| متحبة جسمية         | رنح فريد ريرج               |
| متحبة مرتبطة بالحسن | حثل دوشن                    |
| هرائية              | تأخر داوون                  |
| تشوي                |                             |
| داخل المنشأ         | البزيم الدبقي العصبي        |
| خارجي المنشأ        | ميلانوما انتقالي            |
| نظير ورمي           | تكمس محيطي                  |
| عائلي               |                             |
| سكتة                | خثرية، صمية، فحوية، برفية   |
| بموية               | التشوهات الشريانية الوريدية |
| التهابية            | التهاب الشرايين المتحبة     |
| إسقاطي              |                             |
| حثلومي              | التهاب السحايا الحثلومي     |
| فيروسي              | التهاب الدماغ الحثلي        |
| وائي                | داء المقوسات                |
| فطري                | التهاب السحايا بالمستخفيات  |
| ديدان               | داء الكيسات المتنبية        |
| بريوني              | داء كروتزفيلد جاكوب         |
| تكمسي               |                             |
| مركزي               | داء باركنسون                |
| مركزي ومحيطي        | التصلب الجانبي الضموري      |
| متاعى ذاتي          |                             |
| روال نخاعين مركزي   | التصلب المتعدد              |
| زوال نخاعين محيطي   | داء خيالن باريت             |
| الوصل العصبي العصلي | الوهن العضلي الوبحي         |
| سمي استقلابي        |                             |
| داخلي المنشأ        | اعتلال الدماغ اليوزيمياتي   |
| خارجي المنشأ        | اعتلال الدماغ الكحولي       |
| بني وأنماط أخرى     |                             |
| رضوض                | أذية نخاع الشوكي            |
| حركية مائية         | استسقاء الدماغ طبيعي الضغط  |
| نحسي                | الشلل الحزني البشرياني      |

الشوكي خراجة نخاعية فتق قرصي أو انتان قرصي التهاب سحايا والآثار الجانبية للمخدر الموضعي يعتبر الصداع وآلم الظهر من الاختلاطات الشائعة والسليمة نسبياً.

## الخزعات النسيجية

في بعض المراكز المتخصصة تجرى خزعات تشخيصية لعدة أنسجة مثل الدماغ والأعصاب المحيطية (انظر الفصل 129) والعضلات (انظر الفصل 130) والجلد وفي حالات نادرة قد تكون الخزعة النسيجية هي الوسيلة الوحيدة للوصول إلى التشخيص الأكيد.

## الدراسات الفيزيولوجية الكهربائية

وهي تتضمن تخطيط الدماغ الكهربائي EEG وتخطيط العضلات الكهربائي ودراسة النقل العصبي والكمونات المحرصة وهي مفيدة في الحالات التي لا نستطيع فيها فحص المريض بشكل كامل أو استجوابه. يستعمل تخطيط الدماغ الكهربائي غالباً لتحري الاختلاجات (انظر الفصل 125) حيث يشير إلى اعتلال الدماغ في الحالة التي تتباطأ فيها الفعالية الكهربائية الدماغية ويستعمل EEG في التحقق من الموت الدماغية. تخطيط العضلات الكهربائي مفيد في التشخيص التفريقي لأمراض العضلات وأمراض الوصل العصبي العضلي وأمراض الأعصاب المحيطية وأمراض خلايا القرن الأمامي (انظر الفصل 129-130) دراسة النقل العصبي (انظر الفصل 129-130) يمكن أن تظهر نقص النقل (وصفي لأمراض المحور العصبي) أو نقص السرعة (مميز لاعتلال الأعصاب المزيلة للنخاعين). إن دراسة الكمونات البصرية المحرصة تستخدم لتأكيد التشخيص في حال الشك بالتصلب المتعدد (انظر الفصل 128) يشير التباطؤ غير المتناظر للاستجابة القشرية لنمط التحريض البصري إلى حالات نزاع النخاعين في العصب البصري أو السبيل البصري المركزي.

دراسة الكمونات المحرصة السمعية في جذع الدماغ مفيد في تشخيص الأمراض التي تصيب العصب القحفي الثامن أو فروعها المركزية. الأفات على مستوى الزاوية الجسرية المخيخية أو جذع الدماغ تسبب تأخراً في النقل غير طبيعي. دراسة الكمونات المحرصة السمعية لجذع الدماغ مفيد في تشخيص الصمم عند الولدان. وتستخدم الكمونات المحرصة الحسية الجسمية في دراسة تباطؤ التوصيل الحسي المركزي الناجم عن أمراض نزاع النخاعين أو الانضغاط أو الاضطرابات الاستقلابية وتستخدم أيضاً في تقييم اضطرابات الحس التي يتوسط فيها النخاع الشوكي.

## الدراسات التصويرية

يعتبر الرنين المغناطيسي MRI والتصوير الطبقي المحوري CT تقنيات عالية الدقة في التشخيص الدقيق لأذيات الجملة العصبية المركزية. ربما تكون موجودات CT وMRI طبيعياً في معظم الأمراض العصبية. ومن جهة أخرى قد لا تملك الموجودات الشاذة على CT وMRI أي صلة بالتشخيص المحتمل لأعراض المريض والجدول (111-7) يقارن بين CT وMRI. يستخدم MRI لأغلب الأغراض مع أن CT واسع الانتشار وتحمله أسهل من قبل المريض وسهل المثال يوضح CT النزف الحاد ويفضل في الحالات الإسعافية.

أو الملون يجب أن يثقل ويفحص من أجل إصفرار اللون بمقارنته مع الماء. تجرى دراسات خاصة أخرى حسب الحاجة قبل تلوين غرام وفحوص فطرية وفيروسية وللكشف عن التدرون ومستضدات المستخفيات وغيرها وفحوص السقلس واختبارات داء لايم والفحوص الخلوية السرطانية أو الأشربة قليلة النسيلة وإن إجراء تفاعل سلسلة البوليميراز PCR في العديد من الحالات قد يحمل وعوداً في الكشف عن بعض الفيروسات الخاصة ولا بد أن نسجل الضغط الانفتاحي والضغط الانفلاقي كما أن الانتان في النسيج مكان البزل مضاد استطباً مطلق للبزل أما مضادات الاستطباب النسبية فتتضمن وجود أو احتمال وجود كتلة داخل القحف أو الحبل الشوكي أو ارتفاع الضغط داخل القحف كنتيجة للكتلة أو الاعتلال الخثري الناجم عن نقص الصفائح (عادة قابل للإصلاح) وتناول الأدوية المضادة للتخثر والاضطرابات النزفية. الاختلاطات النادرة ولكن الخطرة تتضمن فتق دماغي عبر الخيمة أو الثقبة الكبرى ورم دموي فوق. جافية الحبل

الجدول 111-5. عناصر الاستقصاء العام في الفحص العصبي

|  |   |
|--|---|
| الأطراف السفلية: عطف الورك . البسط . التقييد . التقريب . بسط الركبة وعطفها   | الفحص السريري الجهاز العام  |
| العطف الظهرى والأخمصى للقدم . الانقلاب الداخلى والخارجى للقدم . عطف وبسط أصابع القدم .   | الرأس (رض . تشوّد الشكل . نفخات)  |
| الفحص السريري:   | العنق (المقوية . نفخات . ضخامة درقية)   |
| اللمس السطحي (حزم خلفية)   | الجهاز القلبي الوعائى (سرعة القلب . النظم . النفخات . النبض المحيطى .   |
| الوخز بالأبرة (السبيل الشوكى المهادي)  | توسع الوريد الوداجى)  |
| الحرور (السبيل الشوكى المهادي)   | الحهاز التنفسي (نمط التنفس . الزرقة)  |
| حس الوضعة (حزم خلفية)  | البطن (ضخامة كبدية طحالية)  |
| الإهتزاز (حزم خلفية)   | الظهر والأطراف (شدوذات هيكلية . وذمات محيطية . رفع الساق المبسوطة)  |
| تمييز الكلام المكتوب على الجلد (الحس القشري)   | الجلد (علامات تشير إلى إصابة جلدية عصبية . علامات تشير إلى إصابة كبدية)   |
| التحريض الثنائي المتماثل (الحس القشري)   | الحالة العقلية  |
| تمييز نقطتين (الحزم الخلفية والحس القشري)  | مستوى الوعي (صاح . وسن . سبات)  |
| فحص المنعكسات  | الانتباه (ترابط الأفكار . سلسلة الساعات)  |
| المنعكسات القياسية (الدرجة من 0 . 3)   | التوجه (للزمان وللمكان)   |
| ثانية الرأس  | الذاكرة (قصيرة الأمد وطويلة الأمد)  |
| مثلثة الرؤوس   | اللغة (التسمية . التكرار . المقارنة . الانسيابية . القراءة . الكتابة)   |
| العصبية الكعبرية   | القدرات البصرية المكانية (رسم ساعة . نسخ شكل)   |
| منعكس الركبة   | المحاكمة/البصيرة/ محتوى الفكر (نفاس)  |
| منعكس الكامل   | المزاج (مكتئب . هوس . قلق)  |
| المنعكسات الإمراضية  | الأعصاب القحفية   |
| علامة دابنيسكى (إذا وجدت)  | الشمى (الشم في كل منخر)   |
| علامة ميرسون (إذا وجدت)  | البصري (تحرى الوظيفة الحدقية الواردة . فحص قعر العين . القدرة البصرية .   |
| علامة سنوت (إذا وجدت)  | ساحة بصرية . الموجودات العينية البنيوية)  |
| المنعكس الفكي (إذا كان مشدداً)   | المحرك العيني . البكرى . المبعد (حركات العين الناعمة والسريعة . הראة .  |
| (إذا وجد)  | الوظيفة الحدقية الصادرة . فتح الأجفان)  |
| (علامة موفمان) (إذا كانت مشددة)  | مثلث التوائم (منعكس الفك . حس الوجه . المنعكس القرني النوارى . العضلات  |
| التنسيق والمشي   | الماضعة)  |
| اختبار اصبع . أنف (الرعاش القصدي يشير إلى مرض محيخي)   | الوجهي (المنعكس القرني الصادر . التعابير الوجهية . إغلاق الأجفان . الطيات   |
| حركات سريعة متناوبة (حلل تناوبية الحركية يقترح مرض محيخي)  | الأذنية الشفوية . القوة والحجم)   |
| الحركات الناعمة (بطء . ونقص الشدة يشير إلى أمراض النوى القاعدية أو شدوذات قشرية شوكية .  | الدليلزي القوقى (الראة . فهم الكلام . اختبار ويدر . اختبار رينيه)   |
| اختبار أخمص القدم . مقدم الساق (الرنح يشير إلى مرض محيخي)  | البلعومي اللساني والمبهى (منعكس التقبى الوارد والصادر . مكان اللهاة)  |
| القيام على الكرسي والساعدان مطويان على الصدر (عدم القدرة يشاهد في أمراض النوى القاعدية المتقدم، والأمراض المحيحية والشوكية القشرية وأمراض العضلات)   | اللاحق الشوكى (قوى وحجم العضلة القترائية وشبه المنحرفة)   |
| المشي الطبيعي (البحث عن نقص حركة الذراعين . التشنج . المشى على قاعدة سريضة المشية الاستعراضية المشية المتهايدة . هبوط القدم . تردد بدء المشى . خلل المقوية)  | تحت اللسانى (توضع اللسان حجمه . التقلصات الحزمية اللسانية)  |
| المشي انفرادية (مشى بوضع قدم أمام الأخرى والصاقها بها) (البحث عن الرنح) (المشى والقدم بوضعية انقلاب داخلي أو خارجي) (البحث عن خلل المقوية الكامن) (القفز على كل قدم على حدا) (البحث عن خلل المقوية الكامن) | الفحص الحركي:   |
| الوقوف على القدمين والعينان مفتوحتان ثم مفلقتان (الرنح الحسى والمرضى المحيخي)  | انحراف العضلة الكابة (أفة قشرية شوكية خفية)   |
| الاستجابة بتصحيح الوضعة بعد محاولة تغييرها من قبل الفاحص (فقدان الية تصحيح الوضعة).  | مقوية وحجم العضلات (إصابة النوى القاعدية تؤدي إلى الصل . آفات المخيخ تؤدي لنقص المقوية . الآفات القشرية الشوكية تؤدي إلى التشنج |

الأمراض غير نوعية لنصفي الكرة المخية تؤدي إلى فرط توتر، تشير الضخامة العضلية إلى خلل المقوية . وتشير الضخامة الكاذبة لمرض عضلى ويشير الضمور إلى مرض بورون سفلى)

الحركات الإضافية (الارتعاش . العرة . خلل المقوية . الرقص تشير إلى النوى القاعدية . الرعاش والرمع العضلى قد يشير إلى أفة سمية استقلابية)

قوة المجموعات العضلية الكبرى (المقياس من 5 . 0)

الأطراف العلوية (الدالية . ثنائية الرأس . مثلثة الرؤوس . بسط الرفع وعطفه . سبط الاصبع وعطفه . العضلات بين الأمشاط)

الجدول 111 - 8. بعض الحالات العصبية التي تتأثر فيها الفحوص

#### الوراثية

اعتلال الأعصاب المحيطية (Charcot-Marie-Tooth IA.)  
(Kennedy)

الأمراض العصبية العضلية (الحثل العضلي التوتري - حثل دوشن -

Becker الضمور العضلي الشوكي - التصلب الجانبي الضموري

المتاخلي (MELAS MERRF)

اضطرابات الحركة (الرنح الشوكي المخيخي نمط 1, 2, 3, 6, 7.

فريدريخ خلل المثوية 1 - DY هنتفنتون)

التخلف العقلي (الصبغي الهش X)

الجدول 111 - 6. استطبائات العزل الفظني

الملحة (لا تنتظر هنا تصوير دماغ)

انسان الحملة العصبية المركزية الحاد مع غياب العلامات

العصبية البؤرية

الأقل إلحاحاً (تنتظر التصوير الدماغى)

التهابات الأوعية - نزف تحت العنكبوت - زيادة غامضة في

الضغط داخل القحف في غياب آفة كتلية مثبتة بالرنين أو

الطبقي المحوري

العلاج داخل السحايا لالتهاب السحايا الفطري أو السرطان

علاج امراض الصداع الناجمة عن ارتفاع الضغط داخل

القحف الذاتي أو النزف تحت العنكبوت

يستخدم التصوير الطبقي المحسب وحيد الفوتون لتقييم الجريان الدموي ضمن القحف وأكثر من ذلك قد يمكن تطور الروابط الشعاعية من إظهار نواقل الدوبامين في نواتي النورونات العصبية الدوبامينرجية للماء السوداء باستخدام رابط (BCIT) لتتبع فقدان الخلوي في داء باركنسون ومع تحسن تقنية زرع الخلايا العصبية في داء باركنسون فمن المحتمل تصوير عودة الوظيفة.

إن التصوير المقطعي بالبزترون مفيد جداً في تقنية التصوير الوظيفي والذي يستطيع أن يظهر اضطرابات استقلابية معينة ولقد ظلت طريقة بحثية لكنها مفيدة خاصة في تقييم الشذوذات الوضعية لاستقلاب الفلوكوز والأكسجين وإن التكلفة العالية لتقنية المعجل الذري cyclotron الضرورية لإنتاج الروابط الفعالة شعاعياً حدد من استخدامها السريري واقتصرت على مراكز خاصة. والتصوير المقطعي بإصدار البزترون له قيمة خاصة في تحديد موقع منشأ الاختلاجات البؤرية.

### الفحوص الوراثية والجزيئية

بالمقارنة مع أفات أجهزة أخرى يوجد أفات عصبية كثيرة وبالتالي فإن استمرار الاكتشافات العلمية أدى إلى ثورة في المقاربات التشخيصية للعديد من الأمراض وكلما مرت سنة تضاف فحوص جينية جديدة إلى مخزوننا العلمي. الجدول (111 - 8) يوضح عدد من الفحوص المتوفرة حالياً والمتاحة وإن استخدام الفحص الوراثي لاضطراب معين يتطلب من السريري أن يجري تقييم شامل للمريض عادة من مدخل تقييم عائلة المريض. هناك العديد من الاعتبارات الأخلاقية ترتبط باستخدام الفحوص الوراثية تتضمن التأكيد على الخصوصية والتأكيد على الدعم النفسي والاجتماعي للشخص الذي قد يعطى أخبار غير سارة والتأكيد على التوجه الملائم للفحوص خلال الحمل أو الفحوص ما قبل الأعراض وذلك عندما لا يتوفر لدينا علاج.

الجدول 111 - 7. مقارنة بين MRI و CT

#### MRI

الدقة 1.2 ملم

مادة الغادولينيوم المستعملة ملهمة نسبياً

لا يتأثر بالعظام

توفر العديد من مستويات التصوير

قدرة التصوير الوظيفي (الفيزيولوجي)

#### CT

الدقة أكثر من 5 ملم

مادة الايودين الظليلة المستعملة تتوافق مع تاق وطفح

طلبها أسرع من MRI

المواد المعدنية مثل ناظم الخطى والكليس الموضوع على أم الدم

يستبعد إجراء MRI

النزف الحاد يظهر بشكل جيد

أكثر تحملاً من قبل المرضى شديدي المرض ومرضى زهاب الأماكن

المغلقة

يقدم MRI تفاصيل أكثر ويزود بصور بمستويات أفقية وعمودية وإكليلية وتفيد المواد الظليلة المستخدمة في CT أو MRI في تشخيص الأورام والخراجات والآفات الأخرى التي تؤثر على الحاجز الدموي الدماغي كما ويستعمل MRI حالياً في التصوير الوظيفي والتنظير الطيفي وكلا التقنيتين له دور كبير في تقييم الاضطرابات الاستقلابية والصرع والتصلب المتعدد وحالات أخرى عديدة.

إن تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي يوفر طريقة غير باضعة في دراسة أوعية الرأس والعنق الكبيرة. وإن التصوير الوعائي التقليدي مع حقن مادة ظليلة داخل الأوعية يستخدم لتقييم العديد من حالات الشذوذات الوعائية داخل القحف وأمهات الدم الصغيرة والتشوهات الشريانية الوريدية والتهاب الأوعية الدموية الصغيرة.

يبين التصوير بالأموح فوق الصوتية غير الغازي للسباتي والفكري الأوعية المتضيق وقد زود بتقنية الدوبلر عبر القحف والذي يسمح بتحديد نمط الجريان الدموي في الشرايين القحفية.

## اضطرابات الوعي

الجانبية لا يكون لديه آفة كتلية تؤثر على بنى جذع الدماغ في الحفرة الخلفية و CT غير قادر على إظهار بعض الأذيات في هذه المنطقة. إن آفات الحفرة الخلفية قد تغلق جريان السائل الدماغي الشوكي من البطينات الجانبية والنتيجة حالة خطيرة من الاستسقاء الدماغي غير المتصل الاضطرابات الاستقلابية تتجم عن حالات عوزية (تيامين - غلوكوز مثلاً) أو بسبب خلل الاستقلاب (مثل نقص الصوديوم) أو بسبب وجود سموم خارجية (دواء) أو سموم داخلية (فشل عضوي جهازى) الاضطرابات الاستقلابية تسبب عجز وظيفي منتشر في الجهاز العصبي ولذلك تتظاهر . مع استثناءات نادرة . بدون علامات موضعية مثل خزل شقي أو توسع حدقة أحادي الجانب وإن تشخيص اعتلال الدماغ الاستقلابي يعني أن الفاحص لم يجد مظاهر تشريحية بؤرية في الفحص أو الدراسات التصويرية العصبية لتفسر السبات لكن هذا لا يشير إلى اكتشاف سبب استقلابي معين إن الأدوية لديها القدرة على التأثير على التشكلات الشبكية في جذع الدماغ وتسبب شلل في حركات العين الانعكاسية بالفحص وإن الاضطرابات البنيوية عديدة البؤر قد تشابه السبات الاستقلابي. الجدول (112 - 1)

في المراحل الأخيرة من الحالة الصرعية قد تبقى الفعالية الحركية ما دامت الفعالية الاختلاجية مستمرة في الدماغ وما إن تتوقف النوبة حتى تحدث حالة تسمى ما بعد النوبة والتي قد تسبب سبات غير مفسر .

### المقاربة التشخيصية

إن القصة الإراضية والفحص السريري أساسيان في التشخيص ولا يمكن استبدالهما بـ CT جدول (112 - 2) وإن قصة صداع قبل حدوث السبات يدعم تشخيص التهاب السحايا أو التهاب الدماغ أو نزف داخل الدماغ أو نزف تحت العنكبوت. وقصة سابقة للتسمم أو التشوش الذهني أو الهذيان تشير إلى آفة منتشرة مثل التهاب السحايا أو السموم الداخلية أو الخارجية المنشأ .

وإن البداية المفاجئة للسبات توجه إلى نقص تروية أو صدمة نزفية تصيب جذع الدماغ أو نزف تحت العنكبوت أو نزف ضمن الدماغ مع تمزق داخل البطينات، والأعراض الجانبية من الخزل الشقي والحسنة قبل السبات تحدث في مرضى لديهم آفة كتلية في نصف الكرة المخية أو احتشاء دماغي. لا بد للفحص السريري أن يكون حاسماً وسريعاً الإجراء وتشخيصي وهناك ثلاثة أمور يجب أخذها بعين الاعتبار (1) هل لدى المريض التهاب سحايا؟ (2) هل يوجد لديه

حالة تشبه النوم حيث تكون العيون مغلقة حتى عند تحريض المحرض بشدة. إن حالة الاستجابة الضعيفة التي تكون فيها العيون مغلقة أو حالة الاضطراب التهيجي أو الهذيان هي ليست سبات لكنها قد تمثل مراحل باكراً لنفس الآلية المرضية ويجب أن تبحث بنفس الطريقة .

يتطلب الوعي سلامة الجهاز الشبكي المفعّل في جذع الدماغ وامتداداته القشرية. تبدأ التشكلات الشبكية في وسط الجسر وتصدر عبر ظهر الدماغ المتوسط للتشابك في المهاد ثم تعصب المراكز العليا عبر الاتصالات القشرية المهادية. وإن معرفة هذا التشريح يزود بقائمة قصيرة من الأماكن التي يجب تحريها بحثاً عن سبب بنيوي للسبات. خلل وظيفة جذع الدماغ أو خلل وظيفة كلا نصفي الكرتين المخيتين يجب أن يتوافق مع هذه الأماكن التشريحية وإلا فإنه ليس السبب في عدم وعي المريض. بالإضافة إلى الآفات البنيوية فإن الآفات التي تؤثر بشكل واسع على الدماغ مثل التهاب السحايا واعتلال الدماغ الاستقلابي والاختلاجات تتمم التشخيص التفريقي لمريض في حال سبات.

### الفيزيولوجيا المرضية

إن التخريش السحائي الناجم عن إنتان أو دم في المسافة تحت العنكبوت هو سبب أساسي يجب اعتباره عند تقييم السبات لأنه يتطلب عناية فورية (خاصة في التهاب السحايا القيحي) وخاصة أنهما قد لا يشخصان بواسطة CT.

إن آفات نصف الكرة المخية الكتلية تسبب السبات إما بامتدادها عبر الخط المتوسط جانبياً لتؤثر على كل من نصفي الكرة المخية أو بالامتداد لجذع الدماغ لتضغط على التشكلات الشبكية. وهاتان الحديستان التفتق الجانبي (الحركة الجانبية للدماغ) والتفتق عبر الخيمة (الحركة العمودية لمحتويات نصف الكرة المخية) كثيراً ما تحدثان معاً. وسريراً فإن العلامات السريرية لامتداد كتلة في نصف الكرة المخية تتطور على مستوى مستوى بطريقة مقاربة ذيلية Rostrol - caudal (الشكل 112 - 1) آفات نصف الكرة المخية ذات الحجم الكافي لتسبب سبات تكشف بسهولة على CT.

الآفات الكتلية في جذع الدماغ تسبب السبات بأذيتها المباشرة للتشكلات الشبكية. وبما أن مسارات حركة العين الجانبية (مركز التحديق الجسري - الحزمة الطولانية الأنسية - نوى العصب الثالث المحركة) تعبر الجهاز الشبكي المفعّل فإصابة حركات العين الانعكاسية عنصر هام في التشخيص فالمرضى المسبوت دون إصابة حركات العين

| الاستجابة الحركية للآفة | حركات العين<br>اللاإيمانية | استجابة الحدقة للضوء |                       |
|-------------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------|
|                         |                            |                      | الدماغ البيني الباكر  |
|                         |                            |                      | الدماغ البيني المتأخر |
|                         |                            |                      | الدماغ المتوسط        |
|                         |                            |                      | مسور وأعلى المصنلة    |

الشكل 112-1. تطور العلامات العصبية في السبات من أذية كتلية تصيب نصف الكرة المخية حيث تضطرب وظيفة الدماغ بطريقة المنقار ذئب. الدماغ البيني الباكر والتأخر يشير إلى مستوى الاضطراب فوق (early) وأسفل (Late) المهاد.

يحدث لدى المريض التخريش السحائي عطف انعكاسي لركبة واحدة أو الاثنتين وهذه (علامة برودزنسكي) وهي عادة غير متناظرة وغير درامية. ولكن أي دليل على عطف الركبة خلال عطف الرقبة المنفعل يتطلب فحص السائل الدماغي الشوكي. وهناك سؤال هل يطلب CT قبل إجراء البزل القطني لدى هؤلاء المرضى؟ في غياب العلامات الجانبية (مثل الخزل الشقي) والتي تدعم وجود آفة كتلية يجرى البزل القطني مباشرة وبالرغم من الحالات النادرة للتفتق بعد البزل القطني والتي سجلت عند الأطفال المصابين بالتهاب سحايا جرثومي فإن التشخيص السريع والعلاج عند بدء السبات يبقى هو الأهم قد ينجم عن الوقت الذي يتطلبه الـ CT تأخير علاجي قاتل. كمقاربة أخرى لهؤلاء المرضى نجري زرع دم ونبدأ مباشرة العلاج بالصادات ثم نجري بزل قطني لاحق: التعداد الخلوي للـ CSF والسكر والبروتين لا تتغير، تلويح غرام والزرع غالباً يبقى إيجابياً بالرغم من الفترة القصيرة للعلاج بالصادات.

### التمييز بين الأسباب الاستقلابية والبنوية للسبات

يتم تحقيق هذا الهدف من خلال الفحص العصبي ولأن التقييم والعلاج المناسب لكل من السبات الاستقلابي والبنوي مختلفان كثيراً والآلية المرضية في كلتا الحالتين عادة سريعة التطور فإن البدء بالتقييم الطبي أو الجراحي قد يكون منقذاً لحياة المريض وتتم هذه المهمة بالتركيز على ثلاثة ملامح في الفحص العصبي هي: الاستجابة الحركية للحريص الألمي والوظيفة الحركية وحركات العين الانعكاسية.

#### الاستجابة الحركية

إن الوظيفة غير المتناظرة أو الانعكاسية للجملية الحركية تعطي الإشارة الأوضح على آفة كتلية.

الجدول 112 - 1 الاضطرابات عديدة البؤر والتي تتظاهر كسبات

#### استقلابي

التخثر المنتشر داخل الأوعية

انثان الدم

التهاب البنكرياس

التهاب الأوعية

فرطية نقص الصفيحات الحثرية

حمى شحمية

استئصال الدماغ بفرط التوتر

مقاتل ورمية مجهولة منتشرة

علامات تشير لكتلة؟ (3) هل هذه متلازمة منتشرة للتسمم داخلي أو خارجي المنشأ؟ التدبير الإسعافي يجب أن يبدأ بعد ذلك الجدول (112 - 3).

### التعرف على التهاب السحايا

بالرغم من أن علامات التخريش السحائي لا تتواجد دائماً ولها حساسية مختلفة حسب السبب (شائعة جداً في التهاب السحايا القيحي والنزف تحت العنكبوت وأقل شيوعاً في التهاب السحايا الفطري الخامل) وجود هذه العلامات في الفحص دليل أساسي في التشخيص. إن إضاعة هذه العلامات يؤدي إلى فحوص إضافية مضيفة للوقت مثل CT ويؤدي أيضاً إلى فقدان الفرصة الذهبية العلاجية. يجب أن يجرى عطف العنق المنفعل (الشكل 112 - 2) لدى كل المرضى المسبوتين ما لم يكن هناك قصة رض رأسي عندما يتم عطف الرقبة المنفعل وذلك بمحاولة تقريب الذقن على بعد عدة أصابع من الصدر



الجدول 112 - 3. التدبير الإسعافي

التأكد من نفوذية الطرق الهوائية  
دعم التهوية والدوران  
سحب عينة دم لفحص الغلوكوز والشوارد والوظيفة الكبدية والكلى  
والبروترومين PT وزعن الترومبوبلاستين الحزني PTT وتعداد دموي  
عام ومسح دوائي  
إعطاء 100 ملغ من التيامين وريدياً  
إعطاء 25 غ من محلول سكري وريدياً (عادةً 50 مل من محلول سكري  
50%) لعلاج سبات نقص السكر المحتمل\*  
علاج فرط استعمال الأفيونات بالنالوكسون (0.4 - 1.2 ملغ وريدياً)  
والمضاد النوعي للبنزوديازيبينات هو الطومازينيل (0.2 ملغ وريدياً تعاد  
مرة واحدة وتتبع بـ 0.1 ملغ وريدياً إلى جرعة كلية 1 - 3 ملغ) تغطي  
لمعكسة السبات المحدث بالبنزوديازيبينات أو المهدئات\*

\* يتعاشى مستوى الفلوكور مع مستوى الوعي بشكل سيئ في حالة نقص سكر الدم الهديان  
والسبات والتخليط ذكرت مع تراكيز غلوكوز دم تتراوح بين 2 - 60 مل/دل  
لا يستغل في السبات محلول السيب لأن الاختلاجات قد تنذر عند المرضى معرطى  
جرعت الأدوية العديدة الحاوية ببروديازيبينات مع مضادات اكتئاب ثلاثية الحلقة و كوكائين

تحريض الاستجابة الحركية يتطلب تطبيق المنبه الألمي بحيث يستجيب  
المريض جيداً له. يوضع مساعدا المريض في وضعية نصف انعطاف  
ويطبق المنبه على الرأس أو الجذع. الضغط القوي على الحافة فوق  
الحجاج أو قرص جلد الصدر أو داخل الذراع هي الطرق الأكثر  
فعالية. يمكن استخدام الضغط على سرير الأظفار أيضاً ولكنه يجعل  
مراقبة حركة الطرف العلوية أصعب.

ويظهر الشكل (112 - 1) الفحص العصبي لمريض لديه آفة كتلية  
ممتدة في نصف الكرة المخية كتل نصف الكرة المخية في مراحلها  
الباكرة (بداية الدماغ البيني أي تصيب الدماغ فوق المهاد) تولد حركات  
مناسبة لطرف علوي واحد اتجاه المنبه الألمي وحركة الذراع المقابل  
الضعيفة تدل على الخزل الشقي فيه. وهذه الحركة الثانوية لدى  
المريض المسبوت توجه العمل نحو تشخيص كتلة في نصف الكرة المخية  
وما إن تمتد الكتلة لتصيب المهاد (نهاية الدماغ البيني) تصبح  
الاستجابة للألم هي عطف الذراع الانماكاسي المترافق مع بسط  
الساقين ودورانها الداخلي (وضعية فصل القشر) ويشاهد عدم تناظر  
الاستجابة في الأطراف العلوية ومن جهة أخرى وجود أذية دماغية في  
مستوى الدماغ المتوسط يغير منعكس الوضعة في الذراعين ويستجيب  
كلا الذراعان والساقان بالانبساط (وضعية فصل الدماغ) وفي هذه  
المستوى يغيب عدم التناظر وتصبح الحدقتان بحجم متوسط وتفقده  
الاستجابة للضوء في جانب واحد بداية ثم في الجانبين. ومع الامتداد  
الأبعد للإصابة تجاه الجسر تصبح العلامة الأكثر تواجداً هي غياب  
الاستجابة للمنبه الألمي على الرغم من إمكانية حدوث حركات نخاعية  
بعطف الساقين. الوضعيات التقليدية مبنية في الشكل (112 - 1)  
وعدم تناظرها الواضح يدعم بشدة وجود آفة كتلية. وبالرغم من ذلك  
فإن المريض في المراحل الباكرة للسبات غالباً لا يأخذ الوضعيات  
الكلاسيكية لفصل القشر أو فصل الدماغ المبينة في الشكل (112 - 1)  
ولكن الاستجابة الحركية تكون غالباً حركات جزئية غير طبيعية وغير

الجدول 112 - 2. أسباب السبات مع CT طبيعي

الاضطرابات السحائية  
النزف تحت العنكبوت (غير شائع)  
التهاب سحايا جرثومي  
التهاب دماغ  
تنقيح تحت الحافية  
السموم الخارجية:  
الأدوية المسكنة والباربيتورات  
المواد المخدرة و  $\gamma$ -hydroxybutyrate\*  
الكحول  
المشطات  $^{**}$ phencyclidine  
"أمنيتامين وكوكائين"  
الأدوية النفسية  
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة  
فيتوتيازيبينات  
لبتيوم  
مضادات الاختلاج  
الأفيونات  
كلوبيدين  $^{++}$   
البسليينات  
السالييلات  
مضادات الكولي  
احادي أكسيد الكربون - السانيد -  
السموم الداخلية/العوز/ الاضطرابات  
نقص الأكسجة ونقص التروية  
نقص سكر الدم  
فرط كلس الدم  
حلوئي  
فرط مكر الدم  
نقص صوديوم الدم  
فرط صوديوم الدم  
فشل عضوي جهازى  
اعتلال دماغي كبدى  
اعتلال دماغي يوريميائى  
قصور تنفسي - (التخدير بغاز ثاني أكسيد الكربون)  
الاختلاجات  
حالة ما بعد صرعية مديدة  
خبل ذو موجة مؤنفة  
فرط أو نقص حرارة الجسم  
نقص تروية جنغ الدماغ  
سكتة الشريان القاعدي  
سكتة نخاعية  
اضطراب التحويل أو التمارض

\* محدد عام مشابه لحمض عام أمينوبيوتريك دواء معاد تكاينه ومساعد بناء الحمض يده  
سريع مع زوال سريع وغالباً مع رجحان رمعي وتخليط ومبات عميق (2-3 ساعة، وراحة من  
السبات حسب ملم غلاسكو = 3) مع الحفاظ على العلامات الحيوية  
\*\* سبت متنازل مع علامات كولبرجية دماغ، إلغاب، سيلان قصبي، فرط حرارة  
\* مبات بعد اختلاجات أو حالة صرعية (مثلاً حالة بعد النبوه المديدة)  
خامل مضاد لارتفاع التوتر الشرياني فعال عبر جهاز مستقبل الأفيين عادة ما تواد  
حورته عندما يستخدم لعلاج السعاب من المركبات



الشكل 112-2. تحري علامة برود زنسكي في التخريش السحائي كالذي يشاهد في التهاب السحايا أو النزف تحت العنكبوت.

العصبية من القناة نصف الدائرية إلى الجهاز الدهليزي (لذا تدعى مناورة عين اللعبة) أو بتبسيط وظيفة إحدى القنوات نصف الدائرية وذلك بحقن الماء البارد على غشاء الطبل (الاختبار الحروري). في السبات الاستقلابي قد تفقد حركات العين الانعكاسية أو تبقى سليمة وفقدان حركات العين المحرّضة بمناورة عين اللعبة مع سلامة الفعالية الحرقية هو مشخص عملياً للانسمام الدوائي. في السبات الاستقلابي من منشأ غير دوائي مثل قصور الأجهزة العضوي أو الاضطرابات الشاردية أو الحلولية تبقى حركات العين الانعكاسية سليمة.

آفات جذع الدماغ الكتلية تتجم غالباً عن نزف أو احتشاء. تصاب بشكل خاص حركات العين الانعكاسية الجانبية والتي مساراتها بين الجسر والدماغ المتوسط. والوضعيات الانعكاسية لفصل القشر أو فصل الدماغ المميّزة لجذع الدماغ شائعة هنا. الآفات المقتصرة على الدماغ المتوسط (مثل صمة منتقلة من القلب إلى قعة الشريان القاعدي) تتظاهر بضعف المنعكسات الحرقية أو غيابها مع أو بدون تحدد حركات العين الأنسية (كلاهما يضبط بالعصب القحقي الثالث). وفي الآفات المقتصرة على الجسر (مثل نزف داخل الجسر ناجم عن ارتفاع التوتر الشرياني) تكون الحدقتان متفاعلتين ولكن صغيرتين جداً (الحدقة الدبوسية أو الجسرية) والتي تعكس اضطراب بؤري للألياف الودية النازلة إن هذه الآفات نادرة وقد يشاهد الاهتزاز العيني حركات اهتزازية عفوية عمودية نظمية متناظرة أو غير متناظرة. الاختلاجات التي تحدث لدى مرضى الأذية الدماغية الحادة (مثل تلك

متناظرة من عطف وبسط الذراعين وإن مقداراً صغيراً من العطف أو البسط غير المتناظر في الذراعين استجابة للمنبه الألمي تحمل نفس المعنى الذي تحمله الحالات التي تحدث فيها الوضعيات الكاملة.

الآفات الاستقلابية لا تؤثر على الدماغ بشكل تدريجي مستوى مستوى كما تفعل الآفات الكتلية ومن النادر أن تحدث علامات حركية غير متناظرة والتي هي نوعية للكتل. الوضعيات الانعكاسية يمكن مشاهدتها ولكن ينقصها عدم التناظر الموجود في فصل القشر الناجم عن الكتل في نصف الكرة المخية ولا تترافق مع غياب تفاعل الحدقات في مرحلة فصل الدماغ.

#### تفاعل الحدقات

في السبات الاستقلابي يوجد علامة أساسية للفحص وهي بقاء التفاعل الحدقي. وهذا التفاعل الحدقي يرى في بداية السبات عندما تكون الاستجابة الحركية المناسبة للمنبه الألمي مازالت موجودة. كما يرى في المراحل المتأخرة عندما لا توجد أي استجابة حركية ويفيب التفاعل فقط عندما يكون السبات عميقاً جداً بحيث يتطلب المريض دعم التهوية والضغط الدموي.

#### حركات العين الانعكاسية

إن تواجد حركات العين الجانبية المحرّضة يعكس سلامة كل من الجسر والدماغ المتوسط. حركات العين الانعكاسية يتم الحصول عليها (الشكل 112 - 1) بتدوير الرأس المنفعل لتحريض السبالة الواردة

الجدول (112 - 5) ومثل هؤلاء المرضى يكونون مستيقظين عيونهم مفتوحة ويتأوب عندهم النوم واليقظة ولكن الطريق النازلة عبر جذع الدماغ والضرورية من أجل التكلم الإرادي وحركات الأطراف مقطوعة. حركات العين الإرادية خاصة العمودية تبقى سليمة ويفتح المرضى أعينهم ويفلقونها أو يحدث عدد مناسب من حركات الرفيف عند الإجابة على الأسئلة وتخطيط الدماغ الكهربائي عادة طبيعياً وهذا يعكس وظيفة قشرية طبيعية.

تشخيص عدم الاستجابة النفسية يتم باستبعاد الأسباب الأخرى ويظهر الفحص العصبي حركات متفاعلة ولا يظهر وضعيات انعكاسية استجابة للألم. حركات العين خلال مناورة عين اللعبة تبدي تحرك عيني إرادي بدلاً عن حركات العين الجانبية الانعكاسية الناعمة غير المثبطة المشاهدة في السبات. الاختبار الحروري بالماء البارد أما يثير المريض بسبب الانزعاج أو يحرض رآرة يتواسطها القشر بدلاً عن الانحراف القوي النوعي للسبات.

إن حركات العين الجواللة المتوافقة البطيئة الناجمة عن السبات الاستقلابي لا يمكن تقليدها لذا نستبعد عدم الاستجابة نفسية المنشأ. بالإضافة إلى أن إغلاق العين غير الكامل البطيء وغير المتناظر المشاهد بعد فتح العين المنفعل عند المريض المسبوت لا يمكن أن يكون زائفاً ولذلك هذه العلامات تنفي السبات نفسي المنشأ وبالمقابل فإن المرضى الواعين غالباً يظهرون مقوية عضلية إرادية في الأجناف خلال فتح العين المنفعل.

إن تخطيط الدماغ الكهربائي في حالة عدم الاستجابة النفسية عادة يكون ذا طبيعة استيقاظية طبيعية مع نظم تفاعلي خلفي عند فتح وإغلاق العينين عند مرضى الخبل الجامودي إعطاء لورازيبام يوقف المريض. وفي الحالة النباتية المستمرة (PVSs) يستيقظ المرضى من السبات ولكنهم لا يستعيدون الإدراك ويتظاهر الاستيقاظ بفتح العينين ودورات من النوم والاستيقاظ. إن الجهاز الشبكي المنفعل لجذع الدماغ يكون سليماً فيحدث الاستيقاظ ولكن الاتصالات إلى القشر مقطوعة فلا يحدث الإدراك. وإن المظاهر السريرية لا تختلف باختلاف السبب (الجدول 112 - 6) وإن مرضى PVS يفتحون عيونهم بالنهار واستجابة للأصوات العالية وتحدث الرفرفة العينية مع الأضواء الساطعة وتتفاعل الحركات وتحث الحركات العينية عفوية وبإجراء مناورة عين اللعبة وتبقى حركات التثاوب والمضغ والبلع وأحياناً التصويت الحلقى والدماغ سليمة. حركات العين الجواللة العفوية (بطيئة جداً وبسرعة ثابتة) تكون مميزة بشكل خاص ومزعجة لزوار المريض لأن المريض يبدو وكأنه ينظر في أرجاء الغرفة. إن منشأ حركات العين من جذع الدماغ يُثبت بأنها بالأساس توجه بالمنعكس العيني الرأسي (عين اللعبة). يمكن أن تتحرك الأطراف ولكن الاستجابة الحركية تكون مجرد بدائية ويؤدي الألم غالباً إلى وضعيات فصل القشر أو فصل الدماغ أو أجزاء من هذه الحركات.

تسمى الحالة النباتية مستمرة اصطلاحاً إذا بقيت 3 أشهر في أذيات الدماغ غير الرضية و12 شهراً في أذيات الدماغ الرضية والتقريب أن الحالة النباتية المستمرة ستبقى دائمة لا يمكن أن يحدد بشكل مطلق وإن التنبؤ بأن أياً من مرضى الحالة النباتية في المراحل الباكرة سيبقى في هذه الحالة ليصبح ضمن فئة الحالة النباتية المستمرة صعب جداً في الرضوض بشكل خاص إن أذيات الجسم الثفني

الناجمة عن التهاب دماغ أو اعتلال دماغ بفرط التوتر أو نقص أو فرط صوديوم الدم أو نقص أو فرط غلوكوز الدم) أو أذيات الدماغ المزمنة (مثل الخرف - التخلف العقلي) غالباً تؤدي إلى سبات مديد بعد النوبة ويظهر الفحص حركات متفاعلة وحركات عينية محرصة (وذلك في غياب المعالجة المفرطة بمضادات الصرع) وعادة يوجد ارتفاع في أصابع القدم أو علامات بؤرية (خزل Todd) وإن النوبات غير الاختلاجية وخاصة الخبل ذو الموجة المؤتفة قد تحدث لدى مريض بدون قصة صرع ويوضع التشخيص بواسطة تخطيط الدماغ الكهربائي (انظر الفصل 125).

## الإنذار في السبات

في حالة السبات بعد توقف القلب فإن إنذار الشفاء يمكن تحديده من خلال العلامات السريرية. إن عودة تفاعل الحركات خلال 24 ساعة والحركات الهادفة خلال أول 72 ساعة بعد توقف القلب تترافق بشكل كبير مع نتائج جيدة (الجدول 112 - 4) ومع ذلك سجلت حالات نادرة من الشفاء المتأخر.

## الحالات المشبهة بالسبات

المرضى المحبوسين (Locked in) هم المرضى الذين تصيب الآفة لديهم (غالباً نزف أو احتشاء) جذع الدماغ بشكل معترض تحت مستوى التشكلات الشبكية (لذا يكون الوعي سليماً) وفوق مستوى النويات التنفسية في البصلة (لذلك تبقى الوظيفة القلبية التنفسية سليمة)

الجدول 112 - 4. الاحتمال الشوي لعودة الوظائف بعد سبات تولف

| العلامة                           | عدد الأيام بعد تولف الغيب | القلب |
|-----------------------------------|---------------------------|-------|
| لا استجابة لعضلة                  | 0                         | 3     |
| لا فتح عيني                       | 13                        | 8     |
| حركات غير متفاعلة                 | 11                        | 6     |
| لا حركات عينية عفوية              | 11                        | 4     |
| لا استجابة حرورية                 | 5                         | 2     |
| وصعية انبساطية                    | 18                        | 11    |
| وضعية انقباضية                    | 15                        | 9     |
| لا استجابة حركية                  | 4                         | 1     |
| From Levy 19v = 1201              |                           |       |
| لا استجابة للألم بفتح العيني      | 51                        | 9     |
| عيات الاستجابة الحركية الانعكاسية | 25                        | 4     |
| حركات غير متفاعلة                 | 17                        | 7     |
| (From Edgren N = 131)             |                           |       |

## الجدول 112 - 5. متلازمة الريزش المحبوس Locked in

الملاحع السريرية

العيون مفتوحة

الحدقات متفاعلة

حركات عينية إرادية عمودية استجابة للأوامر

أخرس وأبكم

شلل رباعي

تناوب النوم واليقظة

الأسباب

الأذيات الجسدية الوعائية (شائعة)

رض على الرأس - أورام جذع الدماغ - انحلال النخاعين الحشري (مادر)

احتمال الشفاء

البداية 1 - 12 أسبوع (وعائى) \* أو

البداية 4 - 6 أشهر (غير وعائى) \*

دلائل حسن الإنذار

C<sup>+</sup> طبيعي

شفاء بآثار لحركات العين الجانبية \*

متعلق بالمعابة

## الجدول 112 - 7. معايير توقف الوظيفة الدماغية\*

| المكان التشريحي المخصوص   | العلامة المؤكدة                       |
|---|---------------------------------------|
| نصف الكرة المخية  | عدم استجابة وعدم استقبال المنبه الحسي |
| الدماغ المتوسط  | يتضمن هذا الأعم ***                   |
| الجسر   | لحدقات غير متفاعلة ***                |
| البيصلة   | غياب حركات العين الانعكاسية *         |
| توقف التنفس   |                                       |
| <p>لاختبار سنثالي ضروري لتشخيص السريزي موت الدماغ على الأقل 5 ساعات لكل الحالات و 24 ساعة على الأقل في حالة توبة الدماغ الانعكاسية اللامؤكدة</p> <p>* مرض لا ينهض ولا يس ولا يقط حبه أو يصعب طراعه معكسات شوكية فقط (معكسات ودية عميقة . ممكن عطش الأحمس . سحب الأحمس . معكسات عنقية مقوية) كلها قد يعاقد عليها</p> <p>*** أشهر ما تقيم بالنضوء الساطع بمشمار العين المشاهد عبر عدسات المكبرة عند تركيبها على القرنية الحدقات غير المتفاعلة إما بوضع متوسط (كما سنكون في الموت) أو منسمة كما هي عالميا في حال سريزي لدوامين</p> <p>* لا يوجد حركة عينية بعد حبة عشاء الفضل الذي حفر فيه 9 مل من الماء المثلج الاستجابة المعية المعية (عين التمة) غائبة دوما في حال غياب المنعكس العيني الدهليزي</p> <p>** لا يوجد حركات تنوية في حالة تنبيه 112) اعطمي 5 مل من ونفسي وانقطاع التنفس سيزرع PCD بشكل متصل 2 - 3 مل / د) فصل جهاز التنوية عن أنبوب د حل الرغامس وإدخال قبه مع 5 ل : دقيقة 12</p> |                                       |

## الجدول 112 - 8. المعايير الاستثنائية لموت الدماغ

|                             |
|-----------------------------|
| النوبات الحسرية             |
| وضعية فصل المخ أو فصل القشر |
| الأدوية المسكنة             |
| انخفاض حرارة الجسم > 32.2 م |
| حصار عضلي عصبي              |
| صدمة                        |

## الجدول 112 - 9. الفحوص المؤكدة لموت الدماغ

|   |
|---|
| تخطيط الدماغ سوي الكهربائية   |
| السبات العميق الناجم عن الأدوية المهدنة و انخفاض حرارة تحت 20 م   |
| يمكن أن يعطى تسطح في EEG، والمرضى الذين لديهم موت دماغى سريزي قد يبقى لديهم فعالية دماغية على EEG لمدة أيام بعد تشخيص موت الدماغ. |
| عدم وجود دوارن دموي في التصوير الوعائي  |
| وهو الفحص الأكثر موثوقية وتأكيذاً (وإن دور الدوبلر عبر القحف ما زال غير مؤكد)   |

## الدماغ بما فيها وظائف جذع الدماغ بالجدول (112 - 7)

إن تأكيد اللاعكوسية يتطلب أن يكون سبب السبات معروفاً وأن يكون السبب كافياً لتفسير الموجودات السريزية لموت الدماغ وكذلك غياب المعايير الاستثنائية الجدول (112 - 8) وإن الفحوص المؤكدة تستخدم أحياناً ولكنها غير مطلوبة لتأكيد التشخيص (الجدول 112 - 9).

## الجدول 112 - 6. الحالة الانبائية المستمرة أسباب السبات\*

|  |
|--|
| رض (أذية محور عصبي منتشرة)   |
| توقف القلب أو نقص تروية (نحر لويحي في القشر المخي مع/ أو تحرر مهادي) |
| احتشاء تنائي لنصفي الكرة المخية                                      |
| التهاب سحايا قيحي أو التهاب دماغ (أذية قشرية)                        |
| أحادي أكسيد الكربون  |
| السبات ينقص سكر الدم المديد  |

\* الحالة الانبائية قد لا تبدأ بالضرورة مع السبات لكن يمكن أن تتطور كمرحلة نهائية للأمراض العصبية التنكسية (مثل داء الزهايمر) لدى لياغس أو الأطفال وقد يعرف أيضا السذودات التطورية الخفية الشديدة للدماغ مثل غياب الدماغ.

والناحية الظهرية الوحشية لجذع الدماغ والتي تظهر على MRI بين الأسبوعين 6 و 8 بعد الرض ترتبط مع استمرارية الحالة النباتية لسنة في حالات نادرة قد يبدي المرضى تحسناً متأخراً ولكن لا يعودون إلى الوضع الطبيعي

إن الدراسات التصويرية للدماغ تظهر نتائج الأذية المسببة لكنها ليست مشخصة ل PVS. ويظهر التنظير الطيفي بالرنين المغناطيسي نقصان في الواسم العصبي N-acetylaspartate وإن التصوير المقطعي البرتروني أظهر نقصان استخدام الفلوكوز ونقصان الجريان الدموي الدماغى لكن مثل هذه الدراسات نادرة ما تكون مشخصة. والاستجابات المحرصة غير مفيدة هنا

يعرف موت الدماغ بالتوقف غير العكوس لوظيفة الدماغ. ولذلك موت العضوية يمكن تحديده على أساس موت الدماغ وبالرغم من أن بعض التفاصيل تحدد من قبل القانون المحلي فالتعريف القياسي يسمح بتشخيص موت الدماغ بعد تأكيد التوقف غير العكوس لكل وظائف

ينجم عن موت الدماغ توقف الانقباض القلبي غالباً خلال أيام (وسطياً 4 أيام) حتى لو استمر الدعم التنفسي وإن الشفاء بعد التأكد التام من موت الدماغ لم يحدث أبداً وينجم عن إزالة التهوية نظم نهائي معظم الحالات حصار قلب تام بدون استجابة بطينية أو نظم وصلي أو تسرع قلب بطيني قد تحدث حركات من منشأ نخاعي صاف لحظة توقف التنفس النهائي (أو خلال اختبار وقف التنفس في غياب إعطاء الأكسجين المنفعل) والتي هي عبارة عن تقوس في الظهر ودوران في العنق وصلابة الساقين وعطف بالطرفين العلويين.

## اضطرابات النوم

## البيولوجيا العصبية للنوم

العلاج غير الدوائي وبشكل أقل بعد العلاج الدوائي للاكتئاب. يحدث الأرق السلوكي المزمن لدى أشخاص لديهم شخصية مميزة محروسة للتأمل والإثارة العاطفية وزيادة الفعالية الذاتية. وتركيز المريض على عدم قدرته على النوم يدخل المريض في حلقة معيبة. إن علاج الأرق الجدول (113 - 4) يتضمن التزويد بجو مثالي للنوم واستخدام المهدئات لفترة قصيرة حسب الحاجة أما المرضى الذين يعانون من الأرق المستمر يجب التفكير لديهم بسبب معين مثل توقف التنفس أو الإثارة غير الطبيعية بما فيها الحركات الدورية في الأطراف.

## الاستشارة غير الطبيعية

ينجم عن الاستشارة غير الطبيعية الإحساس بعدم كفاية النوم. فمتلازمة الساق المتهيجة Restlessleg Syndrome وهي الحاجة الملحة لتحريك الساقين عند بداية النوم أو وجود شكوى من إحساس عميق في الطرفين السفليين عند بدء النوم وتحسن لفترة قصيرة بالمشي أو التدليك أو تحريك الأطراف. ويساعد إعطاء Sine met (كاربي دوبا وليفودوبا) (بداية 100/25 مغ قبل نصف ساعة من النوم) والعلاج المفضل حالياً هو مشابهاة الدوبامين Pramipexde (Miroplex) (0.375 إلى 0.75 مغ/يوم) أو Pergolide (Permax) 5 مغ قبل ساعتين من النوم. أحياناً قد تكون متلازمة الساق المتهيجة عرضاً لمرض عصبي أساسي ولكنها في أغلب الحالات مجهولة السبب والقصة العائلية شائعة لهذه المتلازمة.

وتتوافق حركات الأطراف الدورية عادة مع متلازمة الساق المتهيجة وتكون الحركات قصيرة وتتضمن عطف ظهري متكرر للإصبع الكبير أو عطف أخمصي للقدم خلال المراحل II, I من النوم. وقد يفسد استخدام الكلونازيبام. والحركات العضلية الرمعية التي تصيب الجسم أو نفضات الأطراف في بداية النوم موجودة لدى حوالي 80% من الأشخاص الأصحاء. وإن تطاول هذه الحركات خلال نوم اللاريم يسمى النوم الرمعي العضلي وهذا عادة لا يتطلب أي معالجة.

## توقف التنفس أثناء النوم

إن توقف التنفس الانسدادي يحدث لدى 2 - 5% من البالغين في الولايات المتحدة ويصيب بشكل أساسي الرجال متوسطي العمر أو الكهول والتظاهرة النموذجية هي مريض يدين لديه شخير عال يعاني من استنارتات متعددة أو استيقاظ خلال النوم مع لهات وقد تحدث

الوظيفة الدقيقة للنوم غير مفهومة بشكل كامل. وإن فترات الراحة مبحورة في كل الأنظمة الحيوية ويحدث النوم لدى الزواحف والطيور وتقريباً جميع الثدييات تمام وتحلم. والنوم ضروري للحياة. وإن حرمان الفئران من النوم يؤدي إلى موتها خلال شهر تقريباً. وقد تم عزل العوامل الداخلية المحدثة للنوم ولكن لم يتم التعرف عليها بشكل كامل. يخضع الاستيقاظ لعمل الجهاز الشبكي المفضل في جذع الدماغ والذي يمتد إلى المهاد والقشر. يحتوي الجسر المركز المولد لنوم حركات العين السريعة REM والذي يلعب دوراً في التخييلات العشوائية للأحلام. مراحل النوم (الجدول 113 - 1) والتي يتم التعرف عليها بتخطيط الدماغ الكهربائي والسلوك تتوافق مع اضطرابات نوعية في النوم. في نوم REM يكون EEG مشابهاً لما يشاهد في مرحلة اليقظة ويتميز بتواترات مركبة منخفضة الفولتاج وحركات عينية سريعة مفاجئة وحركات انصباب قضيبي وغياب الفعالية العضلية الكهربائية (فقدان القوة العضلية) وإن نوم REM يحتل 20 - 25% من زمن النوم. والمرضى الذين يستيقظون من مرحلة نوم REM يذكرون لقطات حلم حية. نوم اللاريمي NREM يفتقد هذه الظاهرة الخاصة ويتوافق مع بطء EEG.

## الأرق

إن الأرق هو الشعور بعدم كفاية النوم إما الكمية أو النوعية فعادة لا يتوافق مع ناس نهارى والمدة الطبيعية للنوم عند الشخص تتراوح ما بين مدة قصيرة 4 ساعات إلى مدة طويلة 11 ساعة في اليوم.

إن تشخيص وعلاج الأرق يعتمد على قصة المريض. هل المشكلة ذات بداية حديثة أم أنها مزمنة؟ هل لدى المريض تغيرات نفسية أو تغيرات طبية أو تغيرات دوائية مرافقة؟ الجدول (113 - 113.2 - 3) هل العرض هو إعاقة بدء النوم وهل هناك استيقاظات متكررة خلال النوم (استشارة) أو استيقاظ مبكر أو أن النوم طبيعي ولكنه لا يعيد النشاط؟ هل يعاني المريض من استشارة جزئية (القصة تؤخذ عادة من شريك السرير) اضطرابات التنفس أو حركات غير إرادية؟ وكل شكل من أشكال الأرق هذه له تشخيص تفريقي مختلف. أرق الحالة Situational insomnia قد يتوافق مع ظروف خارجية الشدات الحياتية. موت أحد أفراد العائلة ظروف العمل مكان نوم جديد أو شريك جديد. تغير العمل، فتور الدفق/اكتئاب داخلي المنشأ. وإن الاكتئاب يثبط مرحلة REM والمرحلة الرابعة من النوم والتي تعود بعد

الجدول 113 - 1. مراحل النوم ومميزاتها والاضطرابات المترافقة معها

| مرحلة النوم                                | تخطيط الدماغ ECG                        | حركات العين                      | تخطيط العضلية الهيكلية الكهربائية | الخيالات                             | اضطراب النوم   |
|--|---|----------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|--|
| سهاد Wakefulness                           | فعالية ألفا وبيتا (فولتا)<br>منخفض سريع | عشوائية سريعة                    | فعالة وعفوية                      | حية . خارجية                         | الأرق  |
| ما قبل النوم presleep<br>نوم اللاريمي NREM | نقصان نظم ألفا                          | ناقصة                            | ناقصة                             | خارجية                               | متلازمة الساق المتململة النوم<br>ذو البداية الرمعية<br>العضلية |
| مرحلة أولى (نعاس)                          | فعالية بيتا                             | بطيئة متدرجة                     | خفيفة دورية                       | قليلة النشاط                         | حركات الساق الدورية في<br>النوم الرمعي العضلي                  |
| مرحلة ثانية (نوم سطحي)                     | مغازل النوم معقدات K                    | بطيئة أو غائبة                   | خفيفة                             | غير حية                              | -  |
| مرحلة ثالثة ورابعة نوم<br>الموجات البطيئة  | فعالية دلتا                             | غائبة                            | خفيفة                             | -                                    | المشي أثناء النوم . الخوف من<br>النوم                          |
| نوم الريم                                  | منخفضة الشدة . غير<br>منتظمة            | مفاجئة حركات<br>العين<br>السريعة | غائبة فقدان مقوية<br>REM          | حية . شاذة                           | كوابيس . اضطراب سلوك<br>REM                                    |
| الانتقال من النوم لليقظة                   | غياب التباطؤ                            | عشوائية                          | فعالة                             | شلل نوبي أهلاس<br>أثناء<br>الاستيقاظ | -  |

الجدول 113 - 2. الأرق دوائي المنشأ

|  |
|--|
| الكافئين أو الأدوية الحاوية على الكافئين والماعة بدون وصفة<br>(في المرضى المؤهين)                              |
| الكحول (يسرع من بدء النوم ولكن يزيد الاضطرابات التنفسية المتعلقة<br>بالنوم ويحدث تقطع النوم والاستيقاظ المبكر) |
| الستيرويدات القشرية  |
| مضادات الاكتئاب  |
| الموسعات القصية  |
| محرضات الجملة العصبية المركزية   |
| المهدئات قصيرة الأمد (في حال السحب)  |

الجدول 113 - 3 . الحالات الطبية أو العصبية المترافقة مع الأرق

|   |
|---|
| الألم (خاصة الألم الهيكلي أو التهاب المفاصل)                      |
| قصر النفس وقصور القلب الاحتقاني (الزلة الانتيابية الليلية)        |
| اضطرابات فرط الحركة المعوية والإسهال الليلي                       |
| اضطرابات الأكل والجوع   |
| الاضطرابات العصبية التي تؤثر على الحركات الطبيعية خلال النوم      |
| (سكتة النصل المتعدد . داء باركنسون)                               |
| الصداع الليلي (العنقودي والصداع النومي hypnic)                    |
| التقدم بالسن (زيادة الاستيقاظ بين نوم REM* وغير REM . القيلولة    |
| النهارية تقصر النوم الليلي والنوم عند الغروب)                     |
| العيش في المرتفعات العالية (نقص الأكسجة . اضطراب التهوية . التنفس |
| الدوري . الاستيقاظ المتعددة)                                      |

\* حركات العين السريعة

## نظائر النوم

نظائر النوم هي اضطرابات حركية متعلقة بالنوم مع أو بدون مظاهر ذاتية مستقلة والتي تؤدي إلى استنارات جزيئة قصيرة لا تترافق مع نعاس نهاري وهي أكثر شيوعاً في الطفولة لكنها قد تحدث لدى البالغين. يحدث المشي أثناء النوم لدى أكثر من 10% من الأطفال لدى معظمهم قصة عائلية لهذه الحالة.

مرة أو أكثر كل ليلة وتستمر الواحدة منها أقل من 10 - 30 ثانية. وينتج عن هذا النوم المجزأ نعاس نهاري واضطراب الأداء في العمل تحرض النوبات بشرب الكحول قبل النوم كما تتعرض بالأدوية المهدئة المنومة. إن وضعية الاستلقاء للنوم هي الوضعية الأسوأ ويجب أن يؤكد التشخيص في مختبر للنوم فوجود أو غياب الجهد التنفسي يفرق بين الأسباب الانسدادية والأسباب المركزية. يتضمن العلاج الوقائي إنقاص الوزن وتجنب الكحول. واستخدام الضغط الإيجابي المستمر على الطرق الهوائية يؤدي إلى تحسن الأعراض في معظم المرضى.

## السبخ أو النوم الانتياحي Narcolepsy

وهو عبارة عن النوم الزائد خلال النهار و يترافق مع اضطرابات في نوم الريم ويلاحظ انخفاض العصبونات المعدلة للنوم والمحتوية على بيتيد هيبوكريتين Hypocretin في تحت المهاد وانخفاض تركيز هذا الببتيد في السائل الدماغي الشوكي في مرضى السبخ وقد اقترح السبب التكمسي قد يترافق السبخ مع الجمود وأهلاس الحرمان من النوم وشلل النوم وان بداية السبخ عادة تكون بين العقدين الثاني والرابع. فرط النوم السبخي يحدث أثناء الجلوس في الفعاليات التي تتطلب الجلوس الطويل وفي حال الضجر ولكن قد يحدث أثناء المحادثة أو الوجبات أو قيادة السيارة. ونوبات النوم المحدثه تكون قصيرة وتواترها قليل التغير لدى المرضى بعد الشهور الأولى من الاضطرابات يوضع التشخيص بناء على قصة النعاس النهاري الزائد وغياب اضطرابات النوم الليلية وبداية النوم بمرحلة الريم مع اضطرابات فحوص النوم الكامنة المتعددة والتي تجرى في مختبر النوم وتحدث النتائج الإيجابية الكاذبة لدى مرضى الاكتئاب والسحب الدوائي والحرمان من النوم.

يبدأ علاج السبخ بمرة إلى ثلاث مرات من النوم النهاري تستمر الواحدة منها 15 - 20 دقيقة أما العلاج الدوائي مع المنبهات (ميقل فينيدات 10 - 60 مغ أو ديكسترو أمفيتامين 5 - 50 مغ/يوم) من النادر أن تحدث راحة كاملة من النعاس النهاري. Moda Finil من مشابهات α الأدرينرجية 200 مغ كل صباح هو الخط العلاجي الأول. نوبات الجمدة تترافق في مراحلها الأخيرة مع السبخ في 70% من المرضى وقد افترض السبب بأنه انخفاض تفعيل الهيبوكريتين للعصبونات المقوية للمونوامين في جذع الدماغ.

وإن ظاهرة الجمدة هي عبارة عن فقدان مقوية عضلية انعكاسية قصيرة ومحرضة عاطفياً (جزئية أو معممة) لا تصيب العضلات التنفسية. ويعتبر الضحك من أكثر الأسباب المحدثه لها. ويمكن إضعاف هجمات الجمدة باستخدام مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل الكلوميبرامين 10 - 150 مغ/يوم.

## الجدول 113 - 4. علاج الأرق

علاج الاكتئاب

اجتناب الأدوية المنبهة

تنبيه نية يوم مثالية (حرارة مثالية، صواء، صحة معيطة، اوقات نيم منتظمة، زيادة الفعالية النهارية، فعالية بعثية هادئة مثل القراءة المهدئة)

تجنب الأدوية والكحول

علاج نواشي (يعطى لفترة وحيزة فقط لأن التحمل يتغير خلال أسابيع)

(Ambien) Zolpidem و (Halcion) Trazodone (فعالية سريعة بصفاء)

عمر حيزي قصير لمدة النوم

(Dorazepam) (Dorazepam) (Dorazepam) (Dorazepam) (Dorazepam)

على النوم

(Sonata) Zaleplon (فعالية قصيرة جداً لا ينتمي للسروبيازيبينات يستعمل

للاستيقاظ الليلي

ومن أجل النوم وقت الغروب Zolpidem و Trazodone

يحدث هذا السلوك خلال المراحل IV, III للنوم وقد يكون مجزأ مثل مجرد الجلوس في السرير ومن الصعب إيقاظ المريض خلال هذه الحادثة والمريض لا يتذكرها وتحدث هذه الحالات غالباً في الساعات الأولى للنوم وتستمر لفترة قصيرة (> 10د) لكنها قد تكون متكررة ومخاوف النوم عادة تكون مرافقة وتحدث في نوم اللاريم (NREM) وتتضمن استثارة ذاتية شديدة وتصويت عال وحركات واضحة ومن الصعب إيقاظ المريض ومن الصعب أن يتذكر الحالة. ويمكن التخفيف من النوبات باستخدام البنزوديازيبينات وتتميز الكوابيس عن مخاوف النوم بأنها تحدث خلال مرحلة الريم لذلك فالفعالية الحركية تكون محدودة والتصويت أقل حدة ومن السهل إيقاظ المريض ويتذكر المريض أحلام حية. أما الاضطراب السلوكي للنوم فهو من نظائر النوم غير الشائعة يصيب الأعمار المتوسطة أو الرجال كبار السن أو مرضى آفات الجملة العصبية المركزية التنكسية فغياب الشلل العضلي المعتاد المميز لنوم الريم (الناتج عن غياب الفعالية الكهربائية العضلية خلال هذه المرحلة يعرف بفقدان المقوية في الريم) يسمح بظهور السلوك الحركي لنوم الريم والذي يكون عادة عنيفاً ويؤدي المريض نفسه أو يؤدي شريكه في النوم يتذكر المريض مشاهد حية عند الاستيقاظ والعلاج الفعال هو الكلونازيبام.



## المتلازمات القشرية

### التشريح

الرئيسة للحبسات مدرجة في الجدول (114 - 5) ويتم المسح السريري الجيد للحبسة بجعل المريض يقرأ أو يكتب جملة. تصاب الكتابة عادة بشكل ثابت في مرضى اضطراب اللغة والاستثناء يحدث في متلازمة اللاقراءة بدون لا كتابية هذه المتلازمة تنتج عن آفة وعائية في الشريان المخي الخلفي لنصف الكرة المخية المسيطر بحيث يتم انفصال المركز اللغوي للمريض عن القشر البصري الماكس (غير المصاب) ومثل هؤلاء المرضى يستطيعون كتابة جملة ولكنهم غير قادرين على قراءة ما كتبوا ويتطلب التقييم السريري للحبسة فحص طلاقة الكلام والفهم والتكرار والتسمية والقراءة والحساب والكتابة.

واللاتسمية (الصعوبة في تذكر أسماء الأشياء) لها أهمية قليلة في تحديد مكان الآفة.

تتميز حبسة بروكا باضطراب شديد في طلاقة الكلام مع اضطراب عميق بالتعبير في كل من الكلام والكتابة قد يتأثر الفهم بشكل خفيف والاضطراب اللغوي عادة يترافق بشكل ثابت مع ضعف في الوجه والذراع المقابلين كنتيجة لقرب التمثيل القشري الحركي من منطقة بروكا الكلامية.

حبسة فيرنكيه تتميز بعدم القدرة على فهم الكلام أو اللغة المكتوبة والمرضى المصابين يتكلمون بطلاقة ولكن الكلام عديم المعنى وقد يستخدمون كلمات قريبة بمعناها من الكلمة المقصودة (حبسة دلالية Semantic Paraphasia) أو كلمات لها نفس وزن الكلمة المقصودة (حبسة حرفية) وبعض مرضى حبسة فيرنكيه لديهم عسى شقي متوافق في الجهة المقابلة.

أما الحبسة الوصلية فتتميز بعدم قدرة المريض على تكرار عبارة محكية على الرغم من أنه فهم المريض طبيعى وتتوضع الآفة المسؤولة عن ذلك في الحزمة المقوسة والتي تصل بين منطقتي بروكا وفيرنكيه. أما الحبسة الشاملة فتتجم عن الآفات الكبيرة في الفص الجبهي بحيث تصاب كل مظاهر اللغة. آفات المناطق اللغوية في نصف الكرة غير المسيطر ينجم عنها اضطراب في نبرة الكلام. على سبيل المثال المرضى الذين لديهم آفات في القسم السفلي للفص الجبهي غير المسيطر (غالباً الأيمن) المشابهة لمنطقة بروكا يتكلمون بصوت رتيب ويفقدون إيقاع الكلام الطبيعي. في حالة الرتبة تكون وظيفة اللغة سليمة (والتي يمكن تأكيدها بجعل المريض يكتب جملة) ولكن هذا المريض غير قادر على تركيب الكلام فالرتبة تتجم إما عن آفات فوق نووية أو نووية أو محيطية في الأعصاب القحفية السفلية أو عن آفات عضلية أو الوصل العصبي العضلي.

يتصل نصف الكرة المخية عن طريق حزمة كبيرة من ألياف المادة البيضاء هي الجسم الثفني. ويشكل كل نصف كرة مخية أربع مناطق مميزة تشريحياً ووظيفياً وهي الفصوص الجبهية والصدغية والجدارية والتفدية نصف الكرة المخية تكمل الواحدة منهما الأخرى في عدد من الأعمال السلوكية والحسية الحركية وبالرغم من هذا تتوضع وظائف معينة. خاصة اللغة واستخدام اليد اليمنى والإدراك المكاني بصرياً. في نصف كرة مخية واحد فالوظيفة اللغوية على سبيل المثال تتوضع في نصف الكرة المخية اليسرى في 95% من البشر على الرغم من أن 15% من البشر يستخدمون اليد اليسرى فالقليل منهم فقط بيدي سيطرة نصف كرة مخية اليمنى للغة وإن وظائف الإدراك المكاني بصرياً تخدم بواسطة نصف الكرة المخية الأيمن (غير المسيطر)

يفصل شق رولاندو القشر الحركي (التلفيف أمام المركزي) عن القشر الحسي (التلفيف خلف المركزي) وفي هذه المناطق يتوضع التمثيل القشري لأجزاء الجسم المختلفة الحركي (في الفص الجبهي) والحسي (في الفص الجداري).

### المتلازمات حسب المنطقة

إن أخذ القصة المرضية الدقيقة والفحص السريري الجيد والذي يتضمن فحص الحالة العقلية المصغر الجدول (115 - 4) مفيد جداً ليس في تحديد أماكن الآفات الدماغية فقط بل وفي تحديد المسببات أيضاً والجدول (114-1) إلى (114-4) تلخص بعض المظاهر السريرية التي تظهر عند إصابة منطقة معينة من نصفي الكرة المخية ويؤثر معدل تطور الأعراض والفترة الزمنية لتطورها على التظاهرات السريرية.

وإن التمثيل الدقيق للأعضاء في القشر الحسي والحركي قد يسمح بالتحديد الدقيق لمكان الآفة فعلى سبيل المثال العلامات الحسية والحركية المقتصرة على الأطراف السفلية قد تشير إلى آفة ما حول الشق السهمي بينما العلامات التي تصيب الوجه والطرف العلوي قد تشاهد في الآفات المتوضعة في المنطقة القشرية الجانبية.

### الحبسة

الحبسة أو عسر الكلام يشير إلى فقدان أو اضطراب وظيفة اللغة كنتيجة لأذية مراكز اللغة الخاصة في نصف الكرة المخية المسيطر. وهي مميزة عن الرتبة. والتي هي اضطراب في لفظ الكلام. والأنماط

الجدول 114 - 1. متلازمات الفص الجبهي

| الأعراض والعلامات          | مكان الآفة                        |
|----------------------------|-----------------------------------|
| ضعف تشنجي مقابل            | القشر الحركي الأولي أو قبل الحركي |
| حبسة بروكا                 | الفص الجبهي السفلي المسيطر        |
| انحراف العين القهري        | الحقول الجبهية البصرية            |
| اضطراب الوظيفة التنفيذية   | الفص أمام الجبهي الظهري الوحشي    |
| تتال ضعيف                  |                                   |
| الخرس اللاحركي/ السلس      | القشر الجبهي الأنسي               |
| البولي                     |                                   |
| عدم التثبيط/ عدم الاستقرار | القشر الجبهي الحجابي              |
| العاطفي                    |                                   |

الجدول 114 - 2. متلازمات الفص الجداري

| العلامات والأعراض               | مكان الآفة                          |
|---------------------------------|-------------------------------------|
| فقد الحس المقابل                | التلفيف خلف المركزي                 |
| إهمال أو تجاهل الحس المقابل     | التلفيف خلف المركزي (غير المسيطر)   |
| حبسة فيرنكيه/ عمه حركي          | الجداري السفلي/ القشر الصدغي العلوي |
| اللاحسابية، عمه الأصابع، التشوش | التلفيف الزاوي                      |
| يمين يسار، اللاكتابية           |                                     |
| Gerst mann's syndrome           |                                     |

الجدول 114 - 3. متلازمات الفص الصدغي

| الأعراض والعلامات                                   | مكان الآفة                          |
|---|-------------------------------------|
| اللاتسمية/ حبسة حسية                                | القسم الوحشي من الفص الصدغي المسيطر |
| عمى زعبي علوي مقابل                                 | القسم العلوي الوحشي من الفص الصدغي  |
| النسيان   | تلفيف حضان البحر                    |
| سلوك الكشف الفموي، الاستسلام                        | اللوزة (ثاني الجانب)                |
| فرط الجنسية (متلازمة Kluver)                        |                                     |
| (Bucy)  |                                     |
| التوهم البصري (ظاهرة سبق رؤيتها أو ظاهرة الاستغراب) | القسم السفلي الأنسي للفص الصدغي     |
| أهلاس سمعية   |                                     |

الجدول 114 - 4. متلازمة الفص القفوي

| الأعراض والعلامات                     | مكان الآفة                            |
|---------------------------------------|---------------------------------------|
| عمى شقي موافق مخالف لجهة الإصابة      | القشر المحطط                          |
| اللاقرائية بدون اللاكتابية            | القشر البصري الأولي (المسيطر)         |
|                                       | النهاية الخلفية المدورة للجسم الثقبني |
| عمه بصري، إنكار العمى (متلازمة Anton) | القسم الأنسي من الفص الصدغي           |
| أهلاس بصرية                           |                                       |
| اللاأدائية البصرية، غياب الرؤية       | القشر الوحشي (الروابط)                |
| الحركية المعينة                       | البصرية                               |

## العمه واللاأدائية Agnosia and Apraxia

العمه هو عدم القدرة على تمييز منبه حسي معين على الرغم من سلامة الوظيفة الحسية على سبيل المثال العمه البصري هو عدم القدرة على تمييز منبه بصري على الرغم من أن القدرة البصرية طبيعية والتأذرات المشابهة تتضمن عدم القدرة على تمييز الأصوات (عمه صوتي) والألوان (عمه لوني) والوجوه المألوفة (عمه تمييز الوجوه) وعادة الآفات المسؤولة تتوضع في المناطق القفوية الصدغية.

تشير اللاأدائية إلى عدم القدرة على إنجاز الأعمال الحركية المعروفة بالرغم من الذاكرة الكافية والوظيفة الحسية الحركية السليمة لفهم الأوامر. والآفات المسؤولة عادة تقع في المنطقة السفلية من الفص الجداري المسيطر. آفات الفص الجداري الأيمن غالباً ينتج عنها إهمال فراغي نصفي وهنا لا يأبه المريض للمنبهات في الساحة البصرية اليسرى أو في الجزء الأيسر من جسمه. وفي الشكل الخفيف من الإهمال والذي يسمى الجمود Extinction ينتبه المريض إلى التنبهات في الجانب المقابل للإصابة الدماغية (الآفة غالباً في الجانب الأيمن) لكن عندما يتعرض لتنبه ثنائي الجانب في نفس الوقت يستجيب المرضى فقط المنبه في جهة الإصابة (الأيمن). عمه المرض هو نقص وعي المريض لمرضه يرافقه غالباً إهمال مكاني نصفي.

## النساة Amnesia

تتوضع كل من الذاكرة وأليات التذكر في تلفيف حضان البحر في الفص الصدغي ويلخص الجدول (114 - 6) أشيع اضطرابات الذاكرة.

الجدول 114 - 5. الأنماط الأساسية للحبسات

| النمط   | مكان الآفة                         | الحلاقة | الفهم | الكرار | التسمية | علامات أخرى    |
|---------|------------------------------------|---------|-------|--------|---------|----------------|
| بروكا   | أسفل الفص الجبهي                   | ↓       | جيد   | ↓      | ↓       | ضعف مقابل      |
| فيرنكيه | القسم العلوي الخلفي من الفص الصدغي | جيدة    | ↓     | ↓      | ↓       | عمى بشقي موافق |
| الوصللي | التلفيف فوق الهامشي                | جيدة    | جيد   | ↓      | ↓       | لا شيء         |
| الشامل  | الفص الجبهي (واسع)                 | ↓       | ↓     | ↓      | ↓       | شلل شقي        |

الموهبة مثل الإثارة العاطفية الشديدة والنشاط الفيزيائي والاتصال الجنسي والقطس في الماء البارد. وتكرر الهجمات نادر الحدوث.

تعتبر متلازمة كورساكوف النتيجة النهائية لاعتلال الدماغ ليفيرنكيه غير المعالج أو المعالج جزئياً والناجم عن عوز الثيامين والمرضى المصابون (معظمهم من الكحوليين أو سيئي التغذية) يحدث لديهم تخليط ورنج في المشية ورأرة وخزل عيني. وقد تعرض الحالة بإعطاء الفلوكوز ما لم يتم إعطاء الثيامين قبله.

إذا لم تعالج الحالة فقد يتطور لدى المريض عدم قدرة شديد لتشكيل ذاكرة جديدة مع عواقب سيئة على المريض. في الحالات المزمنة يتحدث المرضى بحرية كمحاولة لملء فراغ الذاكرة النسيان النفسي المشأ عادة يصيب الذاكرة طويلة الأمد بالإضافة إلى الذاكرة الحديثة والمرضى أحياناً غير قادرين على تذكر أسمائهم الخاصة وهذا خلافاً لمعظم حالات النسيان العضوية والتي تتأثر فيها الذاكرة قصيرة الأمد وعدم التوجه يكون أعظمياً للزمان والمكان ولا يكون للذات أبداً.

#### الجدول 114 - 6. اضطرابات الذاكرة الشائعة

النسيان السليم مع التقدم بالعمر  
داء الزهايمر وأنواع الخرف الأخرى  
رض الرأس  
النسيان الشامل العابر  
متلازمة كورساكوف (عوز الثيامين)  
التهاب الدماغ (الحلأ البسيط)  
السكتة (الشریان المحي الخلفي)  
صرع الفص الصدغي  
الاضطرابات نسية المنشأ

ينتج عن تكس حصان البحر أو اتصالاته عدم القدرة على تشكيل ذاكرة جديدة وهو المرافق المركزي لداء الزهايمر والأذيات الارتجاجية تحدث نساوة شديدة تراجعية (عدم القدرة على تذكر الحوادث قبل الأذية) ونساوة خفيفة تقدمية (عدم القدرة على تذكر الحوادث بعد الأذية).

يصيب النسيان الشامل العابر خاصة الأشخاص فوق عمر 65 سنة وهو عبارة عن بداية مفاجئة لنسيان الوقت والمكان والذاكرة الحديثة ويستمر أقل من 12 ساعة. يكون المرضى متضايقين ويحتاجون إلى إعادة توجيه وعلى أي حال فهم قادرون على أداء الأعمال المعقدة المكتسبة سابقاً مثل القيادة ولقد تم التعرف على العديد من العوامل

# العتاهة واضطرابات الذاكرة

## متلازمات العتاهة الكبرى

عرف العتاهة بأنها فقدان المترقي للوظائف الذهنية وفقدان الذاكرة هي التظاهرة الأساسية وتؤدي بعض المتلازمات المميزة أنماطاً خاصة من اضطرابات الذاكرة كما تؤدي هذه المتلازمات إلى شذوذات معينة في الإدراك واللغة والتحليلات المكانية والتطبيقات العملية (praxis) (السلوك الحركي المكتسب) والوظائف التنفيذية (القدرة على التخطيط وترتيب الأحداث). تقسم العتاهة إلى قشرية وتحت قشرية (الجدول (115 - 1).

الجدول (115 - 2) يقدم التشخيص التفريقي للأفات العصبية التكتسية المسببة للعتاهة بينما الجدول (115 - 3) يظهر أسباب العتاهة الأخرى تعد الأمراض العصبية التكتسية السبب الأساسي الأشيع للعتاهة وتشاهد في الزهايمر (AD) والعتاهة الجبهية الصدمية وداء جسيمات ليوي المنتشر وغيرها معظم أسباب العتاهة غير قابلة للعلاج تشكل أسباب العتاهة الكامنة القابلة للعلاج أقل من 10% من الأسباب ويجب أخذ الآفات البنيوية والانتانية بعين الاعتبار والتفكير في الآفات الاستقلابية والتغذوية. كل مريض لديه عتاهة يجب أن تجرى له فحوص للشوارد والكبد والكلية والوظيفة الدرقية وبماير V.B12 لديه والدراسات المصلية للإفرنجي. الانتانات المزمنة (انظر الفصل 127) والاستسقاء الدماغى طبيعى الضغط يجب أخذها بعين الاعتبار. كما يجب إجراء مرنان للدماغ في حال ظهور العلامات البؤرية في الفحص العصبي وفي المرضى الذين تكون أعمارهم تحت 65 سنة عند بدء العتاهة. يميز الفحص العصبي النفسي نمط الخلل في الذاكرة والإدراك ويفيد في وضع التشخيص التفريقي. وإن فحص الحالة العقلية المصغر (الجدول (115 - 3) هو فحص قياسي يجب أن يجرى مع الفحص عند سرير المريض أو كأداة مسح لمرضى العيادة للتعرف على مرضى العتاهة. ويركز هذا الفحص على الذاكرة واللغة وهو أفضل في تقييم العتاهة القشرية أكثر من تحت القشرية ويجب أن يخضع مرضى العتاهة بالإضافة لفحص الحالة العقلية المصغر إلى فحوص لتقييم التحليل البصري المكاني (رسم ساعة) والتطبيقات العملية (أرني كيف تسرح شعرك)، (أرني كيف تطفن عود الثقاب) والتخطيط والترتيب (ارسم عدداً من الأحرف والأرقام عشوائياً على ورقة واجمل المريض يصل بينها بنمط حر في رقمي متسلسل (مثل 3C، 2B، 1A...

## داء الزهايمر AD

يشكل AD حوالي 70% من أسباب العتاهة عند المتقدمين بالسن ويوجد حوالي 4 مليون شخص مصاب في الولايات المتحدة وهذا الرقم سيتضاعف في عام 2020 بسبب تقدم أعمار الشعوب. AD يحمل المريض والأسرة والمجتمع عبئاً ثقيلاً وقد وجد أن المصاريف السنوية المباشرة وغير المباشرة على هذا المريض تقدر بـ 1100 مليون دولار. إن معدل حدوث AD يزداد مع العمر وتصل نسبة المرضى إلى 30% من الأشخاص فوق عمر 85 سنة.

ولداء الزهايمر العديد من الأسباب لم تتضح بشكل كامل لكن جميع الأسباب تعطي موجودات سريرية ومرضيه متشابهة. يتميز AD تشريعياً مرضياً بالفقدان المترقي للعصبونات القشرية وتشكل لويحات نشوانية وتشابكات ليفية عصبية بين العصبونات وإن المادة النشوانية AB هي المركب الأساسي في اللويحات بينما البروتين tau مفرط الفسفرة هو المركب الأساسي في التشابكات الليقية العصبية. تبدأ الآلية في حصان البحر والقشر الشمي الداخلي وينتشر ليشمل مناطق القشر الترابطي بين الفصوص الصدغي والجداري والجبهى وإن العوز النسبي للأستيل كولين (الناجم عن فقد العصبونات في النوى القاعدية) يفسر إمكانية العلاج العرضي للمريض باستخدام مثبطات الكولين أستيراز مركزة التأثير.

## الآلية المرضية

يصنف AD عادة إلى شكلين I: النمط الوراثي أو العائلي ذو البداية المبكرة والذي يعتبر نادر الحدوث وقد حددت له ثلاثة شذوذات مورثية خاصة. II: النمط الأكثر شيوعاً فرادي ويحدث نموذجياً في الأشخاص فوق عمر 65 سنة (الجدول (115 - 5).

إن نمط AD ذو الوراثة السائدة الجسمية والبداية المبكرة قد أعطى أدلة على الأمراض الجزيئية لداء AD الفرادي. وإن العتاهة المترقية والتغيرات المرضية المميزة لـ AD تشاهد تقريباً عند كل مرضى متلازمة داون (ثلث الصبغي 21) والذين تكون أعمارهم فوق 30 سنة وهذه الملاحظة اقترحت أن يكون الصبغي 21 حاملاً للمورثة المسؤولة عن AD إن المادة النشوانية  $\beta$  هي ناتج تحطم طليمة البروتين النشواني والتي تحمل مورثتها على الصبغي 21. إن العملية الشاذة لتحول طليمة البروتين النشواني إلى الأجزاء النشوانية AB42 قد يكون لها دور مهم في إمراضية AD.

الجدول 115 - 3. أسباب أخرى للخرف المترقي عند البالغين

الأمراض البنيوية أو الرضية:  
استسقاء الدماغ طبيعي الصفط  
التشنجات  
خوف الملائكة (ارتجاجات دماغية عديدة داحمة عن صربات الملائكة)  
الأمراض الوعائية:  
الخرف الوعائي  
التهاب الأوعية  
الأمراض الاستقلابية الوراثية:  
داء ويلسون  
داء Neuronal ceroid lipofucinos (داء Kufs)  
أمراض خزن الجسيمات الحالة ذات البداية المتأخرة الأخرى  
الأمراض المزيلة للنخاعين أو المخربة له  
التصلب المتعدد  
الحثل الأبيض متغير اللون  
الأمراض الانثائية:  
فيروس نقص المناعة المكتسب معطى  
الإفرونجي الثالثي  
داء كروتز فيلد، جاكوب  
اعتلال الدماغ الأبيض عديد البؤر المترقي  
داء ويل  
التهاب سحايا مزمن  
التهاب سحايا بالمتغضبات  
أسباب أخرى  
الأمراض الاستقلابية والتغذوية  
عوز الفيتامين B12  
عوز الثيامين (تأذر فيرنكه - كورساكوف)  
الكحولية  
الأمراض النفسية  
الخرف الكاذب الناجم عن الاكتئاب

\* تشير للأمراض التي تتوفر لها معالحة عرسية

+ تشير للأمراض التي تتوفر لها معالحة وقائية أو مصححة.

الجدول 115 - 1. الخصائص المميزة بين الخرف القشري وتحت القشري

الخرف القشري  
الأعراض: تغيرات كبيرة في الذاكرة خلل لغوي - خلل الإدراك - اضطراب في التطبيقات العملية  
مناطق الدماغ المصابة: القشر الصدغي (الأنسي)، القشر الجداري وقشر الفص الجبهي  
أمثلة: داء الزهايمر - داء جسيمات Lewy المنتشرة - الحرف الوعائي - الخرف الجبهي الصدغي  
الخرف تحت القشري  
الأعراض: تغيرات سلوكية، اضطراب الشعور والمزاج - البطء الحركي - اضطراب تنفيذ - وتغيرات أقل شدة في الذاكرة  
مناطق الدماغ المصابة: المسد - الجسم المخطط - الدماغ المتوسط - الامتدادات المخططة الجببية  
أمثلة: داء باركنسون - شلل فوق النوى متقدم - الاستسقاء الدماغي طبيعي الضغط - داء هنتغتون - داء كروتز فيلد - جاكوب - التهاب سحايا مزمن.

الجدول 115 - 2. التشخيص السبب للخرف المترقي عند البالغين

داء الزهايمر  
داء باركنسون  
داء جسيمات Lewy المنتشرة  
الشلل فوق النوى المترقي  
التكس العنقي القشري القاعدي  
ضمور متعدد الأجهزة  
التكس الأسود - المخطط  
التكس الزيتوني المخيخي الجسري  
متلازمة Shy - Drager  
داء هنتغتون  
خرف جبهي صدغي  
داء Pick  
خرف جبهي صدغي بدون آلية مرضية عصبية مميزة  
خرف جبهي صدغي بدون مرض عصبوني حركي  
داء S patz - Hallervorden

\* تشير للأمراض التي تتوفر لها معالحة عرسية

والمحاكمة والبصيرة. يحدث الاكتئاب باكراً في AD. ويحدث في المراحل المتقدمة غالباً نفاس شديد مع هيجوة وعدم تثبيط سلوكي ويصبح المرضى معتمدين على الآخرين في كل نشاطاتهم اليومية. إن معدل تطور AD مختلف عادة يأخذ 5 - 15 سنة ليتطور من مراحله البدئية إلى المتقدمة ويوضح الجدول (115 - 6) معايير التشخيص على الرغم من أن التشخيص الأكيد لـ AD يحتاج خزعة (نادراً ما تجرى) أو الإثبات بتشريح الجثة. فهذه المعايير التشخيصية يتم وضع التشخيص بنوعية تفوق 85% في المرضى الذين لديهم درجة متوسطة من العناية.

### العلاج

لقد تطور علاج AD كثيراً، على الرغم من أن فوائده متواضعة وإن كلاً من الأدوية المثبطة للكولين استيراز (Cognex) و (Aricept) donepezil و rivastigmine (Exelon) تمثل تطوراً هاماً وإن Tacrine قد يكون ذو سمية كبدية ويجب أن يعطى 4 مرات في اليوم ويعطى

وقد وجد أن المورثة (APOE) هي موقع محتمل لـ AD العائلي ذو الحدوث المتأخر. والمورثة عديدة الأشكال (ε, 2, 3, 4) والمرضى الذي يرث واحدة أو اثنتين من نظائر ε4 لديه خطورة عالية ليتطور عنده AD. يتفاعل ε4 - APOE انتقائياً مع Aβ ومع البروتين tau ولكن كيف يزيد (ε4 - APOE) خطورة حدوث الزهايمر ما زال غير معروف.

### المظاهر السريرية

إن داء الزهايمر يبدأ تدريجياً ويصيب عدة وظائف إدراكية الذاكرة، التوجه، اللغة، الإدراك المكاني البصري والتطبيقات العملية والمحاكمة

الجدول 115 - 6. المعايير التشخيصية لداء الزهايمر المحتمل

انخفاض وظيفي متروك والخرف المثبت بالفحص السريري وفحص الحالة العقلية والمؤكد بالتقييم العصبي النفسي  
اضطراب استراتيجي في جرثبي أو أكثر (متضمناً اضطراباً في الذاكرة)  
مستوى طبيعي من الوعي عند التشخيص  
غير مكتسب تطورياً البداية بين 40 و 90 سنة  
غياب أمراض أخرى قد تسبب الخرف

ويعطى donepezil مرة واحدة في اليوم وله تأثيرات جانبية أقل وتبين الدراسات السريرية أن المواد المثبطة لمادة الكولين استيراز أهدت أقل من 50% من المرضى. وإن الخدمة التمريضية تؤمن مراقبة الصحة والتغذية والاستجابة الدوائية، وتفيد كل من مضادات النفس ومضادات الاكتئاب وحالات القلق المرضى ذوي الاضطرابات السلوكية والتي تعتبر السبب الأكثر شيوعاً للحاجة إلى الخدمة التمريضية في المنزل. وقد تفيد مثبطات الكولين استيراز أيضاً في الاضطراب السلوكي.

### داء جسيمات ليوي Lewy المنتشر

إن جسيمات ليوي هي أجسام اندخالية مرضية وهي العلامة المميزة لداء باركنسون عندما تكون مقتصرة على جذع الدماغ (الفصل 121) مرضى داء ليوي المنتشر لديهم علامات باركنسونية سريرية (بطء الحركة الصمل. واضطراب توازن) مترافق مع عتاهة باكرة صريحة. تشريحياً مرضياً توجد جسيمات ليوي في جذع الدماغ والجهاز الحوفي وقشر الدماغ وتشيع الأهلّاس البصرية وتموج الإدراك ويكون المرضى حساسين للتأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للذهان ويشكل هذا المرضى السبب الثاني الأشيع للعتاهة بعد داء الزهايمر وعلى أي حال فإن مشاركة التظاهرات المرضية لداء جسيمات ليوي المنتشر مع اللويحات العصبية التقليدية والتشابكات الليفية العصبية لداء الزهايمر يجعل تحديد سبب العتاهة عند المريض صعب جداً.

### العتاهة الوعائية

حوالي 10 - 20% من المرضى المسنين الذين لديهم عتاهة لديهم دليل شعاعي على سكتة بؤرية على CT، MRI مترافق مع علامات بؤرية بالفحص السريري يكون تشخيص الخرف الوعائي محتملاً عندما تبدأ متلازمة العتاهة بسكتة ويتطور المرض تدريجياً (وهذا يقترح أمراض وعائية متكررة) وعادة يحدث لدى هؤلاء المرضى سلس بولي واضطراب بالمشية وتسطح الوجدان. والحديث العتاهية تحت القشرية والتي تعزى لأمراض وعائية صغيرة في المادة البيضاء حول البطينات يطلق عليها داء Binswanger لكن قد تكون مجرد مظاهر شعاعية أكثر

الجدول 115 - 4. عناصر فحص الحالة العصبية المعسر

| الجزء الإدراكي           | الأسئلة   | المجموع |
|--------------------------|---|---------|
| الانتباه/ التركيز        | لفظ كلمة (world) معكوسة أو العد مبعدة سبعة تاراليا  | 5       |
| الذاكرة                  |   |         |
| التوجه                   |   |         |
| الزمني                   | التعرف على السنة. الفصل. الشهر. اليوم. التاريخ      | 5       |
| المكاني                  | التعرف على الولاية. الدولة. المدينة. البناء. الطابق | 5       |
| التعليم                  |   |         |
| التذكر الآني             | قول ثلاث كلمات (تفاحة. طاولة. عجلة)                 | 3       |
| التذكر المتأخر           | تذكر الكلمات الثلاث السابقة                         | 3       |
| اللغة                    |   |         |
| التسمية                  | تسمية مادتين قلم ساعة                               | 2       |
| التكرار                  | أعد الألفاظ (noifs, ands, orbats)                   | 1       |
| الفهم                    | نفذ أمر من ثلاث خطوات                               | 3       |
| الكتابة                  | نص أمر مكتوب من خطوة واحدة                          | 1       |
| العملية البصرية المكانية | كتابة جملة  | 1       |
|                          | رسم مقاطع من مضاعفات                                | 1       |
|                          | المجموع الكلي = 30                                  |         |

الجدول 115 - 5.

| الوصفي/المورثة             | النسبة المئوية | النسبة من جميع الحالات         |
|----------------------------|----------------|--------------------------------|
| داء الزهايمر العائلي       | بداية مبكرة    | جسمي مسطر                      |
| Presenilin2                | 40 - 80        | 5 - 10                         |
| 14/Presenilin1             | 30 - 60        | 70                             |
| 21/Amyloid                 | 35 - 65        | 5                              |
| المورثة/ النصبغ            | بداية          | النسبة المئوية من جميع الحالات |
| داء الزهايمر الفرادي       | بداية متأخرة   | عديد المورثات ± عوامل محيطية   |
| لا يوجد مورثة واحدة محددة* | عادة < 60      | 98                             |

FAD داء الزهايمر العائلي

\* أليل E4، صميم جروني تشي على الصبغي 19 سبب زيادة الخطر مقارنة مع أليل E2 أو E3

## خمج البريون / التهاب السحايا الزمن / العتاهة المتعلقة بالأيديز

إن داء كروتزفيلد جاكوب (CJD) هو داء قابل للانتقال، تحت حاد. يسبب العتاهة، ذو بداية وصفية بين 40 - 75 سنة، ونسبة حدوث 1/مليون (انظر الفصل 127) يحدث المرض تنكس اسفنجي ودباق في مناطق واسعة ومنتشرة من القشر. بعض الأشكال السريرية لهذا المرض تتميز عن الشكل النموذجي بالسيطرة النسبية للأعراض المخيغية وفقرط الحركية خارج الهرمي والعمه البصري والعمى القشري (Heidenbain, svariant)، 90% من مرضى CJD يعانون من رمع عضلي مقارنة مع 10% في AD والمرض في جميع أشكال المرض يشتركون بالتطور القاسي للعتاهة وتخرب الشخصية خلال أسابيع لأشهر ويرى على EEG شذوذات وصفية تتضمن ببطء منتشر يتخلله نوبات من موجات حادة.

والعامل القابل للانتقال - بروتين البريون - ثابت تجاه الأساليب الروتينية للتقييم ويمكن فحص س د ش للبحث عن البروتين 14 - 3 - 3 مع أن هذا الفحص ليس حساساً 100% وليس نوعي لـ CJD (انظر الفصل 127).

عوامل خمجية محددة يمكن أن تسبب التطور تحت الحاد أو الزمن للعتاهة تحت القشرية ولقد نوقشت هذه العوامل المسببة لالتهاب سحايا مزمن في الفصل 127. يدخل HIV الجملة العصبية المركزية عن طريق وحيدات النوى والجهاز الدبقي الصغير ويسبب فقدان خلايا عصبية مرافقة وحدوث فجوات وارتشاح بالمفاويزات تتميز العتاهة المرافقة لهذا الخمج بتبلد الدهن وتبلد الحركة ويعاني المرضى من خلل تنفيذي واضطراب ذاكرة وخمول وضعف تركيز. وإن علاج الانتان الفيروسي المسبب بمثبطات Protease ومثبطات Reversetranscriptase قد يؤخر تطور العتاهة (الفصل 127)

## اضطرابات الذاكرة الأخرى

### بنى الذاكرة

تتسم وظيفة الذاكرة إلى عمليات مستتبنة (البيان الإيضاح، ذواكر الانتباه) والعمليات غير المستتبنة (غير البيانية، الضمنية، ذواكر الأفعال). وإن الذاكرة قصيرة الأمد (مثال لقائمة من مجموعة كلمات) هي نمط من الذاكرة البيانية. الأشكال الأخرى تتضمن التذكر الواعي لأحداث من خبرتنا الشخصية (الذاكرة العارضة) والمعرفة الواقعية (الذاكرة الدلالية) والتي يمكن تذكرها بوعي والتصريح بها. والقدرة على التذكر (الذاكرة المحتملة). ولذلك فإن الذواكر البيانية تتضمن "المعرفة إن .... بشكل واع، مرضى النسوة الناجمة عن آفات أنسي الفص الصدغي أو بنى الخط المتوسط من الدماغ البيتي لديهم عيوب في الذاكرة البيانية.

أما الذاكرة غير البيانية فتشمل عدة وظائف مميزة توضعها التشريحي العصبي أقل وضوحاً متعلقة بإنجاز أعمال حركية خاصة مكتسبة مسبقاً ووظائف إدراكية أو معرفية مكتسبة مسبقاً. وإن الذواكر

من كونها مرضاً حقيقياً والعلاج المناسب لموامل الخطورة للأمراض الوعائية - ضبط الضغط الشرياني ووقف التدخين وتعديل الحمية ومضادات التخثر (في حالات خاصة مثل الرجفان الأذيني) - هو أمر أساسي ومفيد -

## العتاهة الجبهية الصدمية

تبدأ هذه العتاهة باضطرابات سلوكية واضحة خلافاً لداء الزهايمر والذي يكون العرض الأساسي له هو فقدان الذاكرة. فمرضى داء Pick . الشكل النموذجي للعتاهة الجبهية الصدمية - يكونون سريع الغضب وغير مثبطين اجتماعياً. ومثل AD يتطور المرض على مدى سنوات ولا يوجد أي تدخل يبطئ الانحدار المحتمل لهؤلاء المرضى. حوالي 50% من المرضى لديهم قصة عائلية للمرض وفي بعض العائلات قد يكون السبب طفرة في البروتين tau على الصبغي 17.

## داء باركنسون

حوالي 50% من مرضى باركنسون (انظر الفصل 121) يصابون بالعتاهة عندما يصلون لسن 85 سنة. وإن العتاهة في داء باركنسون تصيب الوظيفة التنفيذية أكثر من نسبة تأثيرها على اللغة والإدراك المكاني البصري وتتباطأ عملية التفكير (تبلد الدهن bradyphrenia) مماثلة لبطء الحركة (تبلد الحركة bradykinesia) ولأن العتاهة تحدث متأخرة نسبياً في مرضى باركنسون فمعظم المرضى يأخذون أدوية لتحسين الاضطرابات الحركية وذلك بتعزيز النقل العصبي للدوبامين لكن هذه الأدوية قد تؤدي للنفاس لذلك يجب محاولة إنقاص الجرعة قبل تشخيص وجود خرف عند هؤلاء المرضى.

## الاستسقاء الدماغى طبيعى الضغط

إن ثلاثي الخرف (وبشكل نموذجي تحت القشري) وعدم ثباتية المشية وسلس البول يوجد إلى الاستسقاء الدماغى طبيعى الضغط يمشي هؤلاء المرضى وأقدامهم ملتصقة بالأرض بدون رفع الركبة وعلى قاعدة عريضة تتطور الأعراض خلال أسابيع لأشهر. وإن تصوير الدماغ ببدي ضخامة بطينات غير متناسبة مع الضمور القشري وقد تم وصف فحوص تشخيصية كثيرة منها تصوير الصهريج الموسوم شعاعياً ودراسة الجريان بـ MRI ولكن يبقى الفحص الأكثر أهمية هو البزل القطني العلاجي مع إفراغ كمية كبيرة من السائل الدماغى الشوكي متبوعاً بفحص المشية والوظيفة الإدراكية ويمكن حل المشكلة بإجراء تحويلية بطينية بريتوانية جراحياً. والمرضى الذين نتوقع استفادتهم من التحويلة يكون لديهم استجابة واضحة لإفراغ 30 - 40 مل من السائل الدماغى الشوكي مع تحسن المشية والانتباه خلال دقائق لساعات من البزل وإن سبب استسقاء الدماغ طبيعى الضغط هو اضطراب في هيدروديناميكية السائل الدماغى الشوكي ويبدو أن تركيب تحويلية يكون أكثر فاعلية في المرضى الذين حدث لديهم استسقاء بعد رض الرأس الشديد أو النزف تحت العنكبوت.

وقد يختلط النسيان الشامل العابر مع النسيان النفسي وحالة الشرود والحالة الصرعية المركبة الجزئية ويعتقد أن سبب النسيان العابر هو قصور نوعية في حصان البحر أو التبايزات المهادية في الخط المتوسط وبعبكس المرضى المصابين باضطرابات الذاكرة العضوية فمرضى النسيان النفسي لديهم عادة فقدان غير مترابط للذاكرة الحديثة والبعيدة ونسبياً فقدان أكثر من الذاكرة للحوادث المتعلقة بأمور عاطفية (أكثر نسبياً) من فقدان هذه الذاكرة في الأمراض العضوية).

ويظهر بشكل واضح عدم الاهتمام بحالتهم حيث أنهم يسألون القليل من الأسئلة ويتميز مرضى النسيان النفسية بميلهم لإظهار عدم التوجه للأشخاص (يسألون من أنا؟) وهذا الظاهرة من النادر أن تشاهد في اضطرابات الذاكرة العضوية.

وإن مرضى الاكتئاب الشديد قد يتظاهرون بعتاهة كاذبة والعلامات الإنباتية الشائعة تتضمن تغيراً في الشهية والوزن ونمط النوم بينما علامات الاضطراب القشري مثل الحبسة والعمه واللاادائية نادرة، وتتحسن الذاكرة وتبلى ذهن بالعلاج بمضادات الاكتئاب ويترافق الاكتئاب غالباً مع الأسباب الأخرى للعتاهة مثل AD وداء باركنسون والعتاهة الوعائية.

## الوراثة الجزيئية ومستقبل التشخيص والعلاج للعتاهة

إن التطور في دراسة تركيب البروتينات والقدرة على معالجة معلومات هائلة ودراسة التعبير عن RNA الرسول يقدم تفاؤلاً لحدوث تطور في تشخيص وعلاج العتاهة في المستقبل. وإن الاتجاه نحو تصنيف داء الزهايمر في زمر فرعية حسب المسببات الدقيقة سيتمنع علاجات انتقائية للمرضى حسب دراستهم المورثية وسيتميز تطور الأدوية بالمعلومات الجديدة عن الآليات الجزيئية لترسب المادة النشوانية β وفقدان التشابكات العصبية وفقرت فسفرة البروتين tau.

غير البيانية تتضمن بشكل غير واع (معرفة كيف...) الاضطرابات في الذاكرة غير البيانية قد تتجم عن إصابة عدة مناطق من القشر الموافق وذلك حسب طبيعة العمل (مثل القشر القضي الجداري للأعمال البصرية الإدراكية، القشر الجبهي للأعمال الحركية)، فمرضى النساة الناجمة عن آفات الفص الصدغي يتصرفون بشكل طبيعي في الفحوص المتعلقة بالذاكرة غير البيانية.

النسيان التقدمي يشير إلى عدم القدرة على اكتساب معلومات جديدة، يحدث بشكل شائع بعد أذية الدماغ أو مترافق مع العتاهة وإن عدم القدرة على تذكر معلومات قديمة يسمى نسيان تراجعى كلا نمطي النسيان يحدثان عادة معاً في متلازمات الأذية الدماغية بالرغم من إمكانية اختلاف درجة أحدهما عن الآخر.

## الاضطرابات المعزولة لوظيفة الذاكرة

قد تضطرب الذاكرة في آفات معزولة كنتيجة لأذية الرأس أو عوز التيامين (متلازمة كورساكوف) أو النسيان السليم مع التقدم بالعمر أو النسيان الشامل العابر أو الأمراض نفسية المنشأ.

ونموذجياً ينجم عن أذية الرأس نسيان تراجعى أكثر من حدوث نسيان تقدمي. وكلا نمطي النسيان يبدأ بالتراجع منذ وقت الحادث، ويمرور الوقت تعود الذواكر المضطربة عادة تدريجياً بالرغم من ندرة الوصول إلى الحد الذي يتذكر فيه المريض الأمور التي حدثت قبل وبعد الرض مباشرة.

وتتميز متلازمة كورساكوف بعدم القدرة شبه الكلية لتكوين ذاكرة جديدة ويستجيب المرضى عادة بالكلم عن قصص أو أحداث مختلفة بشكل غير واع عندما يتطلب منهم أن ينقلوا تفاصيل ظروفهم الحالية أو التحدث عن محتوى قصص مذكورة لهم حديثاً. ويعد عوز التيامين وغيره من المواد الغذائية الناجم عن الكحولية المزمنة السبب الأشيع لهذا المرضى ويعتبر التيامين عاملاً ضرورياً لاستقلاب الفلوكوز ولهذا السبب يجب إعطاء التيامين مع الفلوكوز للمريض المسبوت في غرفة الإسعاف. يترافق التقدم بالعمر مع فقدان خفيف للذاكرة يتظاهر بصعوبة تذكر الأسماء وتسيان التواريخ ولقد أظهر التقييم المعتمد على الدراسات السكانية للوظائف العصبية النفسية أن الضعف في إنجاز الوظائف التذكيرية المتأخرة هو المشير الأكثر حساسية لتغير الإدراك مع التقدم بالعمر ومن جهة أخرى فإن طلاقة الكلام تبقى سليمة مع التقدم بالعمر وقد تزيد المضدرات مع الزمن حتى في العمر المتقدم.

النسيان الشامل العابر هو اضطراب مفاجئ للذاكرة يصيب المرضى المسنين (< 50 سنة) عادة يصاب المرضى بهجمة واحدة وأحياناً تعاود التوبات على مدى عدة سنوات ويعاني المرضى من عدم توجه زمني ومكاني ويبقى التوجيه للأشخاص سليماً. ويكون النسيان شبه تام تراجعى وتقدمي ويستمر لفترات مختلفة ونموذجياً 6 - 12 ساعة والمرضى عادة قلقون وقد يعيدون نفس السؤال مرات ومرات



## اضطرابات المزاج والسلوك

وتتضمن الأعراض الإيجابية التوهيمات والأهلاسات أما الأعراض السلبية فتتضمن السحب العاطفي والخمول وتعتبر العلاجات النفسية مفيدة في ضبط الأعراض الإيجابية ولكنها تقدم فائدة قليلة في الأعراض السلبية.

كما أن الدلائل على فرضية الدوبامين في الفصام (عدم التوازن في النقل العصبي الدوباميني المركزي) تتضمن ما يلي: الفعالية المضادة للنفس للأدوية العصابية الحاصرة لمستقبلات الدوبامين والفعالية ما قبل التنفسية لمادة Levodopa في مرضى داء باركنسون وكذلك الفعالية ما قبل التنفسية لمادة أمفيتامين والتي لها دور في الإفراز المركزي لمادة الدوبامين.

والأدوية المضادة للنفس هي الأساس في العلاج الدوائي خلال الهجمة النفسية الحادة ويجب أن تستمر عادة خلال فترات الهدوء النسبي وهذه الأدوية قد تسبب اضطرابات حركية محزنة دوائياً كما تسبب تبدل الشعور بالإضافة إلى التأثيرات الجانبية الأخرى. والعديد من المرضى والعديد من الأطباء عديمي الاهتمام يوقفون الدواء خلال فترات الهدوء النسبي وهذا يسرع عودة النفس الفعال لذلك يمكن استخدام مستحضرات مديدة التأثير لتجاوز هذا الأمر والأجيال الجديدة من الأدوية غير النمذجية المضادة للنفس لها تأثيرات جانبية أقل وهي تقدم أملاً جديداً في تدبير الأعراض السلبية التي كانت تعتبر معقدة.

والاضطرابات النفسية الأخرى التي توصف بالنفس مدرجة في الجدول (116 - 1) وتختلف عن الفصام في عدة نقاط مهمة. إن الاضطراب قصامي الشكل يتميز ببداية أسرع وزوال أسرع للأعراض مع محاكمة جيدة قبل المرض وأداء وظيفي جيد في فترة هدوء المرض وقصة عائلية سلبية وإن الاضطراب الفصامي العاطفي هو متلازمة تشاركية للفصام واضطراب العاطفة الكبير مع مزاج مكتئب والإنذار أسوأ من الاضطراب العاطفي المزول. وإن مرضى داء التوهيمات يعانون من توهيمات معزولة (تكون عادة إحساساً بالاضطهاد - العظمة، خيانة الزوجة) بدون أي أعراض جانبية أو سلبية للفصام.

### الاكتئاب والاضطراب ثنائي القطب

تتضمن اضطرابات المزاج الاكتئاب والهوس. والتصنيف يعتمد على شدة المرض والسبب وما إذا كان الاكتئاب والهوس يحدثان معاً أو بشكل منفرد وتؤثر اضطرابات المزاج على 30% من الأمريكيين. هناك حالات

اضطرابات الأساسية للمزاج والسلوك ملخصة في الجداول (116) (التي 116 - 3) مأخوذة عن الطبقة الرابعة لكتيب التشخيص والإحصاء للأمراض العقلية (DSM - IV) وهذا الكتيب يستخدم نظام التصنيف عديد المحاور للأمراض النفسية والأمراض الطبية وتركيب الشخصية والعوامل الاجتماعية والبيئة وهذا يعطي لوحة متكاملة عن اعاقا التلاؤم الوظيفي الشخصي والجدول (116 - 4) يتضمن المقاربة التشخيصية عديدة المحاور ل (DSM - IV)

### الاضطرابات النفسية

إن النفس هو اضطراب التفكير والإدراك والعاطفة والسلوك والمريض النفسي يعاني من إحساس شاذ للحقيقة مع اضطراب في العاطفة والإدراك مما يؤدي إلى فقدان وظيفته في محيطه ويبين الجدول (116 - 5) بعض المظاهر البدنية للنفس قد يكون النفس وظيفياً (بدون مسبب مرضي معروف) أو عضوياً (ناجم عن مرض دوائي أو عصبي). وإن كلاً من الاتسمام الدوائي أو السحب الدوائي قد يسبب النفس وإن الأدلة عن السبب العضوي للنفس تتضمن فقدان ذاكرة واسع وتغير الوعي وغياب القصة العائلية أو الشخصية لمرض نفسي وتواجد حالة عصبية أو طبية خطيرة مسببة وبداية حادة للأعراض وأهلاص بصرية أكثر منها سمعية وحدوث الرمع العضلي أو الارتعاش الخافق.

الفصام وهو الشكل الأشيع للنفس يصيب 1 - 2% من سكان العالم ويحمل المرضى وعائلاتهم والمجتمع عبئاً كبيراً مؤدياً إلى اضطرابات وظيفية عامة وانخفاض الحركية الاجتماعية. والفصام أكثر انتشاراً بين فئات الحالة الاجتماعية والاقتصادية المتدنية. وبين الهجمات النفسية يبدي المرضى انسحاباً اجتماعياً وتصرفات غريبة وشعوراً سطحياً غير ملائم وتفكيراً شاذاً وقد يشخص المرضى على أنهم يعانون من اضطراب شخصية (فصامية أو حدية أو نمط قصامي أو مضادة للمجتمع) قبل الهجمة النفسية الأولى الحادة والتي تحدث نموذجياً بين عمر 15 - 35 سنة.

وبالرغم من أن الفصام له أساس مورثي قوي إلا أن سببه مازال غير معروف بشكل جيد وإن خطورة تطور الفصام هو حوالي 10 - 15% إذا كان أحد الوالدين مصاباً و 30 - 40% إذا كان كلا الوالدين مصاباً. وإن النظريات القديمة التي تقول بأن نمط الأبوين هو العامل الذي يؤدي إلى الفصام لم تلق الدعم اللازم. حيث أن حركية الأسرة غير الطبيعية قد تكون نتيجة (أكثر منها سبباً) لحدوث الفصام عند الابن.

## الجدول 116 - 1. الاضطرابات الكبرى للمزاج والسلوك

|                                   |
|-----------------------------------|
| الاضطرابات النفسية                |
| الانفصام                          |
| الاضطراب فصامي الشكل              |
| الاضطراب الفصامي الثنائي          |
| اضطراب المزاج مع مظاهر نفسية      |
| اضطراب التوهم                     |
| اضطراب المزاج                     |
| الاضطراب الاكتابي الكبير          |
| الإعياء العقلي Dysthymic Disorder |
| الاضطراب ثنائي القطب              |
| دورية المزاج                      |
| اضطرابات القلق                    |
| اضطراب الهلع                      |
| اضطراب الرهاب                     |
| اضطراب الوسواس القهري             |
| اضطراب ما بعد الرض                |
| اضطراب القلق المعم                |
| الاضطرابات جسمية الشكل            |
| الاضطراب الجسمي                   |
| اضطراب التحويل                    |
| اضطراب الألم                      |
| الوسواس المرضي                    |
| اضطراب تغير شكل الجسم             |
| الاضطرابات المتعلقة               |
| الاضطرابات التفارقية              |
| النسيان التفارقي                  |
| الشروع التفارقي                   |
| اضطرابات التفارق الذاتي           |
| اضطراب انعدام الشخصية             |

## الجدول 116 - 2. اضطرابات الشخصية

|                     |
|---------------------|
| زوروية              |
| فصامين              |
| نمط فصامي           |
| ضد المجتمع          |
| حدية                |
| هسترياتي            |
| عشق الذات (الترجمة) |
| تجنبيه              |
| اعتمادية            |
| الوسواسية القهرية   |

طبية خاصة تترافق مع الاكتئاب بشكل كبير منها سرطان البنكرياس وسرطان الدماغ (وخاصة الذي يصيب الفصوص الجبهية) وداء كوشنغ

## الجدول 116 - 3. الاضطرابات المتعلقة بالمواد الدوائية

| المادة                          | الأعراض              |
|---------------------------------|----------------------|
| المهدئات الكحول . الباربيتورات  | وهن حاد - خيل - سبات |
| البيزوديازيبينات                | فقدان ذاكرة وخمول    |
| المهلوسات Cannabis . الأفيونات  | هلوسة                |
| Phencyclidine Mescaline         |                      |
| المنبهات : أمفيتامين . كافئين . | هيوحة . زوروية       |
| كوكائين                         |                      |

## الجدول 116 - 4. المقاربة عديدة المحاور للتشخيص

|               |                                      |
|---------------|--------------------------------------|
| المحور الأول  | الاضطرابات النفسية السريرية          |
| المحور الثاني | الاضطرابات الشخصية / التخلف العقلي   |
| المحور الثالث | الحالات الطبية العامة                |
| المحور الرابع | المشاكل النفسية الاجتماعية والمحيطية |
| المحور الخامس | التقييم الشامل للوظائف               |

(واستخدام الستيروئيدات الخارجية) وقصور نشاط الدرق وبعد احتشاء القلب وداء باركنسون والسكتة الدماغية وداء هنتغتون. ويوضح الجدول 116 - 6 معالم الاكتئاب والجدول (116 - 7) يوضح معالم الهوس.

يحدث الاكتئاب عندما يستمر الحزن أكثر من المعتاد ويسبب اضطراباً وظيفياً عسر المزاج Dysthymia هو اكتئاب صغير نسبياً وطويل أما دورية المزاج Cyclothymia فهي اكتئاب صغير يتناوب مع تحت هوس. والاكتئاب الكبير majordepression يسبب أعراضاً اكتئابية شديدة ومزمنة مع علامات إنباتية (اضطراب النوم، تغير الشهية والوزن وفقد الشهوة الجنسية).

ويختلف المرضى في مدة ونمط تكرار هذه الأعراض والعلامات وقد يوجد لدى المرضى محتوى تفكير نفسي يكون غالباً بشكل لوم النفس أو إحساس بالاضطهاد وقد تضطرب الذاكرة بشدة كما أن التمييز بين الاكتئاب والعتاهة صعب وخاصة عند كبار السن إن الحالتين تترافقان عادة لديهم. الاكتئاب الكبير أكثر شيوعاً لدى النساء ومعظم الشباب الذين عانوا من هجمة واحدة من الاكتئاب الكبير سيعانون من هجمة أخرى خلال حياتهم وحوالي 10٪ سيتطور لديهم عسر المزاج مدى الحياة وإن هجمة الاكتئاب الكبير تأتي تدريجياً على مدى أشهر وقد تستمر 3 سنوات أو أكثر وتلعب شذوذات النواقل العصبية النور إبي نفرين والسيروتونين - دوراً كبيراً في اضطراب المزاج فمستوياتها وتأثيراتها تكون منخفضة الفاعلية في الاكتئاب ومفرطة الفاعلية في الهوس والعلاج الذي يؤثر على هذه النواقل العصبية يتضمن مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومثبطات MAO (mono amino oxidase) ومثبطات عود قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs) وجميع مرضى الاكتئاب الكبير ومعظم مرضى الاكتئاب الصغير المزمّن يجب تجربة الأدوية المضادة للاكتئاب لديهم

الجدول 116-6. المظاهر السريرية للاكتئاب

المحتوى العاطفي  
السحب الشخصي  
فقد اللذة  
الحزن  
التهيج  
القلق  
محتوى التفكير  
الشعور بالذنب  
لوم الذات . عدم الشعور بأهميته  
التشاؤم . فقدان الأمل  
الخبل  
التردد  
توهمات وأهلاسات  
شكاوى في الذاكرة  
المحتوى الجسمي (العلامات الانباتية)  
تعب  
أرق  
زيادة النوم  
قهم  
الإفراط بالأكل  
فقدان الوزن  
كسب الوزن  
ضعف الشهوة الجنسية  
شكاوي جسمية  
تثبيط حركي نفسي  
تهيج نفسي حركي

الجدول 116-7. المظاهر السريرية للهوس

المحتوى العاطفي  
نشوة  
عدم الثبات العاطفي  
التهيج  
محتوى التفكير  
أثانية  
شعور العظمة  
محاكمة ضعيفة  
ضغط كلام  
توهمات  
أهلاسات  
المحتوى الجسمي  
الأرق  
فرط الإثارة  
فقدان الشهية  
تهيج نفسي حركي

الجدول 116-5. المظاهر الشائعة للنفاس

اختلال شكل ومجرى التفكير والكلام  
تطايير الأفكار (أفكار غير مترابطة . كلام غير متماسك . ربط ضعيف)  
ضغط الكلام (كلام سريع وغير مناسب)  
حصار الأفكار (كلام متقطع لفترات مختلفة)  
الرنين (كلام إيقاعي بدون معنى)  
الصدى اللغوي (تكرار غنائي لكلمات أو حمل مسموعة حديثاً)  
التعابير الجديدة (كلمات مزاحية أو مبتكرة)  
حيسة الكلام (ندرة الكلام أو الخرس)  
اختلال محتوى التفكير والإدراك  
التوهمات (اعتقادات كاذبة حول الحقيقة لا يقتنع المريض بكذبها وخطئها ولا يمكن تعديلها بالحقيقة)  
توهمات الاضطهاد (آخرون يحاولون الإيذاء)  
توهمات العظمة (شخص مشهور أو قوي جداً)  
توهمات الإسناد (حوادث أو أفعال الآخرين موجهة ضد شخص معين)  
غزو الأفكار (أفكار الآخرين تغزو عقل شخص معين)  
نشر الأفكار (أفكار الشخص مقروءة من قبل الآخرين)  
فقدان البصيرة (عدم إدراك الشخص مرضه)  
الأهلاسات (عادة سمعية < بصرية في الفصام)  
وبصرية < سمعية في النفاس العضوي  
اختلال العواطف  
الشعور المتبدل  
الشعور غير الملائم  
الشعور المقلقل  
اختلال السلوك  
سلوك تلقسي  
العدوانية  
عدم التلاؤم الجنسي  
الجمدة Posturing أو التكشير  
التقليد  
السحب

(خاصة البدء بـ (SSRIs) أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والحصول على التجريب الكافي يتطلب زيادة الجرعات على مدى 4-6 أسابيع ولا بد من تقديم الاستشارة العلاجية أيضاً . ويعتبر العلاج بالتخليج الكهربائي مفيداً في مرضى الاكتئاب المعند عل العلاج الدوائي والمرضى الذين لديهم هجمة حادة من الميل للانتحار وفي حالة النفاس المرافق والمعند على الأدوية المضادة للنفاس .

ويظهر الاضطراب ثنائي القطب في 70٪ من حالات التوائم أحادية الببضة معاً والخطورة واحدة لدى الذكور والإناث وإن أقرباء الدرجة الأولى عندهم خطورة 5. 10٪ مقارنة بـ 1-2٪ لدى مجمل السكان . أكثر من 90٪ من المرضى يعانون من الاكتئاب . هجمات الهوس والاكتئاب عادة يفصل بينها سنوات لكن بعض المرضى يعانون من دورية سريعة (4 أو أكثر من الهجمات سنوياً) والدورية السريعة أكثر شيوعاً لدى النساء ويستخدم الليثيوم والكاربامازيبين والفالبروات وحدها أو

مشاركة مع مضادات الاكتئاب لمنع تكرار الأعراض وقد يتطلب الهوس الحاد المعالجة بالأدوية المضادة للذهان.

## اضطرابات القلق Anxiety Disorders

إن العالم السريرية الشائعة للقلق مبينة في الجدول (8-116) ويعتبر القلق المعمم المزمع حالة عائلية مع تطور الاكتئاب لدى نصف المرضى في وقت ما من حياتهم لذلك العلاج يشكل تحدي فالبنزوديازيبينات تعطي فائدة قصيرة الأمد لكنها تترافق مع خطر الإدمان بالاستعمال طويل الأمد وقد يقيد استخدام Baspironc (Buspar) ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة وخاصة في المرضى الذين لديهم اكتئاب مرافق.

أما اضطرابات الهلع Panic فتتضمن هجمات ذات بداية حادة من القلق العابر مترافقة مع أعراض ذاتية (خفقان - تعرق) والشعور بدنو الأجل والحالات الطبية التي قد تتظاهر بالهلع ملخصة بالجدول (9-116).

أما اضطراب الرهاب Phobic فيتضمن خوف لا مبرر له من شيء معين أو حادثة وقد يكون الخوف شديداً فيؤدي إلى العزلة والسلوك الشاذ. أما رهاب السباح Agoraphobia وهو الخوف من التواجد في الظروف الاجتماعية التي يكون الهرب منها صعباً (خاصة الظروف الجديدة أو الأماكن الواسعة) ويسمى كذلك نسبة لـ (Agora) والتي تعني بالإغريقي السوق المفتوح وهو رهاب شائع بين المرضى المتقدمين بالسن أو الذين يعانون من أمراض مزمنة وقد تحدث مع أو بدون نوبات هلعية. وهناك الرهابات الخاصة (دعيت سابقاً الرهابات البسيطة) وهي خوف غير مبرر من أشياء أو حالات معينة وتتضمن الخوف من الطيران والخوف من الأماكن المغلقة والخوف من الأفاعي وعلاج هذه الحالات عادة يقوم على نزع التحسس مع العلاج السلوكي. أما اضطراب الوسواس القهري Obsessive compulsive فله مركبة وراثية قوية ولكن سببه مازال مجهولاً فالوسواس هو أفكار متكررة غير مرغوبة (مثل شغل البال بشجب النفس، الخوف من

الجدول 116-9. الأمراض الطبية التي قد تتوحد مع القلق

|                                |
|--------------------------------|
| عصبية                          |
| التهاب الدماغ                  |
| داء مينير                      |
| قلبية                          |
| خناق الصدر                     |
| انسداد الصمام التاجي           |
| صدرية                          |
| الأمراض التوتية السادة المرمية |
| الربو                          |
| استقلابية أو صماوية غذية       |
| المزهرير الحادة المتقطعة       |
| فرط نشاط الدرق                 |
| انخفاض سكر الدم                |
| وزم القواتم                    |
| الكارسيونيد                    |
| عضمية                          |
| قرحة نازفة                     |
| التهاب القولون القرحي          |

التلوث) والقهر هو سلوك متكرر غير مرغوب (ego dys - tonic) (ضعف الانا) (غسل اليدين، التأكد مرتين من إطفاء الأداة) ويظهر العلاج بـ SSRIs تحسن الأعراض عند بعض المرضى.

## الاضطرابات جسمية الشكل

### Somato Form Disorder

تتضمن هذه الاضطرابات حالة نفسية بأعراض فيزيائية فالمرضى لديهم عدد كبير من الأعراض الفيزيائية تطال عدداً من الأجهزة العضوية وتميل الأعراض للتبدل (في الزمان والمكان) وتتظاهر عادة بشكل مفاجئ، ويصر المريض على الاهتمام الطبي الكامل، وتتضمن الأعراض آلاماً صعبة الوصف وأعراض عصبية كاذبة (عادة تشرح بشكل غامض على أنها اضطراب في الوعي) واضطراب وظيفي في الجهاز الهضمي والجهاز البولي التناسلي وقصور جنسي وهذا المرض أكثر شيوعاً لدى النساء وكثيراً ما يترافق مع مرض نفسي مزامن مثل الاكتئاب ومحاولات انتحارية فاشلة وقلق وتهيج.

ويتضمن الاضطراب التحويلي فقدان واضح للوظيفة العصبية في غياب مرض عصبي عضوي والمرضى هنا لا يدركون المنشأ غير العضوي لمرضهم وهم عادة لا يبذلون اهتماماً بالإصابة الموجودة لديهم. الأدلة على الطبيعة غير العضوية للاضطرابات التحويلية العامة مدرجة في الجدول (10-166) وعادة يكون لدى المرضى رض نفسي سابق بالإضافة إلى كسب ثانوي غير واع (انتباه زائد من الزوجة، الراحة من عمل شاق سابق).

الجدول 116-8. الظاهر السريرية للقلق

|                      |
|----------------------|
| المحتوى العاطفي      |
| التوتر               |
| التهيج               |
| الخوف والتعرق        |
| الرعب                |
| محتوى التفكير        |
| الوسواس              |
| التأمل والاجترار     |
| الارتباك             |
| المحتوى الجسدي       |
| التهيج النفسي الحركي |
| أرق                  |
| فقدان الشهية         |
| فقدان الشهوة الجنسية |
| الإسهال              |
| تعرق                 |
| تعدد بيلات           |

## الاضطرابات التفارقية

هي اختلال الحس المترابط بالذات. يتميز لها عدة أنماط فقي النسيان التفارقي dissociative amnesia لا يستطيع المرضى تذكر حوادث شخصية رضية على الرغم من سلامة الإدراك والذاكرة في مجالات أخرى أما التحويل التفارقي Dissociative fugue فيتضمن التصرف بطرق معقدة (مثل الخروج من المنزل) بدون وجود ذاكرة شخصية للحوادث وبدون وجود ذاكرة شخصية لماضي الشخص أما الاضطراب التفارقي الذاتي (Dissociative Identity disorder) (يدعى أيضاً اضطراب تعدد الشخصية) فيتضمن التحول من شخصية مترابطة حالية إلى أخرى وأحياناً عدة شخصيات مختلفة متميزة. ويفشل المرضى في تذكر عناصر مهمة في تاريخهم الشخصي والانتقال بين الشخصيات يحرض بالشدة. وفي اضطراب تبدد الشخصية (depersonalization disorder) يعاني المرضى من هجمات مستمرة أو متكررة من الشعور أنه خارج جسمه أو أنه يراقب بشكل هادئ العمليات العقلية لشخص آخر. التشخيص التفريقي للاضطراب التفارقي يتضمن النوبات الصرعية الجزئية المركبة والاضطرابات المفترقة والتعارض والنفاس.

## اضطرابات الشخصية والإدمان

إن الاضطرابات الشخصية الكبرى مدرجة في الجدول (2-116) وهذه الاضطرابات ذات نمط معمم من السلوك والذي يستمر مع الوقت ويعرقل الوظيفة الاجتماعية للشخص ويبين الجدول (3-116) الأصناف الشائعة للمواد المحدث للإدمان مع الأعراض الانسحابية أو الإدمانية.

الجدول 110-111. الأدلة على النشاط غير العنوي للاضطرابات التحولية

## الشانعة

### النوبات الصرعية الكاذبة:

هذه النبأة عادة عربية لا يرافقتها سلس بولي أو أدوية للذات (عض  
الناس . جروح) ومرضى النبأة الصرعية الكاذبة يعانون من نبأة  
صرعية حقيقة عادة

السبب الكاذب:

الأسباب خفيف مع استجابة للتبييه مع تحب تأذي الجسم (مثل تقند الذراع فوق الوجه وتغطى دون ضرب الوجه ويمزح المريض كيتعب السقوط من على الطاولة)

### انتسل الكادب:

الضعف متشون مع مقاومة خفيفة للحركات المنفعلة مع سلامة المقاومة للجاذبية تقلص العضلات الضادة غير ملائم عندما يطلب من المريض أن يستعمل العضلات الشادة

فقدان الحس الكاذب:

قد يتضمن العمى، الحشم أو الخدر قد يكون العمى كلي ولكنه غالباً فقد بصر نمطي أنبوبي. إلا عرف الفاحص أبعاد اتفق ترسمه على ورقة موصوعة بالقرب من المريض يبقى النطق بنفس الحجم عندما يتعد الفاحص تدريجياً للوراء (وهذا لا يتوافق مع مبدأ العاد في البصريات). فقدان الحمي لا يحتره الحبل الشوكي أو قد يتعرف عن التورن التشريحي للحدود والأعصاب.

المرئح الكاذب

قد يكون لدى المريض وقد يبقى بفقر الرضعية لفترة طويلة أو يثبت بالأسطح ونادراً ما يسقط وهذا النمط من المشية يدعى أيضاً بالمشية اللاخطوية اللاوقفية Astasia - abasia.

## الاضطرابات المفتعلة

مرضى الاضطرابات المفتلة يصطنعون عمداً أعراضاً جسمية أو نفسية للاستفادة من دور المرض وعندما تشخص هذه الحالة قد يخفي المريض فقط ليظهر أعراضه لطبيب آخر وقد يغير المرضى أعراضهم عندما يتم تقييم الشكاوى البدنية بشكل كامل مرضى متلازمة Munchausen يحدثون أذيات فيزيائية حقيقية بأنفسهم (تناول مضادات التخثر لإحداث بيلة دموية، حقن سوائل ملوثة لإحداث الخراجات أو الحمى) وبشكل نادر قد يعرض أحد الآباء الأعراض عند طفلة (متلازمة Munchausen عبر ملقّم) وهذا يؤدي إلى مرض طفولي متكرر غير مفسر ويجب أن تثير شك الطبيب تحت هذه الظروف المشتبهة. وفي التمارض malingering يدعي المريض المرض لأغراض شخصية أو فيزيائية أكثر من أهداف نفسية والمتمارض يصنع المرض عمداً أو يحدث أمراضاً حقيقية (على الرغم من أنه عادة غير مهتد للحياة) ليتجنب بعض الأعمال غير المرغوبة (مثل الخدمة العسكرية).

أفـاق مـمـتـلـبـة

إن تطور فهم الآليات المرضية والأسباب المرضية سيحدث بدوره مع تطور علم الوبائيات والدراسات الوراثية، الإصحاح الجيلي الدوائي وإصحاح تشكّل البروتينات سييسهل علاج المرضى بالاعتماد على خرائطهم الجينية. وإن تحريض الدماغ العميق بواسطة الكتود غير مزروع قد يقدم علاجاً حديداً مفيداً في حالات اضطراب التواس القهري المعقد أو الاضطرابات الوجدانية الأخرى.

## اضطرابات التنظيم الحراري

يجب أن يكون جزءاً من أي طريقة علاجية وإن جميع مرضى نقص الحرارة لديهم نقص بحجم السوائل ويحتاجون سوائل وريدية.

## ارتفاع الحرارة

ينجم الارتفاع الحروري (الحرارة المركزية < 41 °F) < من التعرض للحرارة الخارجية مع أو بدون إجهاد (صدمة حرارية، إنهاك حراري) ومن التخدير (ارتفاع الحرارة الحبيث) عند الذين يعانون من اضطراب وراثي في نقل الكالسيوم في العضلات الهيكلية أو كتنفاعل تحسس ذاتي للأدوية المضادة للذهان التي تتضمن حصر مستقبلات الدوبامين المركزية (المتلازمة الحبيثة للأدوية المضادة للذهان) و(الجدول 117-3) يقارن المعالم السريرية لهذه الأشكال الثلاثة من ارتفاع الحرارة.

تحدث الصدمة الحرارية والإنهاك الحراري عند الشباب الذين يتعرضون للأجواء الحارة والرطوبة بشكل زائد (مثل الخدمة العسكرية وعند كبار السن الذين لا يستطيعون تبديد الإنتاج الحروري في الراحة) في بعض الأحيان كنتيجة للأدوية ذات الخصائص المضادة للكولين مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومضادات الهيستامين والفينوثيازين والبروتيرينون وتيوكزانتين والتي تؤهب لحدوث صدمة حرارية) وعند مرضى الفصام الذين يعالجون بمضادات الكولين ترتفع الحرارة المركزية بسرعة إلى 40.4 °C (105 °F) أو أكثر واضطراب الوعي يتراوح بين التشوش الذهني والسبات وقد يتعمق المريض ولكن في معظم الأحيان لا يتعمق، ويعتبر تسرع القلب علامة ثابتة والأعراض البطيئة مثل الدوار والتعب والوهن والتي تتطور خلال

## انخفاض الحرارة

قد ينتج انخفاض الحرارة الداخلية للجسم > 35 °F [95] عن اضطرابات التي تثبط مباشرة مركز التحكم الحراري (فرط تناول دوائي أو الإدمان الكحولي) وينتج ذلك عن الاضطرابات التي تؤثر مباشرة على المنطقة الأمامية من تحت المهاد (اعتلال الدماغ لفيرنكيه أو انخفاض سكر الدم) أو عن التعرض الخارجي للبرد (الجدول 117-1) ويؤهب الكحول لانخفاض الحرارة بتحريضه التوسع الوعائي وإضعاف التقبض الوعائي المحيطي أما الأدوية المضادة للذهان فتوسع الأوعية وتثبط الارتعاش أيضاً. وبما أن قدرة الجسم على التقبض الوعائي والارتعاش تتراجع مع العمر فإن المتقدمين بالعمر على درجة عالية من الخطورة لحدوث هذه الحالة.

وفي الحالات الخفيفة أو بداية انخفاض الحرارة يظهر الارتعاش وتزداد المقاومة العضلية ويكون الانسجام ضعيفاً ويصبح الكلام متلعثماً وتضطرب المحاكمة. وفي الحالات الشديدة يبدو المريض كأنه ميت لضعف النبض والتنفس ويكون الضغط الشرياني غير قابل للقياس ويكون جسم المريض بارداً بالجم. وتبقى الوظيفة العقلية سليمة حتى الدرجة 34 °F (93 °F).

إن وجود اختلافات كبيرة عن العلامات العصبية وعن تغيرات العلامات الحياتية المدرجة في الجدول (117-2) والمتراكمة مع انخفاض الحرارة يجب أن يحرض البحث عن عوامل أخرى غير انخفاض الحرارة مسؤولة عن سوء وظيفة الجملة العصبية. ويبين (الجدول 117-2) الاستجابة الفيزيولوجية للانخفاض الحروري وتعكس ثلاث استجابات لانخفاض الحرارة المترقي.

1. الارتعاش والذي يزيد الناتج العضلي الحراري ضعفين أو ثلاثة أضعاف فوق 30-32 °F.

2. إنقاص الاستقلاب (الضغط الدموي، النبض، التنفس) في الدرجة 32-28 °F.

3. تغير الحرارة تحت 28 °F فيظهر EEG تباطؤاً منتشرأ ويكون إسوي الكهربائية تحت 20 °F.

إن شدة المرض المسبب هي التي تحدد النجاة وليس موجودات الفحص العصبي أو درجة انخفاض الحرارة فالشذوذات العصبية قابلة للعكوسية بشكل كامل مع عودة الحرارة وهناك استثناء هو قصور الدرق المؤدي إلى نقص الحرارة لأن النتائج تتعلق بدرجة قصور الدرق. في الحالات الخفيفة من انخفاض الحرارة يبدأ العلاج بالتدفئة الخارجية الفعالة والمركزية ويتم ذلك بعدة وسائل منها اللبسات والأنابيب الحارة وتسخين سوائل الجسم في الأجواف أو المجازة القلبية شوية. وإن الأكسجين المستنشق الرطب المسخن 42-45 °C

الجدول 117-1. أسباب انخفاض الحرارة

|      |   |
|------|---|
| 1.53 | الإدمان الكحولي                         |
| 1.18 | اعتلال الدماغ لفيرنكيه                  |
| 1.26 | العمر فوق 70 سنة                        |
| 1.25 | الإنشطار أو الصدمة                      |
| 1.3  | التعرض سون أي سبب آخر                   |
| 1.2  | انخفاض سكر الدم                         |
| 1.10 | فرط تناول المسكنات                      |
| 1.6  | اعتلال الدماغ الكبدى، يوريميا           |
| 1.5  | أمراض الدماغ العصبية، ورض الرأس         |
| 1.4  | التقصير الكلوي، التسمم بمادة الأفيونين  |
| 1.3  | غليكول قصور الدرق، انخفاض السكرى الخلوي |

الجدول 117-2. تأثيرات انخفاض الحرارة

| خفيفة (90-95 فهرنهايت)<br>(32 35 م)   | متوسطة (82-90)<br>(28 32 م)            | شديدة > 82 ف<br>> 28 م      |
|---------------------------------------|--|-----------------------------|
| طبيعي                                 | طبيعي إلى ناقص الرخمان<br>الأذيني شائع | ناقص قد يحدث رجمان طبيعي    |
| طبيعي                                 | طبيعي                                  | طبيعي أو ناقص               |
| متيقظ أو وس                           | وسن                                    | استجابة غير لفظية لكن هادئة |
| طبيعية                                | طبيعية إلى بطيئة                       | بطيئة إلى مثبته             |
| طبيعية                                | طبيعية                                 | طبيعية إلى ناقصة            |
| طبيعية أو زائدة                       | زائدة                                  | زائدة                       |
| لا علاقة لها مع الحرارة               |  |                             |
| حركات العين - الوضعة والمنعكس الأخمصي |  |                             |

الجدول 117-3. مقارنة مظاهر كل من متلازمة الأدوية المضادة للذهان الخبيثة (NMS) وارتفاع الحرارة الخبيث والصدمة الحرارية

| NMS                   | ارتفاع الحرارة الخبيث      | الصدمة الحرارية         |
|-----------------------|----------------------------|-------------------------|
| فرط الحرارة           | +                          | +                       |
| الصعل العضلي          | +                          | نادر                    |
| التعرق                | +                          | نادر                    |
| تسرع القلب            | +                          | +                       |
| الحماض                | +                          | -                       |
| الاعتلال التخثري      | +                          | -                       |
| بيلة الغلوبين العضلي  | +                          | -                       |
| اضطراب الحالة العقلية | +                          | +                       |
| التأهب الوراثي        | -                          | -                       |
| العامل المسبب         | الأدوية المضادة للذهان     | هالوتان - سوكونيل كولين |
| البداية               | ساعات لأيام                | دقائق لساعات            |
| العلاج                | دانترولين - مشابهات الدوبا | دانترولين               |
|                       |                            | التبريد الخارجي السريع  |

وترتفع الحرارة لدى كل المرضى (وسطياً 39.9). وتحدث عسرة بلع وارتعاش واضطراب الحالة العقلية (تهيج إلى سبات) باكراً. العلاج بإعطاء الدانترولين (كما شرح سابقاً) ومشابهات الدوبامين (بروموكريتين 2.5-10 مغ 3 مرات باليوم) أظهرت الدراسات أن ارتفاع حرارة الجسم إلى 42 يسبب ارتفاعاً في استهلاك الأكسجين في الدماغ ولكن يحدث انخفاض هذا الاستهلاك في الدرجات الأعلى. يتباطأ تخطيط الدماغ الكهربائي في الدرجات أعلى من 42. تزول الشذوذات العصبية بانخفاض درجة الحرارة عدا عن حدوث الاعتلال العصبي المستمر في ثلث المرضى. وتزداد نسبة الوفيات مع درجات الحرارة الأعلى ولكن العامل المسبب هو الأهم في تحديد النتائج من درجة ارتفاع الحرارة. وعادة يمكن تحمل الحرارة حتى 42.

بعضة أيام تشير إلى الإنهاك الحراري. ويعتبر إنقاص حرارة الجسم السريع أمراً ضرورياً وكذلك يفيد التبريد البخاري (بخاخ مائي مع مروحة) لإنقاص الحرارة إلى 38-38.8 س بينما خافضات الحرارة والدانترولين غير مفيدة ويحدث ارتفاع الحرارة والصلابة العضلية المنتشرة (ارتفاع الحرارة الخبيث) أكثر ما يحدث في استخدام الهالوتان والسوكسيتل كولين.

وإن صممت عضلات الأطراف والصدر والفك تحدث خلال 30 دقيقة من التخدير والعلاج هو بإيقاف الدواء وإعطاء الدانترولين (1-10 مغ/كغ وريدياً حتى يحدث الاسترخاء العضلي يليه 4-8 مغ/كغ كل 6 ساعات لمدة 24-48 سا) تحدث المتلازمة الخبيثة للأدوية المضادة للذهان فرطاً حرارياً وصملاً واضطراباً في الحالة العقلية وانحلالاً في العضلات المخططة.

ويعتبر الهالوبيريدول هو المسؤول في معظم الحالات ولكن قد تنتج الحالة عن مضادات الذهان الأخرى وعن سحب الليفودوبا. تبدأ الأعراض خلال 1-3 أيام من استخدام الدواء أو تغيير الجرعة

# الصداع . آلام العنق والآفات الأميية الأذري

## الصداع

### النبي الحساسة للألم

النوم ويجب ملاحظة وجود أعراض مرافقة للصداع مثل الاضطرابات البصرية أو الغثيان أو الإقياء ويجب أن تتضمن القصة السؤال عن الأدوية وخاصة المسكنات والأدوية التي تباع من دون وصفة وتسجل المعلومات عن القصة الدوائية السابقة بالإضافة إلى القصة العائلية وتؤخذ بعين الاعتبار وفي معظم مرضى الصداع يكون الفحص العصبي والسريري طبيعيين بالرغم من أن انتباهاً خاصاً يجب أن يوجه لفحص العينين لكشف وذمة حلزينة العصب البصري.

### متلازمات الصداع

#### الشقيقة

المظاهر السريرية: إن الشقيقة هي صداع نوبي يتميز بعدد من التغيرات العصبية والهضمية والذاتية ويعتمد التشخيص على ميزات الصداع والأعراض المرافقة. وتكون نتائج الفحوص السريرية والدراسات المخبرية عادة طبيعية.

إن نسبة انتشار الشقيقة هي حوالي 15% في النساء و 7% في الذكور وجميع أنماط الشقيقة قد تبدأ في أي عمر ابتداءً من الطفولة الباكرة بالرغم من أن معظم الأعمار عند البداية تكون في سن المراهقة أو البلوغ.

(والجدول 118-1) يبين أنماطاً متعددة من الشقيقة والتي أشيعها الشقيقة بدون نسمة (الشقيقة الشائعة) والشقيقة مع النسمة (الشقيقة الكلاسيكية). ونسمات الشقيقة هي أعراض عصبية بؤرية تتميز بظواهر بصرية إيجابية (مثل عتامة ومضائية) والتي تسبق عادة الصداع ويتميز ألم الشقيقة بأنه نابض أحادي الجانب وتوزعه جبهوي صدغي وغالباً ما يترافق مع القهم والغثيان وأحياناً الإقياء وفي الهجمات المميزة يكون لدى المرضى عدم تحمل للضوء بشكل واضح (رهاب الضوء) ويطلب الراحة في أماكن مظلمة وقد يكون لديه عدم تحمل للصوت (رهاب الصوت) وأحياناً للروائح (رهاب الروائح) ويتطلب تشخيص الشقيقة واحداً على الأقل من هذه العلامات وخاصة في حال غياب الأعراض الهضمية (الجدول 118-2) وتترافق الشقيقة لدى الأطفال عادة مع ألم بطني نوبي ودوار السفر واضطراب النوم ونادراً ما تكون بداية الشقيقة النموذجية متأخرة (أكبر من 50 سنة) بالرغم من شيوع تكرار الشقيقة التي كانت في حالة هجوع، إن صداع الشقيقة المتكرر المترافق مع خزل شقي عابر أو شلل شقي عابر

ينجم الصداع عن تخريش البنى الحساسة للألم داخل القحف جيوب الجافية والأجزاء داخل القحف من الأعصاب مثل التوائم والبلعومي اللساني والمبهم والأعصاب الرقبية العلوية. والشرابين الكبيرة. والجيوب الوريدية. ويوجد العديد من البنى غير الحساسة للألم مثل برانشيم الدماغ والبطانة السيسائية للبطينات والصفائر المشيمية ويوجد أيضاً النهايات العصبية المستقبلية للألم في العديد من البنى خارج القحف (العضلات . الأوتار . المفاصل . الجلد) والتي عندما تتعرض تحدث الألم الذي يعود لمناطق متعددة من الرأس. والإشارات الأمية من هذه التراكمات تعبر إلى مراكز السيروتونين في الدماغ المتوسط قبل أن تنتقل إلى نصف الكرة المخية حيث يتم إدراك الألم وينتقل التنبه الأمي الناتج عن نسج الدماغ فوق الخيمة عن طريق العصب مثلث التوائم بينما تنقل الأعصاب البلعومي اللساني والمبهم والعصبين الرقبين الأوليين الإشارات من الحفرة الخلفية.

### تقييم مريض الصداع

من المهم أن تميز بين الأشكال السليمة والوخيمة من الصداع فالقصة المرضية المفصلة تساعد في كشف المرضى الذين لديهم آفات كبيرة دخل القحف ولذلك يجب أن نسأل عن نوعية وتوضع واستمرارية ووقت حدوث الصداع. وماذا يحرض أو يخفف الصداع. وإن شدة الألم ليس لها قيمة تشخيصية كبيرة ما عدا المرضى الذين يعانون من بداية حادة لصداع هو الأسوأ في حياة المريض فهذا الصداع يشير إلى نزف تحت العنكبوت (SAH). ونوعية الألم (نابض . ضاغط . طاعن) وتوضع الألم قد يكونا مفيدتين وخاصة إذا كان الألم من منشأ خارج قحفي مثل الألم الصدغي في التهاب الشريان الصدغي. أما آفات الحفرة الخلفية فتسبب ألماً رقبياً قموياً وأحياناً يترافق مع ألم خلف الحجاج أحادي الجانب. وبشكل عام يشير الألم عديد البؤر إلى آفة سليمة. ويجب سؤال المريض عن المحرضات المعروفة للألم لديه مثل الطمط وأطعمة معينة والكافئين والكحول والشدة. قد تشير التغيرات النهارية لشدة الألم إلى السبب فالصدع الصباحي أو الذي يوقظ المريض من النوم يشير إلى ارتفاع الضغط داخل القحف أو توقف التنفس أثناء



## الجدول 118-2. تصنيف الشقيقة

- الشقيقة بدون النسمة (الشقيقة الشائعة)
- الشقيقة مع نسمة (الشقيقة الكلاسيكية)
- الشقيقة المختلطة
- شقيقة الفالج الشقي
- شقيقة التخليط Confasionol migrane
- شقيقة الشلل العين
- الشقيقة القاعدية

## الجدول 118-3. التشخيص التفريقي للصداع الحاد الأسباب الأساسية

- الشقيقة
- الصداع العنقودي
- السكتة
- نزف تحت العنكبوت
- نزف داخل الدماغ
- احتشاء دماغي
- تسليخ شرياني (سباتي أو فقاري)
- استسقاء الدماغ الحاد
- التهاب السحايا، التهاب الدماغ
- التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة (عادة مرمز)
- ورم (عادة مزمن)
- الرضوض

نادراً ما يحدث كمرض محدد وراثياً (شقيقة الشلل الشقي العائلي).

تتضمن الأشكال الأخرى النادرة للشقيقة نمط الشلل العيني المتكرر والقاعدي والذي يحدث بشكل أساسي في الطفولة والتي تسبقها نوبات صداع شديدة أو ترافق مع علامات سوء وظيفة الفص القفوي ثنائي الجانب أو سوء وظيفة جذع الدماغ أو سوء وظيفة مخيخية (مثل الشفق، شذوذات الحقل البصري ثنائية الجانب، الرنح، الرثة، الاضطرابات الحركية أو الحسية ثنائية الجانب، علامات اعتلال أعصاب قحفية أخرى وأحياناً سبات) يشير مصطلح شقيقة مختلطة إلى هجمات الشقيقة المترافقة مع قصور وظيفي عصبي كبير (مثال شقيقة مع شلل شقي أو سبات) بغض النظر عن النسمة البصرية في هذه الحالات يستمر القصور الوظيفي العصبي بعد الصداع بيوم أو يومين قد يشير الصداع الحاد إلى أحد أمراض CNS الخطرة الجدول (118-3) وهناك بعض الأعراض التي تزيد احتمال وجود آفة دماغية بنوية (الجدول 118-4).

الأسباب، إن هجمات الشقيقة هي النتيجة النهائية لتفاعل عدد من العوامل ذات الأهمية المختلفة في أشخاص مختلفين وهذا العوامل تتضمن التأهب الوراثي وتعرض CNS لمعرض معين والعوامل الهرمونية وسلسلة من الحوادث العصبية الوعائية. والقصة العائلية مذكورة لدى 65-91% من الحالات، إن تحليل الارتباط مع تعدد

## الجدول 118-4. المعالم السريرية للصداع التي تشير إلى وجود آفة دماغية

- بنوية
- الأعراض:
- الصداع الأسوأ في حياة المريض
- مترقية
- البداية < 50 سنة
- تسوء في الصباح الباكر، توقف المريض من النوم
- زيادة واضحة مع الجهد
- اعتلال عصبي بؤري
- العلامات
- صلاة النقرة
- حمى
- وذمة حليلة العصب البصري
- ظهور المنعكسات المرضية أو عدم تناظر المنعكسات
- اضطراب الوعي

## الجدول 118-2. المعالم السريرية المميزة بين الشقيقة والصداع التوتر

| النسمة                          | شقيقة مع نسمة              | شقيقة بدون نسمة            | صداع توتري                       |
|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------------|
| حلل عصبي موضعي (بصري، حسي لغوي) | لا يوجد خلل عصبي موضعي     | لا يوجد خلل عصبي موضعي     | لا يوجد خلل عصبي موضعي           |
| تتطور خلال 4 دقائق              | تستمر > 60 دقيقة           |                            |                                  |
| وحيد الجانب                     | وحيد الجانب                | ثنائي الجانب               | ثنائي الجانب                     |
| نايض                            | يزداد بالجهد               | يزداد بالجهد               | غير نايض (ضاغط لا يزداد بالجهد)  |
| يثبط فعالية المريض ويمنعها      | يثبط فعالية المريض ويمنعها | يثبط فعالية المريض ويمنعها | قد يثبط فعالية المريض ولا يمنعها |
| يبدأ خلال 60 دقيقة من النسمة    |                            |                            |                                  |
| غثيان ± إقياء                   | غثيان ± إقياء              | غثيان ± إقياء              | لا يحدث غثيان وإقياء             |
| رهاب الضوء                      | رهاب الضوء                 | رهاب الضوء                 | رهاب ضوء قليل جداً               |
| رهاب الضوء                      | رهاب الضوء                 | رهاب الضوء                 |                                  |

تأثير كبير في تخفيف الشقيقة يجب توجيه المرضى بعناية لاستخدامها الصحيح وعلاوة على ذلك فإن الاستجابة لهذه الأدوية لا تؤكد تشخيص الشقيقة.

**الوقاية من الشقيقة:** هناك العديد من الأدوية التي تمنع الشقيقة (الجدول 118-5) وإن استخدامها يجب أن يقتصر على المرضى الذين يعانون من هجمات متكررة (عادة أكثر من أربع هجمات بالشهر) وأولئك الذين لديهم استعداد لاستخدام الدواء يومياً ومهما كان الدواء فيجب إعطاء العلاج لفترة مناسبة وبجرعات مناسبة قبل الحكم على عدم فعاليته وقد يتطلب الأمر المشاركات الدوائية لكنها لا توصف بشكل روتيني.

**مستقبل علاج الشقيقة:** تزايد الأدلة التجريبية على أن السبب في ألم الشقيقة هو الالتهاب من منشأ عصبي والمواد التي تحصر الالتهاب من منشأ عصبي هي قيد التجربة السريرية.

### الصداع العنقودي

**المعالم السريرية:** يتضمن الصداع العنقودي مجموعة من الأعراض قد يكون التسلسل الزمني لها محدداً بشكل خفيف أو جيد وهو صداع غير شائع ويشكل أقل من 10٪ من مرضى الصداع، وبعبارة أخرى فهو شائع أكثر عند الذكور من الإناث والعمر الوسطي لبدائته أكبر منه في الشقيقة وكذلك بخلاف الشقيقة فالصداع العنقودي نادراً ما يبدأ في الطفولة والقصة العائلية أقل توارداً. ويكون ألم الصداع العنقودي شديداً جداً ويتوافق مع احتقان المخاطية الأنفية والملتحمة في جهة الألم وقد يحدث زيادة في التعرق في الجانب الموافق من الجبهة والوجه وقد يترافق مع علامات عينية مثل متلازمة هورنر وتقبض الحدقة وانسداد الجفن والمظاهر الإضافية لوذمة الأجفان والألم هنا ثابت وغير نابض ويتوضع بشكل ثابت خلف الحجاج في جهة واحدة من الرأس وقد ينتشر أحياناً إلى الجانب الموافق من الوجه والعنق الهجمات توفظ المريض عادة من النوم وتكون غالباً بعد 2-3 ساعات من بداية النوم وبخلاف الشقيقة لا يخف الألم بالراحة في الظلام أو الأماكن الهادئة بل على العكس يقوم المرضى أحياناً ببعض الأعمال لشغل أنفسهم. وكما يشير اسمها فإن هجمات الصداع العنقودي تعاود بشكل متكرر خلال أسابيع أو أيام وهذه الهجمات المتكررة من الصداع يفصل بينها فترات حرة مختلفة المدة عادة عدة أشهر أو

أشكال DNA حدد موقع الإصابة الجينية في بعض العائلات الذين لديهم شقيقة الشلل الشقي وذلك في موقع قناة الكالسيوم على الصبغي 19.

وتبين الرؤية التقليدية أن الحاصرة العصبية للشقيقة تنتج عن تشنج الأوعية الدماغية والألم ناتج عن التوسع التالي في الشرايين خارج القحف وهناك دليل واضح على نقص الحريان الدموي الدماغية المرافق للنسمة في هجمة الشقيقة. ويعتبر الجهاز الوعائي مثلث التوائم واحداً من التراكيب الهامة في آلية الألم في كل أنماط الشقيقة فتحرير العصب مثلث التوائم أو عقده يمكن أن يفعل مستقبلات السيروتونين والنهايات العصبية في شرايين الجافية الصغيرة وينتج عنها التهاب عصبي المنشأ ومن المسلم به أنه في الشقيقة تحرض هذه التهابات بدورها النهايات العصبية حول الأوعية ونتيجة لذلك يحدث تحريض سوي للعصب مثلث التوائم وينتشر الألم في مناطق توزعه. لكن الدور الدقيق للعوامل الأخرى مثل الهرمونات الجنسية الأنثوية والمحرضات المحيطية والشدة في إمراضية الشقيقة مازال غير واضح. **العلاج:** إن أهداف العلاج تتضمن (1) شفاء المريض من الهجمات الحادة (2) الوقاية من الألم والأعراض المرافقة للصداع المتكرر والخطوة الأولى هي إخبار المريض أن لديه شقيقة ويجب التأكيد على الطبيعة السليمة لهذا الاضطراب وعلى دور المريض المحوري في خطة العلاج. ومن المهم أن يحتفظ المريض بمذكرة عن الصداع.

**هجمة الشقيقة الحادة:** يمكن تحسين الحاد بعامل واحد أو أكثر من المشاركات الدوائية (شكل 118-1) بالإضافة إلى العلاج السلوكي المعدل. وإن العديد من هجمات الشقيقة تستجيب لمسكن واحد بسيط مثل استيامينوفين وأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وتستخدم الأفيونات بشكل محدود في هجمات الشقيقة وينصح الاستخدام المفرط للمسكنات في مرضى الصداع وهو واحد من أهم المواضيع في علاج الشقيقة عند المرضى لذلك يجب أن تتم مراقبة كمية المسكنات. في المرضى الذين يعانون من غثيان من المفيد عادة أن يتم وصف مضادات الإقياء باكراً في الهجمات. قد يؤدي استخدام الفينوتيازين إلى حدوث حركات لا إرادية كتأثير جانبي مباشر بالإضافة إلى تأثيرها المرن (والذي قد يكون مفيداً).

هناك عدد من مشابهاة السيروتونين (نوعية للشقيقة) أصبحت متاحة للاستعمال (الشكل 118-5). على الرغم من أن العديد منها له

الجدول 118-5، العلاج الوقائي للشقيقة

| الصفات الدوائية                   | العامل              | الجرعة          | التأثيرات الجانبية                           |
|-----------------------------------|---------------------|-----------------|--|
| حاصرات مستقبلات $\beta$ الأدرينية | بروبرانولول         | 40-160 مغ/يوم   | مضاد استقلاب في الربو . كوابيس . تعب . اغماء |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة     | نيتريلول            | 40-160 مغ/يوم   |  |
| مضادات قصر السيروتونين            | أميتريبتيلين        | 10 - 50 مغ      | خفاف النوم . تشوش ذهني . هفقل                |
|                                   | ماروكسين            | 10 - 50 مغ/يوم  | أرق . وسيل . اضطراب الوظيفة الجنسية          |
|                                   | سيرترالين           | 20-200 مغ/يوم   |  |
| حاصرات قناة الكالسيوم             | فيراميل             | 120-1000 مغ/يوم | إمساك . وذمة . انخفاض ضغط                    |
| معاكسات السيروتونين               | ميتيتراميد          | 2-8 مغ/يوم      | الاستخدام المتدبر يترافق مع تفاعلات تلبية    |
| مضادات الاختلاج                   | ديستروكسين الصوديوم | 100-1000 مغ/يوم | زيادة وزن . رعاش                             |
|                                   | غابابنتين           | 300-900 مغ/يوم  | وسيل   |



الشكل 118-1. لورازميد علاج الشقيقة: DHE= دي هيدروإرغوتامين.

متوسط الشدة وإن سبب جميع هذه المتلازمات غير معروف بالرغم من أن توزع الألم يشير إلى اعتلال في العصب مثلث التوائم.

العلاج إن علاج الصداع المنقودي قد يجهض الصداع الحاد أو يكون وقائي يمنع الصداع والصداع الحاد قد يستجيب لإعطاء الأكسجين بواسطة القناع (7-10 ل/د لمدة 15 دقيقة) والذي يكون فعالاً خلال

سنوات وهذه الهجمات لها قابلية للتحريض حتى بكميات قليلة من الكحول وهناك أشكال نادرة من الصداع المنقودي "الشكل المزمن" والتي تكون فيه فترة الهمود قصيرة (أقل من 14 يوم). "الصداع النصفى المزمن الانتيابي" تكون فيه الهجمات أقصر ويصيب النساء أكثر "الصداع النصفى المستمر وهو صداع وحيد الجانب مستمر

الجنول 116-8. الصداع الثانوي لأعراض دماغية أساسية

الأمراض الدماغية الوعائية

مسكة دماغية بنقص التروية

الزف داخل الدماغ

الزف تحت العنكبوت

الأمراض الالتهابية

التهاب الشرايين القحفية

التهاب أوعية CNS المعزول

متلازمة Tolosa - Hunt

الذئبة الحمامية الجهازية

أمراض افتراضية

التهاب السحايا

الخراجات

التهاب الدماغ

التهاب الجيوب

بعد الرض

وزم دموي تحت الحادية

تقيح

الأمراض التشريحية

ورم دماغي خبيث

ورم دماغي سليم

تقارن

أسباب أخرى

ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب

عدة دقائق في 7% من المرضى ويفيد أيضاً استخدام السوماتريبتان وديهيدرو ارغوتامين ويتضمن العلاج الوقائي الليتيوم والصوديوم والفيرباميل وميتزجيد والستيروئيدات القشرية ديفولبروكس وإن الصداع النصفي الانتيابي والمتلازمات المرافقة يستجيب عادة للاندومييتامسين.

## الصداع التوترى الشكل

تعرف هذه المتلازمة من الصداع بعدد من الميزات الألم عادة غير نابض ولكنه مستمر ويوصف عادة (بحس ضغط) وإحساس بالشد وعادة لا يكون وحيد الجانب وقد يكون جبهياً أو قفولياً أو معممياً ويكثر وجود الألم في الرقبة بخلاف الشقيقة. يستمر الألم عادة فترة أطول من الزمن (أيام) ولا يظهر ولا يزول بسرعة ولا يوجد نسمة ولا رهاب ضوء ولا رهاب صوت (الجدول 118-2) على الرغم من أن حدوث هذا الصداع يتعلق بالمرضى وسورته تتوافق مع الشدة العاطفية خاصة فإن الآلية المرضية قد تتعلق بالتقلص المديد للعضلات الرقبية والقحفية لهذا فالمصطلح الأكثر ملاءمة لهذه المتلازمة هو صداع التقلص العضلي.

ولا بد من التقييم الدقيق لحالة المريض وملاحظة وجود قلق أو اكتئاب. فقد أثبتت مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بجرعاتها الخفيفة أنها الأكثر فائدة في الوقاية من الصداع التوترى. ومع أن الأكثر استخداماً هو الأميتريبتيلين فهناك مواد جديدة الآن ذات تأثيرات جانبية أقل وبنفس الفعالية.

## متلازمات صداعية أخرى

إن العديد من متلازمات الصداع الحاد يجب تفريقها عن الشقيقة والصداع العنقودي والصداع التوترى. وهذه تتضمن صداع قصص الرعد وصداع الثلجات وصداع الجماع والآخر قد يكون غير مميز عن صداع النزف تحت العنكبوت ويحتاج CT وبزل قطني لنفي النزف ومتلازمات الصداع الثلاثة أكثر شيوعاً عند مرضى الشقيقة.

## الصراع الناجم عن

### آفات دماغية بنيوية

قد يكون الصداع ظاهرة لمرض أساسي بنيوي (الجدول 118-6) ويمكن مشاهدته في جميع الأمراض الوعائية الدماغية: الاحتشاء والنشبة الدماغية العابرة والنزف ضمن الدماغ أو تحت العنكبوت فصداع النزف تحت العنكبوت عادة شديد جداً ويوصف من قبل المريض بأنه الأسوأ في حياته. وقد يترافق مع صلابة النقرة وشلل العصب الثالث (عادة يؤثر على الحدقة) ونزف في الشبكية أو أمام الشبكية أو تحت الملتحمة ويظهر CT الرأس دم تحت العنكبوت أو داخل البطينات أو في مناطق أخرى داخل القحف.

وإن مرضى الصداع مع الحمى يشكلون مشكلة تشخيصية شائعة في قسم الاسعاف. صلابة النقرة عرض شائع ويؤكد المنشأ السحائي

بتحري علامتي بروودزنسكي وكيرنغ. يحدث الإقياء لدى حوالي 50% من المرضى والشك بالتهاب السحايا يتطلب فحوصاً أخرى بما فيها البزل القطني وإذا أظهر المريض علامات بؤرية مثل وذمة الحليمة أو اضطراب واضح في مستوى الوعي يجب إجراء CT للرأس قبل البزل القطني لنفي الآفات البؤرية مثل الخراجات أو التقيح تحت الجافية على الرغم من أن هذه الآفات نادرة الحدوث.

التهاب الجيوب الحاد: إن ألم الرأس هو التظاهرة الأكثر وضوحاً في التهاب الجيوب. ويترافق عادة مع التعب والحرارة الخفيفة ويتميز الألم بأنه كليل ومستمر وغير نابض ويتعرض بالحركة والسعال والكبس ويتحسن بمضادات الاحتقان الأنفية وأكثر ما يظهر الألم بعد الاستيقاظ أو بعد أي اضطجاع لفترة طويلة ويزول بوضعية الوقوف ويعتمد مكان الألم على الجيب المصاب فالتهاب الجيب الفكى يحرض ألم وجني وأذني وسني موافق مع مضض وجهي شديد. أما التهاب الجيب الجبهي فيحرض صداعاً جبهياً قد يمتد خلف المقلة وإلى قمة الرأس ويظهر مضض بجس الجبهة مع مضض نقطي على السطح السفلي للجزء الأنسي من الحلقة الحاجبية العلوية. أما التهاب الجيب الفريالي فيحرض ألماً بين أو خلف العينين مع انتشار إلى المنطقة الصدغية ويكون جس العيون والحجاج عادة مؤلماً وفي الحقيقة حركات

التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة: يحدث الصداع لدى 60% من المرضى ويسمى أيضا التهاب الأوعية الجيوممي للشرايين المتوسطة والكبيرة أكثر من 95% من المرضى عمرهم 50 سنة أو أكثر. ويحدث كل من التعب والحمى وفقدان الوزن والعرج المتقطع الفكي باكرا بالإضافة إلى الصداع. وإن الألم العضلي الرثوي العديد وهو متلازمة ألم شديد في العنق والكتفين والحوض يتواجد في نصف المرضى وقد تحدث الاضطرابات البصرية الناجمة عن التهاب العصب البصري بنقص التروية ويوصف الصداع عادة كألم ويتعرض ليلا وبعد التعرض للبرد. ويكون عادة الشريان الصدغي السطحي محمرا ومؤلما جدا وقد يغيب النبض فيه. وترتفع عادة سرعة التثفل وسطيا 100 مم/سا ويلاحظ عادة فقر دم ويثبت التشخيص بخزعة الشريان الصدغي ولأن الالتهاب قطعي فقد نحتاج إلى مقاطع كبيرة أو متعددة. وإن العلاج بالبريديزون مفيد جدا ويجب إعطاؤه مباشرة لحماية البصر في الجانب المصاب.

### الصداع في الأمراض الجهازية

إن العديد من الأمراض الجهازية تترافق مع الصداع كعرض بارز وبعض هذه المتلازمات الأكثر انتشارا ملخص في (الجدول 118-7).

العين نفسها تثير الألم. ويسبب التهاب الجيب الودي ألما في الحجاج وقمة الرأس وأحيانا في المناطق الجبهية أو القفوية ونادراً ما يكون الالتهاب المزمن سبباً للصداع.

أورام الدماغ: تسبب أورام الحفرة الخلفية (خاصة المخيخ) الصداع عادة وخاصة إذا حدث الاستسقاء بسبب الانسداد الجزئي لجريان CSF أما في أورام فوق الخيمة فيقل حدوث الصداع ويتظاهر باضطراب الحالة العقلية أو شذوذات بؤرية أو نوبات صرعية. وعلى الرغم من أن ارتفاع الضغط داخل القحف يترافق عادة مع صداع ولكنه لا يكون عادة الآلية البدئية للصداع لأن ارتفاع الضغط وحده لا يؤدي دائما إلى تخرب البنى الحساسة للألم.

ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب IIH: تدعى هذه المتلازمة أيضا ارتفاع الضغط داخل القحف السليم وتعرف بارتفاع الضغط داخل القحف بدون دليل على آفة بؤرية أو استسقاء أو وذمة دماغية شديدة وتحدث عادة بين أعمار 15 و 45 سنة وتشيع عند النساء البدنيات ويتميز هذا الاضطراب بصداع ومع الوقت يحدث لدى المرضى اضطراب بالرؤية مثل تحدد الساحة البصرية المحيطية وزيادة حجم البقعة العمياء. وتشوش رؤية خفيف وشفع ثانوي لشلل العصب المبعد ويظهر فحص قعر العين وذمة حلحمة والتي تكون عادة أشد مما هو متوقع حسب الصورة السريرية. IIH عادة سليم ومحدد لذاته لكنه قد يؤدي إلى فقدان بصري حتى درجة العمى والصداع عادة مختل البدء ومعمم وخفيف الشدة وأسوأ في الصباح وبعد الجهد (السعال أو الكبس).

وتترافق الحالة عادة مع تناول الأدوية. التسمم بفيتامين A. Nolidixic. Acid، دانازول (دانوكرين)، ايزوترتينون (أكايوتان). بالإضافة إلى سحب الستيروئيدات القشرية كما يترافق مع الاضطرابات الجهازية مثل قصور جارات الدرق والذباب. يكون CT عادة طبيعيا لكن قد يظهر بطينات صغيرة وسرح تركي فارغ في بعض الحالات والضغط الانفتاحي ل CSF مرتفع عادة حوالي 250-450 مم ماء مع تموج الضغط بشكل واضح عند مراقبته لفترة طويلة.

العلاج: بعد نفي الأسباب الثانوية ل IIH يوضع المريض على حمية غذائية لتخفيف الوزن وقد أثبتت مثبطات الأنزيم المحول C.AI (استيازولاميد) والستيروئيدات القشرية فعاليتها في ضبط الصداع ويعطى فورسيمايد كخط ثان في العلاج لإنقاص إنتاج CSF. وإن البزل القطني المتكرر غير شائع الاستخدام على الرغم من أنه يخلص من الصداع لفترة قصيرة وتعتبر عملية مفاغرة CSF (التحويل البطينية البريتوانية) ضرورية أحيانا أما المرضى الذين يعانون من فقدان بصري متطور فقد ظهر أن تثقيب غمد العصب البصري يحمي ويعيد الرؤية في 80-90% ويحدث شفاء الصداع في الغالبية العظمى. وإن انخفاض الضغط داخل القحف (عادة ثانوي لتسريب CSF بعد الرض أو البزل القطني) قد يسبب أيضا صداع يحرض بالوقوف.

الصداع بعد الرض: الصداع عند هؤلاء الأشخاص ليس له نوعية خاصة ويترافق مع التهيج واضطراب التركيز والنسابة واضطراب الذاكرة ودوار خفيف. ويتواجد القلق والاكتئاب بدرجات مختلفة. وتتوافر عدة طرق علاجية ويفيد استخدام أميتريبتيلين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وأحيانا تفيد المرخيات العضلية وحالات القلق.

الجدول 118-7، الصداع الثانوي بأمراض الجهازية

الأمراض العقلية، القساوية، الاستقلابية

أورام الغدة الشرايين خبيث (مثل ورم القوات)

عصاة التهابات

داء قوشنج

النكروسيات

مرض حازات الدرق

داء راجب

الأمراض المزمنة

مرض كايون الداء

توقف التنفس أثناء النوم

دواليمة

التحول

انحراف

حجب الكلى

صداع حب المكبات

عوامل أخرى: ديزيدامول، سكوتسول، acetaminophen

حاصرات قناة الكالسيوم

والمرخيات العضلية والعلاج الفيزيائي والحقن الموضعي للمسكنات ومضادات الالتهاب

### الحثل الودي الانعكاسي RSD

يشكل RSD متلازمة تتألف من ألم وفراط حس وتغيرات ذاتية وتقريباً أي نوع من الأذيات يؤدي إلى RSD وهذا يتضمن الرضوض الكلية والتمزقات والحروق وتتطور أعراض RSD تدريجياً على مدى أيام أو أسابيع وتنقسم إلى 3 مراحل تختلف مدتها بشكل واضح وتتميز المرحلة الحادة بالألم العفوي أو الألم الحارق والذي يقتصر على منطقة وعاء معين أو عصب محيطي أو جذر عصبي. فراط التألم (ألم يتميز بفراط الفعالية "إحساس تال" للمنبه) قد يحدث مع خلل الحس.

مرحلة الحثل تبدأ عادة بعد 3-6 أشهر من الأذية وتتميز بالألم حارق عفوي وفراط تألم أكثر وضوحاً في المرحلة الحادة تصبح الأظافر مشققة أو مثلمة ويتحدد نمو الشعر بالإضافة إلى ذلك ينقص مدى حركة المفاصل وتضمر العضلات ويحدث تخلخل العظام والوذمة ويحدث الضمور عادة بعد أكثر من 6 أشهر على الأذية. يصبح الألم أقل وضوحاً ويصبح الجلد بارداً وشاحباً ومزرقاً مع زيادة أو نقص في التقرق وتحدث التغيرات الضمورية غير العكوسة في الجلد والنسيج تحت الجلد فيصبح الجلد ناعماً ولامعاً مع ضمور النسيج تحت الجلد وتصبح الأصابع مستدقة والمفاصل ثابتة مع حدوث تقفصات. و يترافق RSD عادة مع تغيرات سلوكية واضحة والتي قد تتضمن عدم ثباتية عاطفية وقلق وانسحاب اجتماعي.

تشخيص RSD سريري بشكل أساسي ويعتمد على قصة المريض وفحصه السريري ولا يوجد فحوص تشخيصية نوعية لهذه الحالة وإن آليات تطور العلامات والأعراض في RSD غير محددة تماماً ويمكن إراحة العديد من المرضى من الألم عن طريق الحصار الودي وذلك بالحصار الحسي للعقد الودية المعصبة للأجزاء المؤلمة أو عن طريق حصر الألياف المقوية للأدرينالين وبذلك يتبين أن الألم سببه ودي فتتبط الودي هو المبدأ الأساسي في المعالجة ويعتبر الحصار الجهازى الوريدي لمقويات الأدرينالين  $\alpha$  بمادة فنتولامين طريقة جيدة لحل الودي ويفيد إعطاء مضادات الالتهاب والأميتربتيلين ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة الأخرى في علاج الألم المزمن الحارق بينما مضادات الاختلاج (كاربامازيبين أو فينوتئين) والأدوية المضادة للتشنج (باكولوفن) تفيد في الألم النوبي أو المختلف الشدة.

### آلام العنق والظهر

معظم المرضى الذين يعانون من ألم عنقي حاد أو ألم ظهري لديهم اضطرابات عضلية هيكلية والتي تكون محددة لذاتها ولا تحتاج علاجاً خاصاً وقد ينشأ الألم عن عدة مواضع منها الفقرات والأقراص بين الفقرات والسطوح المفصالية والعضلات وأربطة العمود الفقري. ولأن العمود الصدري مصمم ليؤمن الصلابة أكثر من الحركة فإن

### الألم العصبي القحفي

إن الألم العصبي يفرق عن آلام الرأس الأخرى بقصر الهجمات (عادة 1-2 ثانية أو أقل) وينمط توزع الألم ويستجيب الألم العصبي للعلاج بجرعات مناسبة من مضادات الاختلاج مثل الفينوتئين، الكاربامازيبين وغابابنتين وأحياناً باكولوفن.

ألم مثلث التوائم: في ألم مثلث التوائم (المرحلة المؤلمة) يكون الألم طاعناً وتشنجياً ووحيد الجانب في أحد فروع العصب مثلث التوائم يستمر لثوان ولكنه يحدث عدة مرات باليوم لمدة أسابيع ويحرض بشكل مميز حتى باللمس الخفيف لمناطق معينة في الوجه مثل الشفة واللثة وفي عدد قليل من الحالات يكون ناجماً عن التصلب العديدي أو أورام الزاوية الجسرية المخيخية أو أمهات الدم أو التشوهات الشريانية الوريدية على الرغم من أنه في هذه الحالات (بخلاف ألم مثلث التوائم الحقيقي) يوجد عادة علامات موضوعية لخلل عصبي مثل وجود مناطق نقص حس في هذه الحالات (المعرضية) من الألم العصبي يكون الألم عادة غير نموذجي وقد يهدد ألم مثلث التوائم الحياة عندما يؤثر على الأكل. إذا فشلت المعالجات الدوائية مثل الكاربامازيبين فيمكن إجراء عدد من العمليات الجراحية بما فيها إزالة ضغط الوعاء الدموي الصغير عن العصب أو قطع الجزء الحسي من العصب مثلث التوائم.

ألم العصب اليلعومي اللساني: وهو اضطراب نادر وأقل شيوعاً من ألم مثلث التوائم وهو ألم شديد انتيابي قصير طاعن وحيد الجانب ينتشر من الحلق إلى الأذن وبالعكس ويتحرض عادة بتحريض مناطق معينة "منطقة محرضة" (مثل الحفرة اللوزية أو جدار البلعوم) ويحرض البلع الهجمة أحياناً وكذلك كل من التثاؤب والكلام والسعال وإذا فشلت المعالجة الدوائية يجب إزالة ضغط الوعاء الدموي الصغير عن العصب جراحياً.

الألم العصبي بعد العقبول: يسبب الحلأ المنطقي الصداع بإصابته الأعصاب القحفية في تلك الحالات. وفي بعض الحالات يتلو المرض الحاد الأساسي ألم شديد حارق ومستمر وقد يزول هذا الألم بعد عدة أسابيع أو يبقى (خاصة عند المسنين) لأشهر أو سنوات يكون الألم موضعاً فوق توزع العصب المصاب ويترافق مع مضمض شديد حتى باللمس الخفيف ويعتبر الفرع الأول للعصب مثلث التوائم أكثر الأعصاب إصابة (الحلأ العيني) ويترافق أحياناً مع التهاب قرنية وملتحمة وعندما يصاب العصب السابع (الحلأ الركبي) يحدث الألم في مجرى السمع الظاهر وشحمة الأذن وأحياناً يحدث شلل مرافق في العصب الوجهي (متلازمة رامزي هنت).

الألم العصبي القفوي: تتضمن هذه المتلازمة المأ قفوياً يبدأ في قاعدة القحف ويتحرض عادة ببسط العنق ويظهر الفحص السريري مضمضاً في منطقة العصب القفوي واضطراباً حسياً في القطاع الجلدي C2 ويتضمن العلاج استخدام الطوق الرقبى الطري

والعلاج الفيزيائي لتقوية عضلات العنق (الشكل 118-2) ونتوجه للجراحة في حال تطور مشكلة عصبية.

### ألم أسفل الظهر الحاد

نفس التغيرات التي تصيب العمود الرقبي يمكن أن تصيب العمود القطني ولأن النخاع الشوكي ينتهي في مستوى الفقرات القطنية الأولى فإن تضيق القناة الفقرية القطنية من أمراض القرص بين الفقرات والقسط الفقاري التنكسي سيصيب جذور ذيل الفرس وإن أكثر المستويات إصابة في أمراض القرص الفقري التنكسية هي في مستوى ق4، ق5 و ق5، ع1 وهذا بنجم عنه الشكوى الشائعة من العصب الوركي بسبب تخريش الجذور القطنية السفلية.

ويميل الألم للتحسن بالجلوس أو الاستلقاء على عكس الألم الناتج عن الأورام الشوكية أو الفقرية والذي يتعرض بالاستلقاء المديد. ويظهر الفحص فقدان البرخ الطبيعي القطني (Lordosis) وتشنج العضلات حول الشوكية ويتعرض الألم برفع الساق المستقيمة نتيجة لتمطط الجذور القطنية السفلية وفي حوالي 10% من الحالات يحدث انزلاق جانبي للقرص الفقري مما يؤدي إلى ضغط الجذور أكثر.

قد يتظاهر التضيق الشوكي في المنطقة القطنية "كمخرج مقطوع عصبي" والذي يوصف عادة على أنه ألم في الإلية أحادي أو ثنائي الجانب بسوء بالوقوف والمشي ويخف بالراحة أو العطف عند الخصر وقد يعاني المرضى من ألم يزداد بالمشي على منحدر عكس مرضى العرج المقطع الوعائي والذين يكون الألم على أشده بالصعود للأعلى ووسائل علاج الألم القطني مشابهة لعلاج الألم الرقبي مع الاحتفاظ بالجراحة لمرضى العلامات العصبية والعلامات المرضية الواضحة على الصور الشعاعية معظم حالات ألم أسفل الظهر حتى حالة تمزق القرص بين الفقرات يمكن أن تعالج علاجاً محافظاً بفترة قصيرة من الراحة والمخيمات العضلية والمسكنات وكذلك فإن الراحة المديدة في السرير لم تعد مطلوبة إلا عند مرضى الألم الشديد ويعتبر تثقيف المريض مهماً حول الوضعية المناسبة للجلوس والتمارين المناسبة للظهر وكذلك المعالجة الفيزيائية وإن مناورات المعالجة باليدين تبقى للمرضى الذين لا يوجد لديهم أدلة على آذية عصبية أو عدم ثباتية شوكية.

تمزق الأقراص الصدرية نادر جداً فالألم الصدري الحاد قد ينتج عن تسلخ الأبهر أو خثار الشريان الفقري الأمامي.

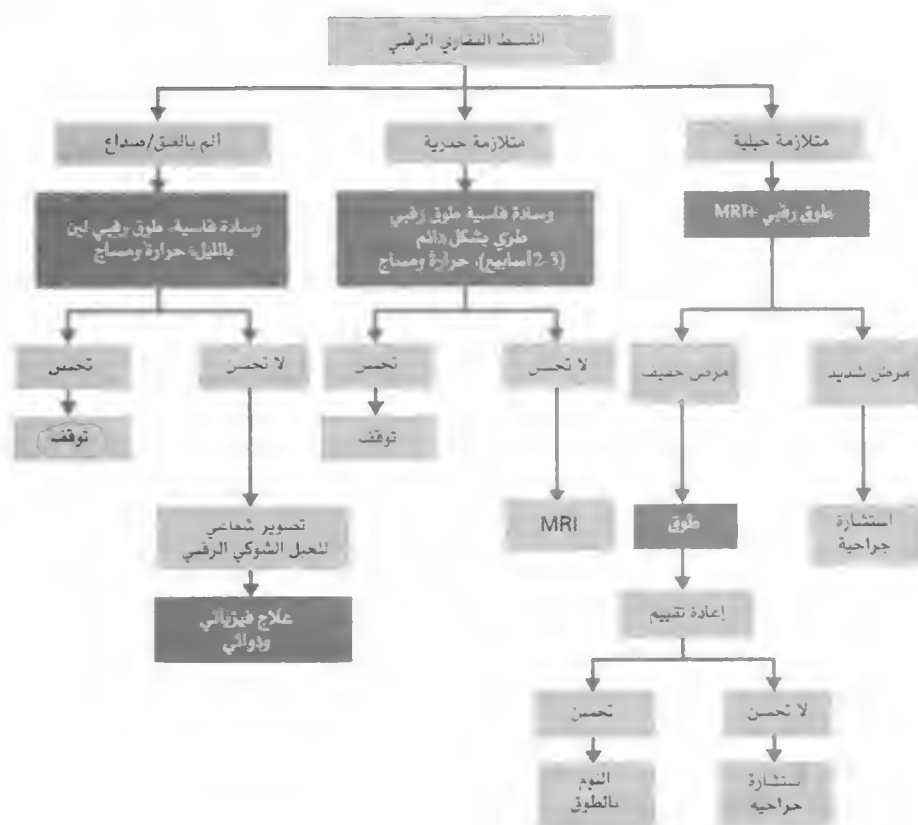
### القسط الفقاري الرقبي

وهو اضطراب تنكسي في الأقراص بين الفقرية الرقبية يؤدي إلى تشكل المناقير وضخامة في السطوح المفصالية الملاصقة والأربطة وهو المرض الأكثر شيوعاً في العيادات العصبية ويتظاهر شعاعياً في أكثر من 90% من الناس فوق عمر 60 سنة. ولأسباب غير معروفة فإن درجة الشذوذ التشريحي لا تتناسب مع الأعراض والعلامات السريرية. وقد يمثل المرض السريري مركباً من التغيرات التنكسية الطبيعية المتعلقة بالعمر في العمود الرقبي وتضيقاً ولادياً أو تطورياً في القناة الفقرية الرقبية وهذه العملية قد تتعرض بالمرض وقد تتظاهر كمنق متصلب مؤلم مع أو بدون أعراض وعلامات لتخريش الجذور العصبية أو انضغاط الحبل الشوكي. والمرضى الذين يعانون من تخريش الجذور يشكون من ألم وخدر ينتشر إلى الطرف تقريباً في التوزع الجذلي للجذر العصبي المصاب والفقدان الحسي الشديد غير شائع وبالتأكيد أقل وضوحاً من الأعراض (الجدول 118-8) ويرفع المريض عادة ساعده ويعطفه خلف رأسه للتخفيف من الألم. وإن العلامات العصبية الموضوعية قد تقتصر على عدم تناظر المنعكسات لأن الضعف العضلي قد يختفي بوجود الألم والمرضى الذين لديهم درجة ما من انضغاط النخاع الشوكي يشكون من اضطرابات في المشي واضطراب في المثانة. والفحص السريري يظهر تشنجاً في الأطراف السفلية وهؤلاء المرضى يحتاجون لتقييم شعاعي MRI أو CT. وإن الصورة الشعاعية البسيطة للرقبة تعطي معلومات قليلة ما عدا عند مرضى الداء الريثاني الذين يشتبه عندهم بوجود انغلاف قاعدي أو تحت خلع فوقي أطلسي.

وإن القسط الفقاري الرقبي شائع جداً بين الناس وقد يتظاهر مترافقاً مع مرض آخر في الحبل الشوكي. ومن الأمراض الأخرى التي تشبه القسط الفقاري الرقبي لدينا التصلب العديد والتصلب جانب الضموري. ونادراً مرض جهاز مركب تحت حاد (عوز B12 Vit). ويتضمن العلاج المحافظ استعمال مضادات الالتهاب والتثبيت الرقبي

الجدول 118-8. التلازمات الجذرية الشائعة بأمراض الأقراص بين الفقرية

| المسافة القرصية | الحذر المصاب | العضلات المصابة             | مكان الألم الحذر       | المنعكسات المصنفة |
|-----------------|--------------|-----------------------------|------------------------|-------------------|
| C4-C5           | C5           | الدالية - ثنائية الرأس      | الكشف                  | ذات الرأس         |
| C5-C6           | C6           | باسطات الرمخ                | الحفرة الكعبرية        | مثلثة الرؤوس      |
| C6-C7           | C7           | مثلثة الرؤوس                | الأصبع الوسطى          | العصيدة الكعبرية  |
| C7-T1           | C8           | عضلات الأذالية لليد         | الأصبع الرابع و الخامس | عطف الأصبع        |
| T1-T4           | T4           | مربعة الرؤوس                | مقدمة الصدر            | منعكس الركبة      |
| T4-L5           | L5           | الشلوية                     | الإبهام / ظهر القدم    |                   |
| L5-S1           | S1           | العضلات "نوامية" / الإليوية | جانب القدم / الأخمص    | منعكس الكاحل      |



الشكل 118-2. لوجارتمية معالجة الضغط الرقبي.



## اضطرابات الرؤية والسمع

المتماثل إلى آفة خلف التصالب البصري والعمى الرباعي هو آفة أصفر في الساحة البصرية وقد تكون علوية (والتي تشير إلى آفة في الفص الصدغي) أو سفلية (تشير إلى آفة في الفص الجداري) يشير العمى الشقي الصدغي إلى آفة في التصالب مثل أورام النخامة. ويحدث العمى الأفقي في حال الأذية الوعائية للشبكية وتشير العتبات الوضائية إلى أهلاس من أضواء لامة وإذا كانت أحادية الجانب فقد تكون ناجمة عن انفصال شبكية وإذا كانت ثنائية الجانب فهي تشير إلى نقص الدم القفوي (كما في الشقيقة) أو النوبات الصرعية ووجود أي موجودات مشبهة في فحص المقابلة السريرية هو مبرر لفحص المجال البصري.

### الحدقات

إن تقبض الحدقة ينجم عن تحريض الجزء نظير الودي من العصب المحرك العيني (العصب الثالث) بينما توسع الحدقة يتواسطه الجهاز الودي وإذا اختل التوازن بين هذه الأجهزة ينتج عدم التساوي الحدقي (تفاوت الحدقتين) فلا بد من فحص الحدقات بكل من الضوء الساطع والباهت وإذا كان تفاوت الحدقتين يزداد في الانتقال من الضوء الباهت إلى الساطع فهذا يشير إلى آفة في الجهاز نظير الودي (الشكل 119-2). وإن التفاوت الحدقي الفيزيولوجي يتميز باختلاف حجم الحدقات والتي تظهر بشكل أقل في الأضواء الساطعة ولا يرافقها أي موجودات مرضية.

ويجب ملاحظة الاستجابة المباشرة والانعكاسية في كل عين فني الاستجابة الانعكاسية عندما يضاء الضوء تجاه عين واحدة تقبض الحدقتين معاً وأفضل ما يفحص ذلك (فحص الضوء المتأرجح) حيث يحرك الضوء بسرعة من عين إلى أخرى وإذا كان هناك توسع في حدقة واحدة بتحريك الضوء إليها من الجانب الآخر فهذا يجب أن يطرح احتمال شذوذ في العصب البصري في تلك العين وهذا الشذوذ يسمى الاضطراب الحدقي الوارد. وإن الاستجابة الحدقية للمطابقة تفحص بالطلب من المريض أن ينظر أولاً إلى البعيد ثم إلى إصبع الفاحص على بعد 12 إنش فيجب أن تتقبض الحدقة بشكل متناظر وسريع.

يجب البحث عن الإطراق فوجود حدقة كبيرة غير متفاعلة مع إطراق يشير إلى آفة في العصب المحرك العيني (شلل العصب القحفي III) تقطع التعصيب نظير الودي للحدقة وإن الشلل المرافق بالعضلات المستقيمة الأنسية والسفلية والمنحرفة السفلية ينجم عنه انحراف العين للأسفل والوحشي "أسفل والخارج" ويشكو المريض من الشفع. ومن الأسباب الشائعة لشلل العصب الثالث الانضغاط بأدم على حساب الشريان الوصلي الخلفي أو الفتق عبر الخيمة أو نقص التروية

## اضطرابات الرؤية وحركات العين

### فحص الجهاز البصري

#### القدرة البصرية

يجب أن يبدأ الفحص السريري للوظيفة البصرية بفحص القدرة البصرية ويجب أن يستعمل المريض العدسات المصححة إذا كانت متوفرة. وإذا كان بالإمكان يجب أن يجري الفحص بواسطة لوحة Snellen على بعد 20 قدم لتصغير تأثير حجم الحدقة ومطابقة العدسة على القدرة البصرية. وعندما تكون أسوء الانكسار مسؤولة عن نقص القدرة البصرية فيمكن تحسين الرؤية بجعل المريض ينظر من خلال ثقب صغير. إذا كانت القدرة المصححة في عين أقل من 40/20 فذلك يشير إلى أذية العدسة (ساد) أو الشبكية أو اضطراب في السبيل البصري الأمامي (قبل التصالب) ويجب أن يتم فحص رؤية الألوان في كل عين حتى عندما تكون القدرة البصرية طبيعية وإن مرضى آفات العصب البصري قد يشكون من أن الألوان تبدو كأنها "ممسوحة" في العين المصابة.

#### الساحة البصرية

إن الفحص الدقيق للساحة البصرية (الشكل 119-1) يمكن عادة من تحديد مكان الآفة التي تؤثر على الجهاز البصري الوارد (الحسي) ويجب فحص الساحة في الأرباع الأربعة بمقارنة ساحة المريض مع ساحة الفاحص (المقابلة) وإن سؤال المريض عن عدد أصابع الفاحص الممدودة أكثر حساسية من تحريك شيء ما في فحص خلل الساحة البصرية يجب أن يتم الفحص في جهة واحدة ثم في الجهتين لأن وجود اضطراب (خاصة في نصف الساحة البصرية اليسرى) بالفحص الثاني فقط (همود extinction) يشير إلى آفة في الفص الجداري المقابل.

وإن فقدان الرؤية الجزئي أو الكلي في عين واحدة يشير فقط إلى أذية في الشبكية أو أذية العصب البصري أمام التصالب بينما شذوذات الساحة البصرية التي تطل كلاً العينين تشير إلى آفة في التصالب أو بعده. أما العتبات فهي مناطق من فقدان البصر الجزئي أو الكلي وقد تكون محيطية أو مركزية فالعتبات المركزية تؤثر على البصر بشكل كبير كنتيجة لأذية ألياف اللطخة بينما العتبات التي تؤثر على نصف الساحة البصرية تسمى عمى شقي. ويشير العمى الشقي

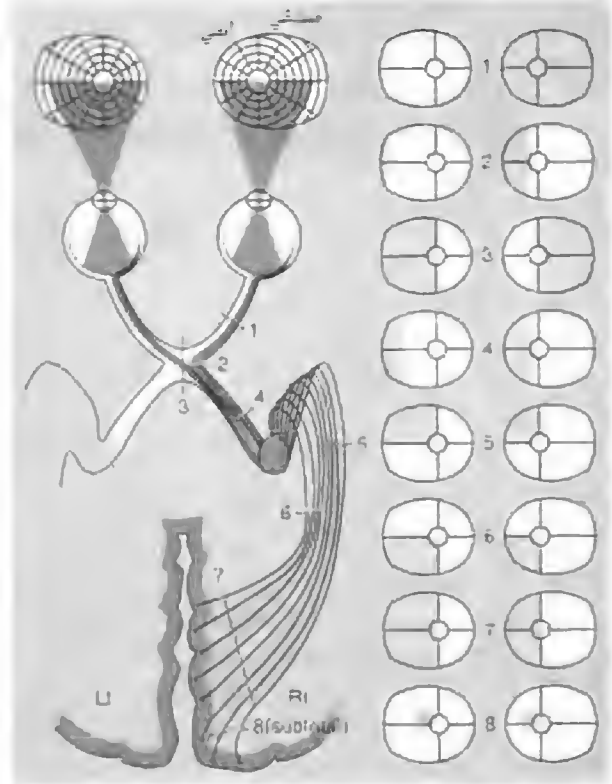
تتقبض بالرؤية القريبة ولا تتقبض بالضوء وتترافق عادة مع الإفرنجي العصبي وأحياناً مع الداء السكري لذلك تسمى اختراق ضوء. رؤية قريبة. وقد تحدث في آفات ظهر الدماغ المتوسط حيث يكون هناك شذوذات في التحديق العمودي وانكماش في الأجفان ورأفة تقاربية انكماشية. أما الحدقة المقوية (حدقة آدي Adie) فهي تتقبض ببطء وبشكل غير كامل استجابة للضوء وهي عادة موجودة عرضياً في الفحص ولكن قد تترافق مع غياب المنعكس (متلازمة آدي) ولقد افترض أن هذا الاضطراب ناجم عن فقدان التعصيب نظير الودي يشير رقص البؤبؤ (Ilippus) إلى عدم ثبات حدقي مع اهتزاز متزامن في حجم الحدقة وتعتبر ظاهرة طبيعية.

### حركات العين

تساعد عدة عناصر في القصة المرضية على تقييم مريض الشفع هل الشفع عمودي بشكل أساسي أم أفقي وهل هو أكبر بالنظر إلى اليمين أم اليسار وإن تضاعف الرؤية الذي يختلف خلال النهار يشير إلى الوهن العضلي الخيم وهل الشفع أعظمي بالنظر للقريب أم البعيد حيث تشير الصعوبة الأكبر في الرؤية القريبة إلى أذية في العضلة المستقيمة الأنسية أو العصب المحرك العيني أو الجهاز المقرب بينما ضعف العصب المبعد العيني ينجم عنه شفع أفقي بالنظر إلى الأجسام البعيدة وإن الشفع بعين واحدة ينجم عادة عن أمراض الشبكية أو العدسة ويصحح بجعل المريض ينظر من خلال ثقب دقيق ما لم يكن السبب نفسي المنشأ.

ويجب أن يبدأ الفحص بتحديد وضعية الرأس والعينين في وضعية التحديق البدئي ويتم فحص كل من الملاحقة الناعمة وحركات العين الإرادية في الاتجاهات الأفقية والعمودية لتحديد فيما إذا كان التحديق متوافق أو غير متوافق تشير حركات العين غير المتوافقة إلى أذية في جذع الدماغ (في مستوى نواة العصب المحرك العيني أو اتصالاته) أو الأعصاب المحيطية (القحفي VI, IV, III) أو عضلات العين (الاعتلال العضلي العيني) أو الوصل العصبي العضلي (الوهن العضلي الخيم أو التسمم الوشقي) وإن الخلل الكبير في مدى حركات العين قد يعطي معلومات تشخيصية كافية وربما في العديد من الحالات بالرغم من أن المريض يشكو من شفع لا يوجد شذوذ واضح في فحص حركات العين وإن فحص المنعكس القرني قد يساعد في التعرف على الاضطراب في هذه الحالات ويطلب من المريض أن ينظر إلى ضوء يسقط على العين مباشرة فإذا كانت الحدقتان متوافقتان سيكون المنعكس الضوئي منازحا 1 ملم عن مركز القرنية باتجاه الأنف وإذا كانت إحدى العينين منحرفة أنسيا سينحرف المنعكس للخارج وبالعكس.

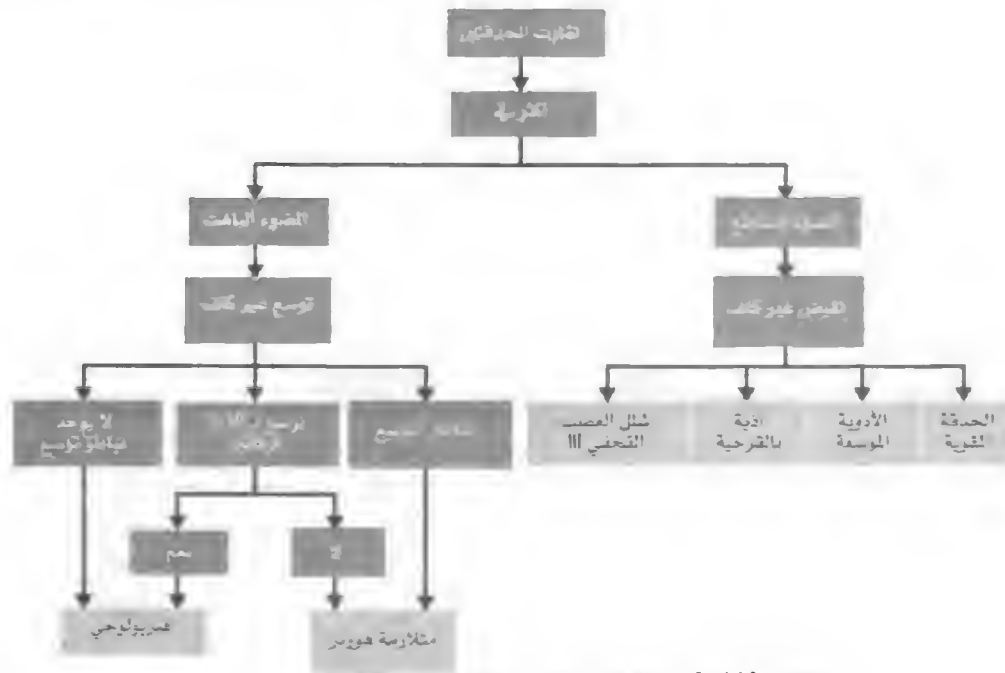
يعصب العصب المبعد VI المستقيمة الوحشية بينما العصب البكري IV المائلة العلوية والتي تحرف العين للأنسي وتخفضها للأسفل في وضعية التقريب (كما وأن المريض يحاول النظر للأسفل). وتعصب باقي العضلات بالمحرك العيني III. إن شذوذات الأعصاب القحفية في جذع الدماغ تترافق غالباً مع علامات أخرى مثل الضعف أو الرنح أو الرتة. وللعصب المبعد مسار صاعد طويل عبر الحفرة الخلفية حيث يكون معرضاً للانضغاط في مواضع متعددة كنتيجة لزيادة



الشكل 1-119. الحقل البصري الذي يرافق أذيات السبيل البصري. 1: المصب البصري: الكفة أحادية الجانب. 2: جانبي اتصال البصري: العمى الشقي المتماثل غير الكامل المتناقص. 3: اتصال البصري المركزي. العمى الشقي الصدغي ثنائي الجانب. 4: المسار البصري: العمى الشقي المتماثل غير الكامل. 5: العروة الصغرية للشمع البصري، عمى ربعي علوي مقابل كامل أو جزئي متطابق. 6: الامتدادات الجدارية (العلوية) للشمع البصري: عمى ربعي سفلي معائلي كلي أو جزئي متطابق. 7: القطع القفوي الجداري الكامل للشمع البصري: عمى شقي متماثل كامل مطابق مع انحراف فيزيولوجي للبقعة الصفراء، وعادة تبقى الرؤية المركزية سليمة (المحافظة على اللطخة). 8: الأذية الجزئية للقشر البصري: العتامة المائلة المطابقة تنتشر عادة على الأقل في الساحة المركزية.

عند مرضى السكري أو التهاب الأعصاب، ويفترض إن شلل العصب الثالث ينجم عن نقص التروية فقط عندما يحافظ على سلامة الحدقة تماماً ويكون هناك شلل كامل في العضلات المحركة للعين والرافعة للجفن.

وإن الحدقة الصغيرة غير المتفاعلة والمترافقة مع إطراق تشكل متلازمة هورنر وتنتج عن أذية الألياف الودية للحدقة وقد تترافق مع خلل التعرق وحيد الجانب الناجم عن أذية الألياف الودية وقد تتجم عن آفات تحت المهاد أو جذع الدماغ أو الحبل الشوكي الرقبوي أو الألياف الودية الواردة إلى الحدقة. وإن متلازمة هورنر الناجمة عن إصابة الألياف الودية قد تكون العلامة الأولى لأورام قمة الرئة (بانكوس) أو قد تحدث في الأمراض التي تصيب الشريان السباتي. أما حدقة أرجيل روبرتسون فهي حدقة صغيرة غير منتظمة



الشكل 119-2. مخطط مقارنة تفاوت الحدقتين.

العينان بعكس جهة الشلل أما آفات جذع الدماغ فتسبب شللاً متوافقاً للجانبين المتوافق (تنظر العينان إلى جهة الشلل الشقي) بينما آفات الحزمة الطولانية الأنسية والتي تصل بين نوى العصب المبعد والعصب المحرك العيني تؤدي إلى شلل داخل النوى وفي هذه الحالة ينتج عن التحديق الأفقي فشل في تقريب إحدى العينين ورأفة في العين التي في وضعية التباعد تتوضع الآفة في جهة فشل التقريب وتشاهد الآفات ثنائية الجانب عادة في التصلب العنيد.

#### تنظير قعر العين:

يجب فحص الشبكية بشكل دقيق عند كل مريض بواسطة منظار قعر العين المباشر والذي يؤمن منظراً مكبراً لقعر العين بدون الحاجة لتوسيع الحدقة.

#### فقد البصر أحادي الجانب

قد ينجم عن آفات القرنية أو العدسة أو الجسم الزجاجي أو الشبكية أو العصب البصري وفحص العين الدقيق يكشف عادة الآفات العينية أو آفات الشبكية لكن الأذيات الحادة في العصب البصري (التهاب العصب البصري الحاد) قد لا تترافق مع شذوذات في حليمة العصب البصري وإن التهاب العصب البصري يتميز بالتهاب في العصب البصري مترافق مع اضطراب غير متماثل في الرؤية وتشير عبارة التهاب الحليمة إلى تغيرات في العصب البصري واضحة بتنظير قعر العين أما التهاب العصب خلف المقلة فهو التهاب في العصب دون تغيرات مرئية بفحص قعر العين.

يشكو مريض التهاب العصب البصري من صعوبة الرؤية في العين المصابة وقد يكون فقد البصر مخاتلاً ويميز فقط عندما تغلق العين

الجدول 119-1. الأسباب الرئيسة للشلل العيني الحاد

| الحالة                       | المعالم التشخيصية  |
|------------------------------|--|
| ثنائية الجانب                |  |
| التسمم الوشيتي               | طعام ملوث، الطبخ بدرجات حرارة عالية                                |
| الوهن العضلي الوخيم          | إصابة الحدقات  |
| اعتلال الدماغ لميرنكيه       | درجات متموجة من الشلل تستجيب للابدروفونيوم كلوريد وريدب (Tensilon) |
| اعتلال أعصاب قحفية           | عوز غذائي تستجيب للنيامين وريدب                                    |
| متعدد حاد                    | اثنان تنفسي سابق، ارتفاع مستوى البروتين                            |
| سكتة جذع الدماغ              | CSF  |
| أحادية الجانب                | علامات جذع دماغ أخرى   |
| أم دم الشريان الوعائي الخلفي | العصب القحفي الثالث إصابة الحدقة                                   |
| مكربي - مجهول السبب          | العصب الثالث أو السادس عدم إصابة الحدقة                            |
| الوهن العضلي الوخيم          | كما في السابق  |
| سكتة جذع الدماغ              | كما في السابق  |

الضغط داخل القحف لذلك فشل العصب السادس قد يكون علامة موضعية كاذبة والجدول (119-1) يدرج الأسباب الرئيسة للشلل العيني الحاد.

تنظم حركات العين المتوافقة بالمسارات فوق النووي من نصف الكرة المخية إلى الحزمة الطولانية الأنسية في جذع الدماغ وإن آفات نصف الكرة المخية الناجمة عن النزف أو الاحتشاء أو الأورام تؤدي إلى اضطراب التحديق المتوافق للجانب المعاكس لذلك تنظر

تكون وذمة الحليمة شديدة وتؤدي آفات التصلب البصري أو السبيل البصري ما بعد التصلب إلى نموذج خاص من فقد الرؤية الجرتي كما هو موضح في الشكل (119-1). وتؤدي الأذية ثنائية الجانب في التسمع البصري أو القشر البصري إلى العمى القشري ويكون منعكس الحدفة للضوء طبيعي وكذلك فحص قعر العين والمريض أحياناً لا يدرك أنه أعمى (متلازمة أنتون Anton) ويشخص المريض عادة بشكل خاطئ على أن لديهم اضطراب تحويلي. وأكثر ما يحدث العمى القشري العابر في قصور الشريان القاعدي ولكنه يشاهد أيضاً في اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر وإن العلامات البصرية الإيجابية (مثل العتات الومضانية أو الشرر العيني) مميزة لنسمة الشقيقة وربما تعكس قلة الدم في الفصوص القفوية ناجمة عن التقيض الوعائي وقد تغطي كل من التشوهات الشريانية الوريدية والأورام والنوبات الصرعية نفس الأعراض ويجب أن تفرق عن الشقيقة مع النسمة بالقصة الدقيقة والفحص بالإضافة إلى التصوير الشعاعي في بعض الحالات الخاصة. إن الأهلوس البصرية هي إحساس بصري كاذب غير معتمد على منبه ضوئي خارجي وقد تكون بسيطة أو معقدة، موضعة أو معممة. وتحدث لدى مريض ذوي حس طبيعي أو متقزم. أما الأوهام البصرية فهي خلل في تفسير المنبهات الخارجية حيث تكون بعض المعالم مشوهة. أبسط ظاهرة بصرية تتكون من ومضات ضوئية (شرر ضوئي) أو أضواء زرقاء أو خطوط ومضات زرقاكية والتي تستمر لأجزاء من الثانية وتعاود بشكل متكرر أو أنها تبدو بحركة ثابتة. وقد ينشأ هذا عن اضطراب في المسار البصري في أي نقطة من العين إلى القشر وإن كلاً من الزرق وانفصال الشبكية الوشيك وإقفار الشبكية وتكس اللطخة قد يسبب أهلاًساً بصرية بسيطة معتمد على خلل وظيفة العين وتترافق آفات الفص القفوي عادة مع أهلاًس بسيطة والشقيقة التقليدية هي أشيع أسباب هذا النمط. الأهلاًسات البصرية المعقدة مثل رؤية الأشياء كأشخاص أو حيوانات أو مناظر طبيعية أو حوادث مختلفة غير موصوفة تحدث بشكل أكثر تواتراً مع آفات الفص الصدغي أو مناطق الترابط القفوي الجداري.

## السمع واضطرابات

### أعراض سوء الوظيفة السمعية

إن الأعراض الرئيسة لآفات الجهاز السمع هي فقدان السمع والطنين. ويمكن تصنيف فقدان السمع إلى توصيلي وحسي عصبي ومركزي ويعتمد ذلك على التوضع التشريحي للسبب المرضي (الشكل 119 3) والطنين قد يكون شخصي أو موضوعي وينجم فقدان السمع التوصيلي عن آفات الأذن الخارجية أو الوسطى. وهؤلاء المرضى يستطيعون سماع الكلام في الضجيج أفضل من سماعه في الأجواء الهادئة لأنهم يستطيعون فهم الأصوات العالية كأني شخص آخر. ويشعر المريض غالباً أن أذنه الممتلئة كما لو أنها مغلقة وينحرف اختبار ويبر إلى الأذن المصابة إذا كان الصمم وحيد الجانب.

وينجم فقدان السمع الحسي العصبي عن آفات الحلزون أو القسم السمع من العصب القوقعي الدهليزي (العصب VIII) ويعاني المرضى عادة من صعوبة سماع الكلام في الضجيج وقد يتزعج المريض

غير المصابة بشكل عارض وإن تطور فقد البصر متغير بشكل كبير ويتطور على مدى فترة زمنية تتراوح بين أقل من يوم إلى عدة أسابيع على الرغم من أن معظم المرضى سيصلون إلى العيب البصري الأعظمي خلال 3-7 أيام. وقد يصف المرضى شكواهم كتشوش أو عتامة وقد تبدو الألوان أقل لمعاناً من المعتاد أو "رمادية" وفي الوقت الذي يفحص فيه المريض لأول مرة تتراوح القدرة البصرية من 20/20 إلى العمى الكامل. ويظهر فحص الساحة البصرية عيوب ضمن 25 درجة مركزية مع عتات مركزية فقد يبدو القرص البصري أكبر من الطبيعي مع حواف متقيمة ونزوف والتي عندما توجد تكون قليلة وتتواجد فقط في القرص أو المنطقة المحيطة به مباشرة ويعتبر وجانب مركزية والتي هي الأنماط الأكثر شيوعاً ومن الشائع وجود اضطراب حدقي وارد. نصف المرضى فقط لديهم اضطراب بفحص قعر العين التصلب العديد السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب العصب البصري.

ويحدث اعتلال العصب البصري الإقفاري بشكلين. النمط العصيدي ويحدث بين عمر 50-70 سنة ولا يوجد دليل على مرض جهاز. ونمط التهاب الشرايين ويكون عادة تظاهرات لالتهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة حيث يكون هناك تظاهرات جهازية للمرض مثل الصداع ومضض بالفروة وآلام عضلية معممة ويظهر الفحص المخبري فقر دم مع ارتفاع سرعة التثفل في كل الحالات. وتجب معالجة مرضى التهاب الشرايين بجراحات عالية من الستيروئيدات القشرية لمنع حدوث فقدان البصر الدائم.

وقد ينضغط العصب البصري بورم يتوضع في العصب ذاته أو في منطقة التصلب البصري والحديثات المرضية التي تتظاهر فجأة بوذمة في القرص البصري ينجم عنها عادة ضمور العصب بشكل ثانوي ومنها وذمة الحليمة والتهاب العصب البصري واعتلال العصب البصري الإقفاري ويعتبر الزرق مسؤولاً عن أكثر حالات ضمور العصب البصري عند الشباب وفي المرضى الشباب الذين لديهم ضمور عصب بصري وراثي يجب أن يبقى في ذهن اعتلال العصب البصري الوراثي Leber والذي يكون عادة ثنائي الجانب.

وإن العمى العابر الحاد أحادي الجانب ينجم عادة عن صفة في الشريان الشبكي المركزي ناجمة عن صفيحة عصيدية في الشريان السباتي (الكمة amaurosis fugax) وتعتبر أي شكوى من فقدان البصر العابر حالة إسعافية ويجب إجراء اللازم لمنع تحولها إلى فقد بصر دائم وذلك بوضع التشخيص السريع والمباشرة بالعلاج المناسب ومن أمثلة الآليات المنقذة في بعض الحالات العلاج بالستيروئيدات القشرية في حال التهاب الشرايين القحفية وإنقاص الضغط داخل العين في حال هجمة الزرق الحادة وجراحة السباتي ومضادات التخثر أو العلاج بمضادات الصفيحات في الأمراض الوعائية الدماغية الشديدة.

### فقد البصر ثنائي الجانب

إن فقد البصر ثنائي الجانب التدريجي والناجم عن آفات العصب البصري نادر ولكنه قد يكون ناجماً عن اعتلال العصب البصري الوراثي Leber أو حالة العوز الغذائي الانسمامي. وإن فقدان البصر العابر ثنائي الجانب (اختفاء البصر) قد يكون عرضاً لارتفاع التوتر داخل القحف الناجم عن أورام الدماغ أو الورم الدماغ الكاذب وعادة



الشكل 119-3. تقييم الصمم (وحيد الجانب وثنائي الجانب). C-P: الزاوية الجسرية المخيخية.

الناجم عن آفات الجملة العصبية المركزية لا يترافق عادة مع فقدان السمع ولكنه يترافق تقريباً في كل الحالات مع أعراض وعلامات عصبية أخرى ويؤدي التسمم بمادة السالسييلات عادة إلى طنين.

### فحص الجهاز السمعي

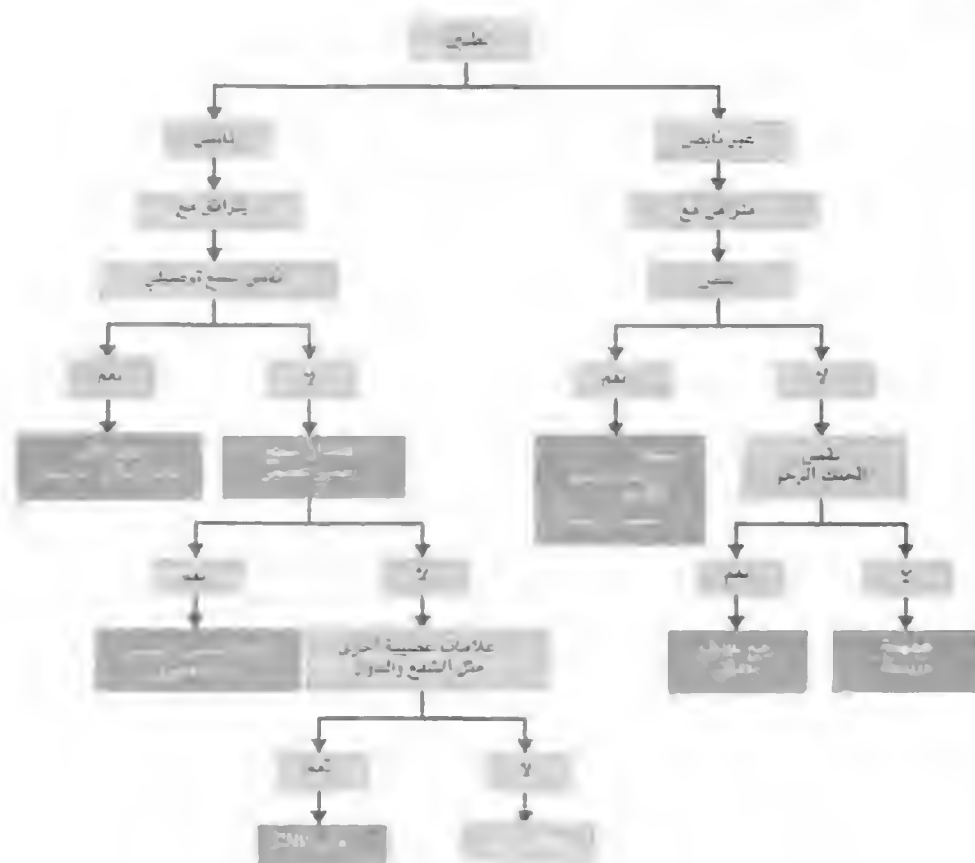
إن الفحص السريع لنقص السمع في مجال الكلام يكون بمراقبة استجابة المريض لأوامر منطوقة بشدات كلامية مختلفة (الهمس - الكلام العادي - الصراخ) ويجب أن يكون الفاحص منتبهاً لمنع المريض من قراءة حركة الشفاه وإن المنبه مرتفع التواتر مثل تكات الساعة يجب أن يستخدم لأن الاضطرابات الحسية العصبية عادة تصيب التواترات العالية فقط وتقدم فحوص الرنانات تقييماً تقريبياً عن مستوى السمع للنفقات الصافية لتواترات معروفة ويقارب اختبار رينيه بين السمع بالطريق الهوائي والسمع بالطريق العظمي حيث توضع الرنانة 521 هرتز أولاً على الناتئ الخشائي حتى يختفي الصوت ثم توضع على بعد 1 إنش من الأذن فالأشخاص السليمين يسمعون الرنانة أطول بمرتين عبر الطريق الهوائي. أما إذا كان النقل بالطريق العظمي أطول من الهوائي فهذا يشير إلى فقدان سمع توصيلي ويقارن اختبار وبير النقل العظمي بين الأذنين حيث توضع الرنانة على مركز الجبهة ويسأل المريض أين يسمع الصوت فالسليم يسمعه في مركز الرأس بينما مريض نقص السمع التوصيلي أحادي الجانب يسمعونه في الأذن المصابة ومريض نقص السمع الحسي العصبي يسمعونه في الجهة المقابلة لنقص السمع. ويكشف تنظير الأذن أحياناً وجود سداة صملاخية كسبب لنقص السمع التوصيلي.

### أسباب نقص السمع

إن نقص السمع ثنائي الجانب والمترافق مع التقدم بالعمر يسمى (وقر الشيخوخة Presbycusis وهو ليس مرضاً بحد ذاته لكنه يتظاهر

من الصوت المرتفع ويسمع التواترات المنخفضة أفضل من العالية. وإن تشوه الأصوات شائع في فقدان السمع الحسي العصبي. أما اضطرابات السمع المركزية فهي نادرة وتتجم عن آفات ثنائية الجانب في المسار السمعي المركزي والذي يتضمن الحلزون ومعدلات النويات الزيتونية الظهرية والأكمة السفلية والأجسام الركبية الأنسية والقشر السمعي في الفصوص الصدغية وإن أذية القشر السمعي ثنائية الجانب قد ينجم عنها صمم كلامي نقي حيث لا يستطيع المريض تمييز اللفظ ولكنه قد يكون قادراً على سماع الأصوات غير اللفظية. والطنين هو أصوات أو رنين في الأذن والذي يكون عادة مسموعاً من قبل المريض فقط (شخصي) وفي حالات نادرة قد يسمعه الفاحص أيضاً لذا يسمى طنيناً موضوعياً ويمكن سماعه عندما يضع الفاحص سماعته على القناة السمعية الخارجية للمريض إن الطنين النابض والمتزامن مع نبض القلب يشير إلى شذوذات وعائية في الرأس والعنق (الشكل 119-4) وإن كلاً من أمهات الدم والتشوهات الشريانية الوريدية والأورام الوعائية قد تؤدي إلى هذه النمط من الطنين.

الطنين الشخصي الذي يسمع من قبل المريض فقط قد ينجم عن آفات مجرى السمع الظاهر وغشاء الطبل والمظلمات السمعية والحلزون والعصب السمعي وجذع الدماغ والقشر وإن صفات الطنين لا تساعد عادة على تحديد مكان الآفة لذلك علينا أن نعتد على الأعراض والعلامات المرافقة فالطنين الناجم عن آفات الأذن الخارجية أو الوسطى يترافق عادة مع نقص سمع توصيلي وقد يشكو المريض من أن صوته أجوف والأصوات الأخرى مكتومة بسبب فقدان التأثير المقنع للضجيج المحيطي وقد ينزعج المريض من الأصوات العضلية الطبيعية مثل المضغ وإغلاق العينين الشديد وإطباق الفكين والطنين المميز والمترافق مع متلازمة منيير هو ذو لحن منخفض ومستمر على الرغم من تموج الشدة وعادة يصبح الطنين مرتفعاً جداً ويسبقه مباشرة هجمة الدوار الحادة ومن ثم قد يختفي بعد الهجمة والطنين



الشكل 119-4. لوجارتيمة مقاربة مريض يعاني من الطنين. AVM: تشوهات شريانية وريدية. CNS: جزمة عصبية مركزية.

إصابة بالانضغاط هو العصب السابع والخامس مما يؤدي إلى ضعف وجهي وخدر بالترتيب والعلاج في معظم الحالات جراحى.

متلازمة منيير (استسقاء اللف الباطن) تتميز بنقص سمع متموج وطنين ودوار نوبي وحس امتلاء أو ضغط في الأذن. ونموذجياً يحدث لدى المريض إحساس بالامتلاء والضغط مع نقص السمع والطنين في أذن واحدة ثم يتبعه مباشرة الدوار ويصل إلى شدته العظمى خلال دقائق ثم يخف تدريجياً خلال الساعات العديدة التالية ويشعر المريض بعدم الثبات والدوخة لعدة أيام بعد نوبة الدوار الحادة. وفي المراحل المبكرة يكون نقص السمع عكوساً بشكل كامل ولكنه في المراحل المتأخرة يبقى هناك نقص سمع ومرضى داء منيير مجهول السبب غالباً لديهم قصة عائلية إيجابية (تصل في بعض التقارير إلى 50%) وهذا يقترح التأهب الوراثي للمرضى وإن المفتاح في تشخيص داء منيير هو بكشف نقص السمع المتموج عند مريض لديه قصة سريرية وصفية أساس المعالجة الدوائية لاستسقاء اللف الباطن هو حمية خالية من الصوديوم ومدرات فموية.

ينجم الصمم أحادي الجانب الحاد عن أذية الحلزون وقد ينجم عن التهاب التيه الجرثومي أو الفيروسي أو الانسداد الوعائي في فروع الشرياني المخيخي الأمامي السفلي وإن النواسير حول اللفيفة

بـتأثيرات متعددة تابعة للعمر على الجهاز السمعي وقد يتضمن سوء وظيفة توصيلية أو مركزية على الرغم من أن التأثير الأكثر ثباتاً للعمر يكون على الخلايا الحسية وعصبونات الحلزون كنتيجة لذلك وتفقـد التواترات العالية أولاً.

إن تصلب العظيماا السمعيا هو مرض الة العظمى وىظاهر بعمء اءرك الركابا لاءلك يؤءى إلى نقص سمع ءوصلى و80% من المرضى الال لاءهم تصلب ركابا سرىرى لاءهم نقص سمع بىن عمر 11 و 30 سنة وهناك قصة عائلا لتصلب العظيماا فى ءوالى 50% من الاالا.

إن نقص السمع أحادي الجانب والذي يتطور ببطء غالباً ما يكون ناجماً عن آفات الزاوية الجسرية المخيخية مثل ورم العصب السمعي إن أورام العصب السمعي (الشوانوم الدهليزي) غالباً ما يبدأ في العصب الدهليزي في مجرى السمع الباطن وتجم الأعراض عن انضغاط العصب في المناطق الضيقة من القناة وإن الأعراض الأكثر شيوعاً المترافقة مع ورم العصب السمعي هي نقص السمع المتروقي ببطء والطنين الناجم عن انضغاط العصب الحلزوني. ويحدث الدوار في أقل من 20% من الحالات ولكن حوالي 50% من المرضى يشكون من خلل التوازن أو عدم التوازن. وبعد العصب السمعي فإن أكثر الأعصاب

## الفصل 119- اضطرابات الرؤية والسمع 1013

الأذنية من قبل المرضى الذين يعملون في جو من الضجيج وتفيد الوسائل المساعدة للسمع المرضى نقص السمع التوصيلي وإن تطورات زراعة الحلزون قد تساعد مرضى نقص السمع الحسي العصبي.

قد تسبب صمماً أحادي الجانب مفاجئ ويتراقق عادة مع طنين ودوار .  
ويسبب عدد من الأدوية نقص سمع ثاني الجانب غير عكوس مثل الأمينوغليكوزيدات وسيسبلاتين وفورسيمايد أما السالسييلات فقد تسبب نقص سمع عكوس مع طنين.

### علاج نقص السمع

إن العلاج الأفضل هو الوقاية خاصة بالاستخدام المناسب للسدادات

## الدوخة (الدوار)

ولكنها غير متوافقة بين العيتين أو إذا كانت الرؤية عمودية فقط فيجب البحث عن سبب مركزي.

## الدوار المحيطي

إن الاضطرابات الدهليزية المحيطية الحادة تؤدي إلى دوار حاد وغثيان وإقياء ويبدو المريض متعباً ويستلقي بشكل مميز على جانب واحد وأذنه المصابة للأعلى ويرفض تحريك رأسه، وتتواجد دائماً رآرة أفقية تتجه مركبتها السريعة بعيداً عن الأذن المصابة.

يشير التهاب المصبونات الدهليزية إلى هجمات متكررة من الدوار المحيطي بدون اضطراب الوظيفة السمعية. أما التهاب التيه فهو ظاهرة من الدوار الحاد الشديد مع أعراض ذاتية في حال التهاب الأذن أو انتان الدم الفيروسي بينما يشير الاعتلال الدهليزي المحيطي إلى هجمات متكررة من الدوار في أي مجموعة عمرية مع أعراض عصبية أخرى ومع فحص عصبي طبيعي وهذه المصطلحات المختلفة تعتمد على معرفة غير دقيقة حول موقع الأذية والآلية المرضية الوراثية.

دوار الوضعية شائع جداً ويوصف عادة على أنه دوار شديد يحرض بمناورة تحريك المريض من وضعية الوقوف إلى وضعية الاستلقاء أو التقلب في الفراش. أن عرض الدوار وعلامة الرآرة يمكن تحريضها بمناورة Dix-Hallpike أو Ny len Barany (الشكل 120 . 1) وتتجهم هذه المتلازمة عن الحركة الحرة للجسيمات ضمن الأقنية نصف الدائرية للجهاز الدهليزي، ويمكن معالجتها بمناورة إعادة الوضعية (الشكل 120 . 2). وتحدث رآرة الوضعية عند وضع الرأس في الوضعية المحرصة. ويجب تمييز هذه الحالة عن الدوار المحرض بحركة الرأس (حركات الرأس تجعل جميع أعراض الدوار أسوأ).

أشيع شكل لرآرة الوضعية يسمى رآرة الوضعية الانتيايية السليمة وعادة تتميز بفترة كمون من 3 . 10 ثانية قبل بدئها ونادراً ما تستمر أكثر من 10 ثانية . الرآرة دائماً دورانية وتظهر فقط في وضعية تعليق الرأس (الشكل 120 . 1) ومن المعالم الهامة قابلية التعب حيث يختفي الدوار والرآرة بتكرار الوضعية وفي معظم المرضى يحدث دوار الوضعية الانتيايي السليم كمرض معزول بدون سبب واضح وقد يتلو أذية الرأس أو التهاب التيه الفيروسي أو انسداد أوعية الأذن الباطنة يوضع التشخيص سريرياً مع قصة وصفية لبداية مفاجئة لدوار الوضعية والغثيان واختلال التوازن.

مصطلح الدوخة غير نوعي فهو يتضمن الدوار (حس دوران واضح) ما قبل الغشي (خفة الرأس - حس تعب - تغميم الرؤية) عدم الثبات واختلال التوازن (اضطراب التوازن أو المشي) وتتجم عن اضطراب دهليزي محيطي أو مركزي (الدوار) أو اضطرابات جهازية أو قلبية وعائية تؤدي إلى اضطراب جريان الدم الدماغ (ما قبل الغشي) أو اضطرابات عصبية تؤدي إلى اضطراب انتقال الحس إلى الدماغ (خلل التوازن) أو فرط التهوية (الجدول 120 - 1).

## المقاربة التشخيصية

تشخص حالة ما قبل الغشي بالقصة والفحص السريري وقد يكون سببها لا نظميك قلبية أو انسداد مخرج البطين أو انخفاض الضغط الانتصابي - اعراضها عبارة عن دوار أو اختلال توازن بدون دوار حقيقي وضعف معمم وتغميم الرؤية. ويشك بالأسباب القلبية عندما تحدث الدوخة في وضعية الاضطجاع أو أثناء الجهد . ويمكن كشف هبوط الضغط الانتصابي بقياس الضغط الشرياني بتغيير الوضعية ويمكن استبعاد تشخيص فرط التهوية بسؤال المريض أن يقارن أعراض الدوخة بالأعراض المحرصة بفرط التهوية (لمدة 3 دقائق).

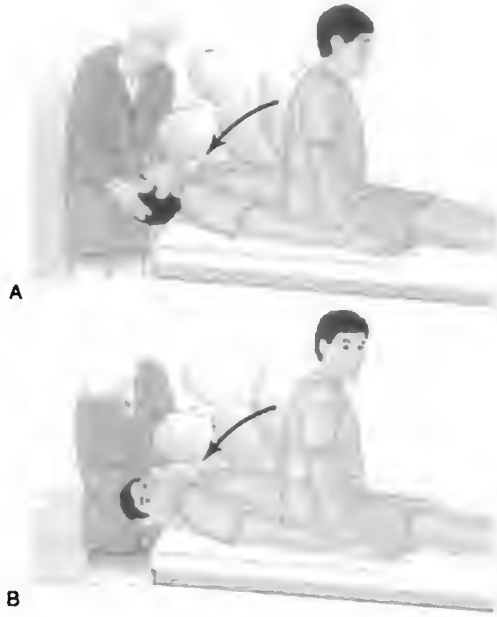
## الدوار

هو إحساس تخيلي لحركة دورانية غير موجودة فعندما تكون العيون مفتوحة يرى المريض المحيط يدور (بجهة معاكسة للمركبة البليئة للرآرة وعندما تكون العيون مغلقة يشعر المريض أنه يدور في الفضاء وكل من الدوار والرآرة له مميزات تشير إلى سبب مركزي أو محيطي الجدول (120-2، 120-3) وإن الاضطرابات المحيطية الدهليزية قد تكون مرهقة للمريض (دوار شديد مع إقياء) ولكنها نادراً ما تكون مهددة للحياة. قد تتطور إلى اختلال وظيفة CNS (تصلب متعدد) أو حتى الموت (سكتة الشريان القاعدي).

## الرآرة

تتواجد بدرجات مختلفة مع الدوار المحيطي المنشأ وتتجه المركبة السريعة بعيداً عن الأذن المصابة لذلك إذا اشتكى المريض أثناء الفحص من دوار ولم يكن لديه رآرة فالسبب مركزي وإذا وجدت رآرة





الشكل 120-1. مناورة Dix-Hallpike لتحري رآرة الوضعة. حيث يجلس المريض على طاولة فحص مع توجيه الرأس والعينين إلى الأمام (A) ثم ينزل رأسه للأسفل بسرعة إلى وضعية الاستلقاء. ورأسه على حافة الطاولة 45 درجة تحت الأفق ويطلب من المريض أن يبقي عينية مفتوحتين ويتم آنذاك البحث عن الرآرة والدوار وذلك بسؤال المريض ويعاد الاختبار بتوجيه رأس المريض إلى الأيمن (B) ثم إلى الأيسر. عندما يكون الاختبار إيجابياً تخفض الأذن المصابة فيتجة الطور السريع من الرآرة باتجاه الأذن المصابة.

### الدوار المركزي

المرض الوعائي الدماغى: قد يكون الدوار عرضاً رئيسياً في إقفار الشريان الفقري القاعدي لكن هجمات الدوار التي تستمر أكثر من 6 أسابيع بدون أي أعراض أو علامات لسوء وظيفة الجملة العصبية من النادر أن تنجم عن إقفار دماغى. وإن نقص التروية الدماغية الذي يؤدي إلى دوار يكون في تفرعات الشريان الفقري القاعدي لذلك فإن دراسة السباتي بالدوبلر غير مستطبة في حال تواجد هذه الأعراض فقط. CT الدماغ نادراً ما يفيد لأن جذع الدماغ لا يظهر بشكل واضح بهذه التقنية. وقد يظهر MRI مناطق متاذية بنقص التروية.

الجدول 120 - 1. الأسباب الشائعة للدوام

| الأسباب                  | النسبة المئوية |
|--------------------------|----------------|
| اضطرابات دهليزية محيطية* | 38             |
| قرط التهوية              | 23             |
| اضطرابات حسية متعددة**   | 13             |
| اضطرابات نفسية           | 9              |
| غير محدد                 | 9              |
| سكتة جذع الدماغ          | 5              |
| اضطرابات عصبية أخرى      | 4              |
| اضطرابات قلبية وعائية    | 4              |
| التصلب العديد            | 2              |
| اضطرابات بصرية           | 2              |
| أسباب أخرى               | 2              |

\* الأشيع هو دوار الوضعة السليم.

\*\* عمه المشية. داء باركنسون. استئصال الفص الصدغي.

- اعتلال عصب محيطي، داء العنار المنسوط الرقبى، شذوذات دهليزية. اضطرابات رؤية.

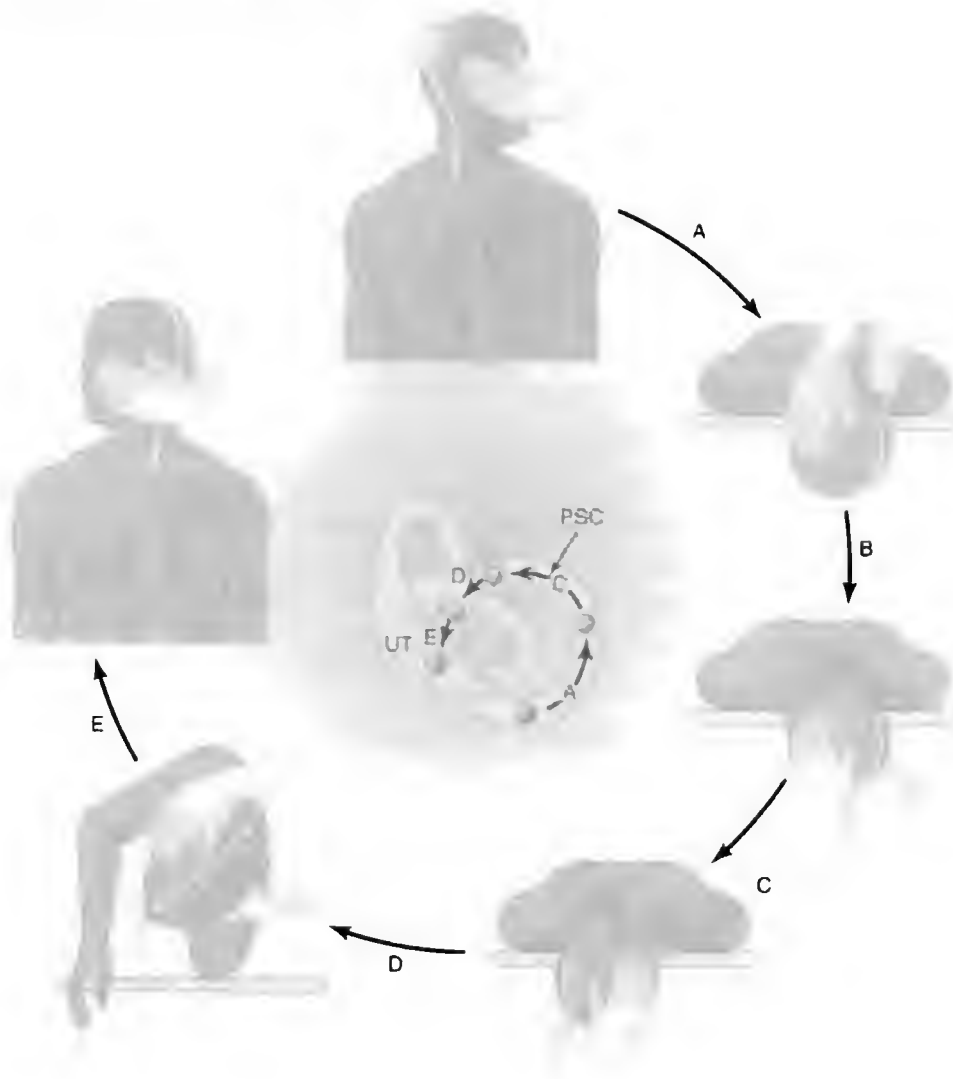
الجدول 120 - 2. الأعراض التي تشير إلى نوع الدوار محيطي أم مركزي.

| الأعراض والعلامات | دوار محيطي    | دوار مركزي      |
|-------------------|---------------|-----------------|
| شدتها             | 4+            | 4- 1+           |
| بدايتها           | مفاجئة        | غير انتيابية    |
| الغثيان والإقياء  | شائع          | غير شائع        |
| الرآرة            | دائماً موجودة | موجودة أو غائبة |
| الطنين ونقص السمع | غالباً موجود  | نادر جداً       |
| الثبيت البصري     | منبسط         | لا يتأثر        |

ومن الأسباب الأخرى للدوار المحيطي داء منيير وهو اضطراب غير شائع من نوبات من الدوار على أرضية نقص سمع أحادي الجانب مع طنين. وإن ورم العصب السمعي هو سبب نادر جداً للدوار حيث يتظاهر غالباً بنقص سمع وطنين وعدم ثباتية.

الجدول 120 - 3. معيزات الرآرة المحيطية والمركزية

| المميزات           | المحيطة                               | المركزية                                   |
|--------------------|---------------------------------------|--|
| الاتجاه            | عادة أفقي وقد تكون له مركبة دورانية   | في أي اتجاه (العمودي فقط دائماً مركزي)     |
| التأخر بين العينين | دائماً متناظرة                        | عدم التوافق بين العينين ممكن الحدوث        |
| جهة الإصابة        | المركبة السريعة بعكس جهة التيه المصاب | لا يوجد علاقة بين اتجاه الرآرة ومكان الآفة |
| مدة الاضطراب       | دقائق لأسابيع                         | أيام لسنوات                                |
| الثبيت البصري      | ينقص                                  | لا يتأثر                                   |



الشكل 120-2. علاج الوضعية لدوار الوضعية السليمة المصمم لتحريك الجسيمات الموجودة في الملف الباطن بعيداً عن القناة نصف الدائرية الخلفية (PSC) للأذن اليمنى إلى الكيس UT. يجلس المريض ويدار الرأس لليمين 45 درجة (A) ثم يخفض الرأس بسرعة إلى ما تحت الأفق (B) ثم تغيير الفاحص وضعية اليد (C) يدار رأس المريض بسرعة 90 درجة إلى الجانب المعاكس بحيث ينحرف الرأس 45 درجة إلى اليسار حيث يبقى 30 ثانية (D) ثم يدار المريض إلى جنبه الأيسر بدون إدارة الرأس بالنسبة للجسم ويبقى في هذه الوضعية 30 ثانية (E) قبل أن يجلس. تعاد المعالجة حتى تختفي الرأرأة. وهذه العملية تجري لعلاج الأذن اليسرى. ويجب أن يتجنب المريض وضعية الاستلقاء لمدة يومين.

بالفحص العصبي والذي يكشف متلازمة هورنر وحيدة الجانب وخدر في جانب الوجه الموافق وفقدان حسي في الجانب المقابل ورأرأة.

حالات أخرى: إن كلاً من الأمراض المزيلة للتخاعين والآفات الورمية والشقيقة القاعدية هي أسباب إضافية للدوار المركزي. وقد يسبب الصرع هجمات قصيرة نوبية من اختلال التوازن أو حس الدوران مع الغياب.

### العلاج

يعتمد علاج الدوار على السبب فداء منيبر يعالج بالمدرات والشقاء العفوي شائع. ويستطب القطع الجراحي في الحالات الشديدة فقط.

في جذع الدماغ أو المخيخ أو نقص الجريان عبر الجهاز الفقاري القاعدي.

وتعد البداية المفاجئة للدوار مع الإقياء واختلال التوازن والرنج الجذعي تظاهرة شائعة للنزف المخيخي أو الاحتشاء المخيخي أما الرؤية فغير شائعة. ويمكن CT من وضع التشخيص. وقد يضغط تورم المخيخ جذع الدماغ ويؤدي إلى الوفاة لذلك فإن إزالة الضغط جراحياً يعد عملية منقذة للحياة.

ويعتبر الدوار عرضاً شائعاً في احتشاء القسم الجانبي من جذع الدماغ الذي يتروى بالشريان المخيخي الخلفي السفلي (متلازمة Wollenberg) والعلامات المميزة تتضمن الدوار والألم الوجهي الموافق وشفع الرؤية وعسرة البلع وعسر التصويت ويمكن إثبات التشخيص

ويستجيب الدوار عند مرضى الشقيقة على العلاج بمضادات الشقيقة (انظر الفصل 118) ويجب معالجة القصور الشرياني الفقري القاعدي بمضادات تجمع الصفحات: أسبرين - كلوبيدوغريل . أو أسبرين/ديبريدامول وفي حالة الدوار المحيطي فد تفيد الأدوية المثبطة للدليليز (الجدول 120-4) أو قد يستجيب المرضى لتقنيات إزالة التحسس (دورانات متكررة للرأس والجسد مع إمالة تكفي لتوليد دوار وتجري مرتين أو ثلاث يومياً).

الجدول 120 - 4. علاج الدوار

المثبطات الدهليزية المحيطية\*

Meclizime (12.5-25ملغ كل 6 ساعات)

ديمنهيدرينات (50ملغ كل 6 ساعات)

بروميتازين (25ملغ كل 6 ساعات)

المثبطات الدهليزية المركزية\*

جرعات خفيفة من الديازيبام (2ملغ كل 4-6 ساعات) أو أوكسازيبام (10

15ملغ كل 6 ساعات)

تضاف مضادات الإقياء حسب الحاجة.

\* قد تكون أكثر فعالية عند مشاركتها

## اضطرابات الجهاز الحركي

بشكل خفيف لأن الشكوى قد تكون عادة فقدان القدرة على التحمل. والمريض الذي يشكو من التعب يجب سؤاله للتمييز بين التعب الحقيقي والأعراض الأقل نوعية كالإعياء والوهن. إذا كان المريض غير قادر على إنجاز أعمال نوعية عادية فهذا يشير إلى الضعف الحقيقي. والدليل الموضوعي على الضعف يتأكد إذا تجاوزت الأعراض الحد الطبيعي للتغيرات (مثل تضاعف الرؤية وانسدال الأجناف وصعوبة البلع والاستثاق المتكرر للأطعمة والسوائل إلى المجرى الهوائي) على عكس الأعراض الشخصية الأخرى مثل عدم القدرة على رفع أو حمل أو دفع شيء ما.

قد تنتج اضطرابات CNS المحركة (الجدول 1-121) عن أمراض الدماغ البؤرية أو أمراض النخاع الشوكي كالسكتة الدماغية أو الأورام أو الالتهابات أو الأمراض المزيلة للنخاعين. وكل من هذه الأمراض مشروح في مقطع خاص في مكان آخر من هذا الكتاب. وقد ينجم اضطرابات CNS المحركة أيضاً عن تنكس واسع منتشراً غير بؤري (جهازي) والذي سيدرس في هذا الفصل. تعطي أمراض الدماغ البؤرية عادة شذوذات في الدراسات الشعاعية وبالمقابل فإن التنكس الجهازي قلما يعطي شذوذات قابلة للكشف بالدراسات الشعاعية والفحوص العصبية الأخرى حتى مرحلة متأخرة من بدء شكوى المريض حيث يصبح لديه علامات على اختلال الوظيفة في الفحص السريري.

إن الأمراض القشرية الشوكية الناجمة عن التنكس الجهازي غير شائعة وتتميز بعلامات عصبون محرك علوي (تشنج وفرط منعكسات) والأكثر شيوعاً هو التصلب الجانبي الضموري والذي يختلف عن أمراض CNS المحركة الأخرى بإصابته الواضحة لكل من CNS و PNS وإن الشكل النصف السفلي الوراثي نادر الحدوث. وتظهر الأمراض الوراثية عادة بعلامات عصبون محرك علوي.

### الاضطرابات الحركية والرنح

نقسم الأجهزة الحركية المركزية إلى ثلاث مجموعات الجملة الهرمية وخارج الهرمية والمخيخية. فالجملة الهرمية (سميت نسبة للمقطع الهرمي لمسارات الألياف في البصلة) هي المسار الأكبر من القشر الحركي إلى النخاع الشوكي وتؤدي آفات الجهاز الهرمي إلى ضعف حركي (خزل) وتشنج وفرط منعكسات. بالرغم من أن آفات هذه الجملة تؤدي إلى اضطراب الوظيفة الحركية فهي لا تعتبر اضطراباً حركياً. فالاضطرابات الحركية تنجم عن اعتلال الجملة خارج الهرمية

جميع انحياز الحركي الإرادي في المناطق الحركية في قشر الفص الحبيبي والذي يرسل تنبيهاته عبر السبيل القشري الشوكي. وللنوى القاعدية والمخيخ دور إضافي في التكامل والوضعية والدعم والتوافق في الحركات (الشكل 1-121) والسيالات النازلة من النواة الحمراء والنويات الدهليزية والتشكلات الشبكية في جذع الدماغ تلتقي مع السبيل القشري الشوكي النازل بالفحص العصبونيات البصلية الشوكية المحركة من أجل تفعيل تكاملية ووظيفة البرامج الحركية التلقائية. وفي كل مستوى فإن التقييم الراجع يرد من العضلات والأعصاب والقطع النخاعية وجذع الدماغ والمخيخ والنوى القاعدية والقشر لتوجيه الرسائل الصادرة عن القشر الحركي. وتشير الأشكال (1-121 و 2-121) إلى الاتصالات النووية القشرية القاعدية والعمري القشرية المخيخية التي توجه الحركة بشكل غير واع.

قد تصيب الأمراض بشكل انتقائي أي مستوى من الجهاز الحركي من الدماغ إلى العضلات وبين (الجدول 1-121) المواقع التشريحية للأمراض التي تصيب الجهاز الحركي.

### أعراض وعلامات أمراض الجهاز الحركي

يشكو المريض من صعوبة إنجاز أعمال معينة. فمرضى اضطرابات CNS (الجدول 1-121) يعانون بشكل أساسي من صعوبة في التنسيق وصعوبة في التوازن وفي أداء الحركات السريعة. وتكون القوة العضلية عادة طبيعية ويغيب الحثل العضلي وتزداد المقاومة العضلية وتتميز بالتشنج والصلابة أما مرضى اضطرابات (PNC) الجملة العصبية المحيطية (الجدول 1-120) فيعانون عادة من صعوبة في الأداء إذا كان الضعف دانياً وهذا يتضمن فعاليات التسلق أو نزول الدرج أو القيام من الكرسي أو رفع شيء ثقيل فوق الرأس. أما إذا كان الضعف قاصياً فيشكو المريض من ثقل المشي والتعثّر أو من صعوبة في تزيير الأزرار أو فتح الأبواب أو فتح الأقفال باليدين.

وقد يلاحظ المرضى الضعف إذا كان ذا بداية تدريجية وهذا يؤكد القانون (علامات الضعف العضلي تسبق أعراضه) وإن عبارات مثل الخدر والتموت والتعب والحمول قد تستخدم من قبل مريض يعاني من ضعف عضلي لا يعرف ماذا يحدث لديه. وبالمقابل فعندما تكون شكوى المريض ضعف عضلي فهي ناجمة غالباً عن مرض جهازي أكثر منه عصبي. وفي مثل هؤلاء المرضى تكون القوى العضلية طبيعية أو ناقصة

الجدول 121-1. التصنيف التشريحي لأمراض الجهاز العصبي  
الاضطرابات الأساسية للجهاز الحركي من الداني إلى القاصي  
الجملة العصبية المركزية  
الأمراض القشرية الشوكية (آفات العصبون المحرك العلوي)  
الاضطرابات الحركية خارج الهرمية  
الرنج المخيخي  
أمراض النخاع الشوكي  
الجهاز العصبي المحيطي  
الاعتلالات الجذرية وأمراض العصبون المحرك السفلي  
اضطرابات الأعصاب المحيطية  
اعتلال أعصاب عديد  
اعتلال العصب البؤري  
أمراض الوصل العصبي العضلي  
الوهن العضلي الوخيم  
متلازمة لامبرت - إيتون  
التسمم الوشيتي  
أمراض العضلات

الجدول 121-2. الأقسام الأساسية للنوى القاعدية والجملة خارج الهرمية  
المادة السوداء  
قسم شبكي  
قسم مدمج  
الجسم المخطط  
الحسم المذنب  
النخاع  
الحسم انشاحب  
قسم أنمي  
قسم وحشي  
تحت المهاد  
المهاد  
نوى بطينية أمامية  
نوى بطينية وحشية

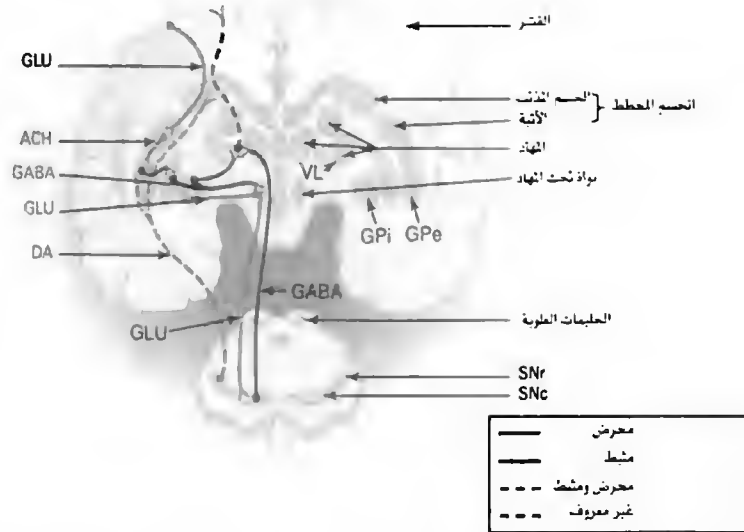


الشكل 121-1. الجهاز الحركي الإرادي عند الإنسان الطبيعي.

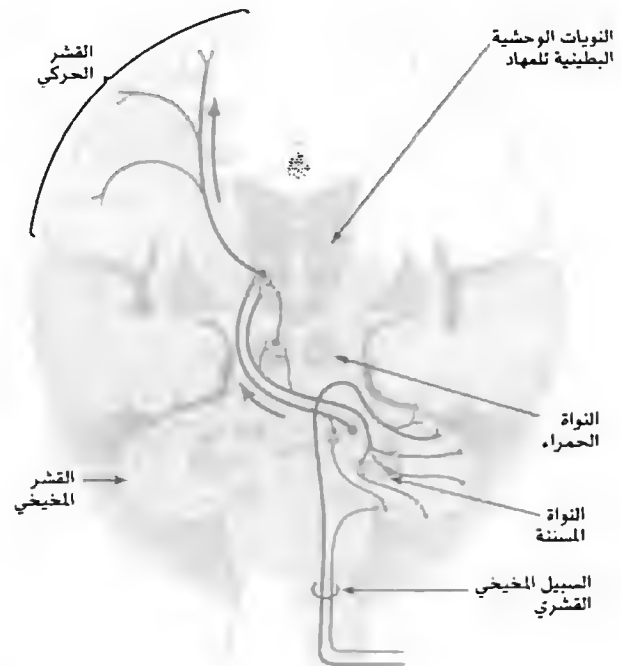
المميز أو المتلازمة العصبية السلوكية محيرة. ويستثنى من هذا الزفن الشقي وهو حركة مفاجئة سائبة في الأطراف في جانب واحد من الجسم والتي تتجم عادة عن آفة في النويات تحت المهادية. وإن المداخلات الجراحية العصبية لنهي أو تحريض نوية معينة والعلاج الدوائي العصبي المصمم لتعديل مستقبلات معينة قد أصبحت واسعة الانتشار.

وتتضمن الاضطرابات الحركية حركات غير كافية (نقص حركية) أو حركات زائدة (فرط حركية). (الجدول 121-3) يبين اضطرابات نقص الحركية في التشخيص التفريقي للمتلازمة اللاحركية/صمل و الاضطرابات المدرجة في الجدول (121-3) تؤدي إلى العجز المتقدم ويشير الصمل إلى زيادة القوة العضلية في مجال الحركة. ولا يتغير بالتسارع المنفعل للطرف من قبل الفاحص.

أو الجملة المخيخية. وتشير عبارة خارج هرمية إلى النوى القاعدية وارتباطاتها. وإن المركبات الأساسية للجملة خارج الهرمية مذكورة في (الجدول 121-2) والارتباطات الكبرى لها موجودة في (الشكل 121-4) تستقبل النوى القاعدية السيلالات من القشر وتعطي تلقياً راجعاً للقشر عبر امتدادات من المهاد. ويتداخل في حلقات التقييم الراجع المعقدة عدد من النواقل العصبية. والنوى القاعدية لا تعدل الفعلية القشرية فقط بل وأيضاً الفعلية القشرية الترابطية وخاصة في الفص الجبهي لذلك فإن العديد من الاضطرابات الحركية تتضمن أعراضاً سلوكية عصبية معقدة (مثل الغتاهة في داء هنتفون واضطراب في الانتباه ووساوس قهرية سلوكية في داء Tourette. والاكتساب في داء باركنسون) ولا تزال العلاقات التشريحية السريرية بين الآفات في إحدى مركبات الجهاز الحركي وتطور الاضطراب الحركي



الشكل 121-2. تشرح النويات القاعدية وارتباطاتها لاحظ العروة التي تقوم بالتقليم الراجع والتي تمتد من المناطق الدماغية أمام الجببية إلى النوى القاعدية وأخيراً تمرود من النوى القاعدية إلى المهاد وإلى القشر الحركي. هذه تنظم الجهاز الحركي الشوكي القشري النازل. ACH = أستيل كولين، DA = دوبامين، CABA = حمض غاما أمينوبوتيريك، GLU = غلوتامات، GP = الجسم الشاحب، e = خارجي، i = داخلي، SN = النواة السوداء، c = المركبة، r = الشبكية، VL = البطين الوحشي.



الشكل 121-4. في هذا الشكل المبسط للنويات القاعدية فالملومات تسير في أحد طريقتين إما السيالة الصادرة الحركية المفعلة بواسطة السبيل المباشر، أو السيالة الصادرة الحركية المثبطة بواسطة السبيل غير المباشر. في داء باركنسون فإن فقدان التوازن بعيداً عن السبيل المباشر باتجاه السبيل معاكس في داء هنتنغتون فإن فقدان عصيونات معينة في الجسم المخطط يحرف التوازن إلى السبيل المباشر بعيداً عن السبيل غير المباشر مما يؤدي إلى فرط الحركية.

الشكل 121-3. العروة المخيخية القشرية. السيالة المخيخية الكبيرة الواردة هي من السبيل المخيخي الشوكي. والسيالة الصادرة إلى القشر الحركي عبر الدماغ البيني والمهاد.

## الجدول 121-3 . التشخيص التفريقي لالاحركية / الصمل

|   |                              |
|---|------------------------------|
| داء باركنسون مجهول السبب                                  | الرعاش الخائض                |
| داء باركنسون المحرض دوائياً                               | Asterixis                    |
| داء جسيمات Lewy المنتشر                                   | الكنع Athetosis              |
| شلل فوق النوى مترقي                                       | الحركة القذفية Ballism       |
| ضمور متعدد للأجهزة: ضمور زيتوني جسري مخيخي، التكمس الأسود | الرقص chorea                 |
| المخطوط، متلازمة shy-Dragger                              | الكنع الرقصي choreoathetosis |
| الباركنسونية الوعائية                                     | شلل التوتير Dystonia         |
| اضطرابات عصبية تكسية وراثية أخرى داء هنتغتون، داء         | خلل الحركة Dyskinesia        |
| Hallervorden-spatz  |                              |
| الباركنسونية التسممية: أحادي أكسيد الكربون، منغير، MPTP،  | الخلجان العضلي Myoclonus     |
| الجامود (النقاس)  |                              |
| MPTP متيل، قتل رباعي هيدرو البيريدين.                     |                              |

وإن صمل أنبوب الرصاص يشبه قابلية المعدن اللدن للانحناء بشكل منفعل، أما الصمل نظير المقوي فيشير إلى مقاومة معتمدة على سرعة الحركة المنفعلة. ومثل هذه المقاومة تزداد بازدياد سرعة التحريك المنفعل للطرف ويظهر مرضى نظيرة المقوية ما يسمى gegenhalten وهو الميل للمساعدة عندما يقوم الفاحص بمحاولة بتحريك الطرف المنفعل. وإن نظيرة المقوية غير نوعية سريرياً فهي شائعة عند مرضى اضطراب الوظيفة المخية الناجم عن عدد من الأسباب. وإن الصمل الحقيقي يشير دوماً إلى اعتلال وظيفة النوى القاعدية في الجانب المقابل.

وهناك العديد من الحركات المفرطة (الجدول 121-4) والتعرف الدقيق عليها مطلوب من أجل تشخيص وعلاج أمراض الجملة خارج الهرمية، على سبيل المثال الرقص الذي يحدث عند كبار السن مع صمل وبطء حركية على الأغلب ناجم عن داء باركنسون والرجفان القصدي بدون صمل أو بطء حركية على الأغلب ناجم عن الارتعاش الأساسي (اضطراب شائع موروث عادة) ويبين (الجدول 121-5) عدداً من العلامات التي تترافق عادة مع آفات الجهاز المخيخي وإن الاضطراب في وظيفة مستقبلات الحس العميق قد ينبج عنها رنج حسي ناجم عن خلل في السبالات الشوكية المخيخية.

## اضطرابات نقص الحركية

### داء باركنسون مجهول السبب

إن الطبيب البريطاني جيمس باركنسون هو أول من وصف الثلاثي السريري الارتعاش وبطء الحركية وعدم ثباتية الوضعة في عام 1817. من ثم وحد الأطباء أن الصمل العضلي هو أيضاً مظهر أساسي

## الجدول 121-4. المصطلحات الخاصة بفط الحركية

|   |                              |
|---|------------------------------|
| فقدان عابر للمتنوية الحركية يحم عنه حركة سريعة في المفصل (معاكس للرمع العضلي)                         | الرعاش الخائض Asterixis      |
| حركات انثنائية بطيئة.   | الكنع Athetosis              |
| حركات سابتة (عادة وحيدة الجانب زحف شقي).  | الحركة القذفية Ballism       |
| نفضات غير منتظمة. تشبه الرقص  | الرقص chorea                 |
| ترافق الرقص وكنع  | الكنع الرقصي choreoathetosis |
| التواء، عديد بسبب الفعالية العضلية الزائدة غير المقصّل، معمم، قطعي، بؤري.                             | شلل التوتير Dystonia         |
| عبارة غير نوعية لفط الحركية (رقص، كنع، خلل مقوية وحيدة أو مجمعة).                                     | خلل الحركة Dyskinesia        |
| حركات عضلية نفسية سريعة. عديدة الأيؤر أو قطعية نظمية أو غير منتظمة.                                   | الخلجان العضلي Myoclonus     |
| حركات أو إيماءات صوتية نصف قابلة للتنشيط (قد يكون بسيطة مثل رفرفة العيون أو معقدة مثل الوثب أو الشتم) | العرة Tie                    |
| حركات اهتزازية نظمية تظهر على الراحة أو الحند   | الارتعاش Tremor              |

## الجدول 121-5. علامات اضطرابات الجملة المخيخية

|   |                    |
|---|--------------------|
| مشية متعائلة على قاعدة عريضة ضعيفة التوافق                                      | الرنج              |
| نموذج كلام غير طبيعي من حيث السرعة والكمية                                      | الرتة الرجيحة      |
| وضع غير نظامي لحركات العين أو الأطراف   | خلل القياس         |
| تقع الحركة بشكل قريب من الهدف   | نقص القياس         |
| تتجاوز الحركة الهدف   | فط القياس          |
| انقطاع دقة وتكامل الحركات التناوبية السريعة (كما في اختبار الكب والاستلقاء)     | خلل تناوبية الحركة |
| عدم انتظام في نظم الحركات السريعة المتناوبة أو تتابع الحركات المحطط لها         | خلل نظم الحركة     |
| عدم القدرة على إنجاز الحركات كمتتالية زمنية متوافقة                             | خلل التأزر         |
| نقص المقاومة للبسط العضلي المنفعل (شاهد مباشرة بعد أذية القسم الوحشي من المخيخ) | نقص المقاومة       |
| رعاش ينبع اتجاه الحركة المرادة (يزداد بالشدة كلما اقترب من الهدف)               | الرعاش القصص       |
| ارتعاش اهتزازي نظمي للرأس والحدع  | التعابيل           |

الجدول 121-7، علاج داء باركنسون

مضادات الكولين

(Artan) Trihexyphenidyl

(Cogentin) Benztropine

منحقات الدوبامين (مجددة مع مثبطات نازعة كاربوكسيل الحمض

الأميني الأروماتي)

(Sinemet - Cr, Sinemet) Levodopa Carbidopa

(أشكال ذات

تحرر منظم وعصبوط)

(Madopar) Levodopa Benserazide

(مخصص في أوروبا)

مشابهات الدوبامين

بروموكريتين (بارلوديل)

بيرغوليد (بيرماكس)

(Mirapex) Pramipexole

(Requip) Ropinirole

مثبطات MAO معط B

(Eldepryl, Carbox) (deprenyl) Selegiline

مثبطات COMT - methyltransferase (Tasmar) Tolcapone

(Comtan) Entacapone

للمرض وبقيت هذه العلامات الأربع هي المعايير التشخيصية لداء باركنسون. يصيب 750 ألف إلى مليون شخص في الولايات المتحدة وهو السبب الأهم للأمراض العصبية في الأشخاص الذين تجاوزوا 65 سنة. وإن الموت الباكر للعصبونات الدوبامينية المصطبغة في الجزء المكتنز للنواة السوداء هو الآلية المسببة للمرض لكن السبب مازال مجهولاً فهناك فقدان عصبوني في المادة السوداء مع إندخالات أيوزينية هياكلية مميزة داخل العصبونات تسمى جسيمات ليوي. فالعصبونات الحاوية على الدوبامين مع الأجسام الخلوية في المادة السوداء تمتد إلى الجسم المخطط (الجسم المذنب واللحاء) حيث تتشابه في أنماط خلوية مختلفة. وفي بداية سير المرض يحدث فرط استثارة لمستقبلات الدوبامين في الجسم المخطط كاستجابة لنقص الناتج الدوبامين في المادة السوداء. وهذه القدرة المعاوضة في الجسم المخطط تزول في النهاية ويحدث خلل وظيفي سريري.

إن أعراض وعلامات داء باركنسون مدرجة في (الجدول 121-6) ونموذجياً يلاحظ المرضى أعراضاً أحادية الجانب بشكل أساسي (خاصة ارتعاش اليد ونقصان تأرجح الساعدين والكتابة الدقيقة وضرب الأقدام) وتنتشر الأعراض والعلامات تدريجياً لتصيب الجانبين. وتسوء عدم ثباتية الوضعية تدريجياً وتؤدي في النهاية إلى الاعتماد على الكرسي. وتعد البداية المتأخرة للأعراض والسقوط الباكر الناجم عن عدم ثباتية الوضعية غير نموذجية لداء باركنسون مجهول السبب لكنها شائعة في الأسباب الأخرى لمتلازمة لا حركية/صمل. المدرجة في الجدول (121-3). والارتعاش قد يكون علامة واضحة في داء باركنسون مجهول السبب وهو عادة ليس علامة واضحة في أمراض لا حركية/صمل. إن علاج داء باركنسون مخصص في (الجدول 121-7) وإن كاربيني دوبا/ليفودوبا (Sinemet) مازال الأساس في علاج الداء المتقدم.

وإن الفشل في تحسن ببطء الحركية والصمل كاستجابة للعلاج بليفودوبا يزيد احتمال الأمراض الأخرى المذكورة في (الجدول 121-3) لأن هذه الأمراض تؤثر بشكل نموذجي بآلياتها المرضية الأولية في مستوى الجسم المخطط أكثر من المادة السوداء. ينقلب ليفودوبا أنزيمياً إلى دوباامين في عصبونات المادة السوداء وإن مشابهات الدوبامين

لا تتنافس مع حموض أمينية أخرى لتعبر الحاجز الدموي الدماغي ولا تحتاج لتحويل أنزيمي وتعمل مباشرة في مستوى الجسم المخطط متجاوزة النواة السوداء. وقد كان هناك تركيز على أن العلاج بالليفودوبا قد يحرض أخيراً الاختلالات الحركية مثل تموجات (on-off) وعسر الحركية. إن بدء العلاج بمشابهات الدوبامين يمكن الطبيب من الاحتفاظ بمادة ليفودوبا للمراحل الأخيرة للمرض ويمكن إنقاص الكمية بمشاركته مع مشابهات الدوبامين في المراحل الأخيرة.

وإن Selegiline يؤخر الحاجة لليفودوبا في علاج مرضى داء باركنسون الباكر. ويثبط MAO نمط B الأنزيم الذي يفكك الدوبامين. الجذور الحرة الناجمة عن الاستقلاب الطبيعي للدوبامين قد تؤدي العصبونات الدوبامينية في المادة السوداء وهذا يؤدي لداء باركنسون عند المرضى المؤهين كنتيجة لتراكم عامل الخطورة الموروث والتعرض البيئي غير المحدد حتى الآن. ومن المسلم به أنه بتثبيط تشكل الجذور الحرة يعمل Selegiline كعامل عصبي واق وحالياً هناك تطور في مثبطات MAO-B الأخرى.

وإن الإضافات الأحدث لقائمة علاج داء باركنسون هي مثبطات كاتيكول-O-ميتيل ترانسفيراز (COMT) وبشكل مشابه نازعة كاربوكسيل الحمض أمينوأروماتي. ويحفز COMT استقلاب ليفودوبا فوصف مشاركة من ليفودوبا وكاربيني دوبا ومثبطات COMT يوقف استقلابه المحيطي ويزيد الكمية المتوفرة لتجتاز الحاجز الوعائي الدماغي وتطيل من نصف عمره الحيوي، وقد تراقب استعمال Tolcapone مع انسداد كبدي نادر ولكنه قاتل. فيجب مراقبة الوظيفة الكبدية بشكل جيد لدى المرضى المعالجين بهذا الدواء. ولا يملك Entacapone أي تأثير معاكس على الوظيفة الكبدية وحالياً استعماله واسع الانتشار.

الجدول 121-6 الملامح السريرية لداء باركنسون

المظاهر الأولية

بطء الحركة ارتعاش على الراحة صمل. عدم ثباتية الوضعية

استجابة علاجية لمادة Levodopa

المظاهر الثانوية

وجوه مقبعة (نقص إيمائية الوجه)

عسرة بلع ونقص نصوت /لحاجة الكتابة الدقيقة وضعية منحنية.

مشية متشنجة Posturing تردد عند البدء معص ناتج عن

نقص المقوية

اعتلال العاطف الذئبية انخفاض ضغط انتصابي، سلس بولي،

امساك

اضطرابات السلوك، اكتئاب، خوف، اضطرابات في النوم تتضمن

متلازمة الساق المتحركة

شكاوى حسية، ألم، خدر، حسي وخز



على جذع الدماغ فلا يوجد هنا أي تفريق سريري أو مرضي بينه وبين داء باركنسون. وفي الطور الانتقالي تنتشر جسيمات ليوي لتصيب الجهاز الحوفي. وفي الشكل المنتشر يوجد باركنسونية سريرية مع عتاهة مبكرة واضحة والأهلاس البصرية شائعة. وقد يكون المريض حساساً جداً للتأثيرات الجانبية لمضادات الدهان ويحدث تموج في الإدراك (الفصل 115).

### شلل فوق النوى المتري

في أوائل 1960 وصف Steel Richardson و Olszewski مجموعة من المرضى الذين يعانون من اضطراب في المشي وسقوط غير متوقع وبطء حركية وصمل. وبخلاف مرضى داء باركنسون مجهول السبب فالمرضى هنا لا يحدث لديهم رعاش وهناك فقدان متري في حركات العين الإرادية مع سلامة المنعكس العيني الراسي لحركات العين (العلامة المميزة لشذوذ حركات شلل فوق النوى). ويتطور لدى المريض عتاهة وشعور بصلي كاذب (عدم ثباتية الشعور بدون محتوى عاطفي طبيعى أساسى)، وعلامات إصابة فص جبهى والتطور أسرع من مرضى داء باركنسون مجهول السبب. واستجابة الأعراض للأدوية الدوبامينية ضعيفة. وما زال سبب شلل فوق النوى المتري مجهولاً. فهناك تشابكات ليفية عصبية مع فقدان عصبوني ود باق يصيب الجسم الشاحب والنوى تحت المهاد والمادة السوداء والجسر والمعدن العيني الحركي والبصلة والنواة المسنة في المخيخ.

### الضمور عديد الأجهزة

يدخل ضمن هذا العنوان ثلاثة مواضيع (الجدول 121-3) كل منها يتضمن نقص متري في عصبونات مناطق محددة من الدماغ أو النويات وكل منها قد يحدث بشكل فرادي أو عائلي. والتظاهرة تعتمد على النوية المصابة ولكن جميعها تتطور في النهاية إلى حالة صمل لا حركية عميقة. ففي الضمور الزيتوني الجسري المخيخي فالأعراض الباكراة المسيطرة هي خلل القياس المخيخي والرنج مع شذوذات في طبيعة التصويت والتوافق النواسي وحركات الملاحقة العينية الناعمة. ويوجد فقدان مفاجئ متري في العصبونات في النوى الزيتونية في البصلة والجسر والمخيخ وهذا يؤدي إلى ظهور الضمور المميز في هذه المناطق على CT و MRI. وفي التكمس المخطط الأسود يحدث بطء حركية وصمل متناظر وعدم ثباتية الوضعة نسبياً بشكل باكرا بدون رعاش أثناء الراحة. وهذه الأعراض تستجيب نسبياً للعلاج ليفودوبا وهذا دليل يميزها عن الأعراض المشابهة في داء باركنسون مجهول السبب. في متلازمة Shy-drager يترافق بطء الحركية والصمل وعدم ثباتية الوضعة مع نقص واضح وباكرا في الوظائف الذاتية وإن هبوط الضغط الانتصابي الشديد يؤدي إلى حوادث غشي. وقد تحدث لانظمية قلبية وسلس بولي وإسهال وعدم استقرار إفراز العرق واضطراب التنظيم الحراري المركزي.

لأن الهدف الأساسي من العلاج الدوائي لداء باركنسون هو تفعيل النقل الدوبامين فمعظم الأدوية المضادة لداء باركنسون لها تأثيرات دوبامينية جانبية بما فيها الغثيان وهبوط الضغط الانتصابي والأهلاسات والنفاس وخلل الحركة (حركات مفرطة شاذة لا إرادية مثل الرقص وخلل المقوية) ويحتاج تدبير داء باركنسون المتقدم توازناً دقيقاً بين الفائدة الكامنة للأدوية والتأثير الجانبي لها.

في العقد الماضي حدث تقدم كبير في العلاج الجراحي لداء باركنسون ومعظم المراكز المتخصصة في تدبير داء باركنسون قامت بتجريض عميق للدماغ (DBS) للنواة تحت المهاد (STN) كخيار علاجي. أجريت هذه العملية على مرضى واعين من قبل مجموعة خبراء في الجراحة العصبية المجسمة وفي الفيزيولوجية الكهربائية بالإضافة إلى التقييم العصبي السريري. تعدل المعايير (مثل تواتر النبضات وسعتها وعرضها وكهربائية المنفذ) وذلك للحصول على تثبيط حركي للناتج من STN إلى المهاد. يمكن أن تجرى هذه العملية على الجانبين. قد يسجل تحسن ملحوظ في الصلابة والرعاش وبطء الحركة. عدم ثباتية المشي والوضعة تكون معندة نسبياً على العلاج. بالرغم من زيادة عسر الحركة في البداية فإن الخفض اللاحق لجرعة ليفودوبا ومشابهات الدوبامين يصبح ممكناً وذلك بتحسين الأعراض المرافقة. وهذا هو المسؤول عن تحسن عسر الحركة عند أغلب مرضى DBS. المريض المثالي هو الصغير بالسن غير المصاب بالخرف أو الاختلاطات العصبية النفسية والمستجيب بشكل جيد لأدوية باركنسون. هذا وإن المرضى ضعيفي الاستجابة لليفودوبا تكون لديهم فرصة أقل للاستفادة من جراحة DBS.

### الباركنسونية المحرصة بالأدوية

العلاج بمضادات الدهان هو السبب الأشيع لهذه المتلازمة وهناك عدد من العوامل الأخرى قد تحرض متلازمة الصمل/لا حركية (جدول 121-8).

### داء جسيمات ليوي المنتشر

يمكن تصنيفه إلى ثلاثة أنماط حسب التوزع المرضي لجسيمات ليوي: جذع الدماغ. انتقالي. منتشر. فعندما تقتصر جسيمات ليوي

الجدول 121-8: الأدوية المسببة لمتلازمة صمل/لا حركية

ملاحظة

مصادات الدخان (أفرايم) تقل أنواع الليبولياسات، بيروكسيم وأدوية

أحرق

صنعي كويراميد

زينيس

حالات منقورة

ليتييم

فيولتين

مطعات الأثرية الحول للأنجيوتنم

## أسباب أخرى للرعاش

أن رعاش داء باركنسون يسوء بالراحة وهو أبداً إلى حد ما من الرعاش الأساسي يستجيب لمضادات الكولين بشكل أفضل من أدوية الرعاش الأساسي بينما الرعاش المخيخي له نظم أقل انتظاماً وهو أخشن من الرعاش الأساسي والرعاش في داء باركنسون . ويكون أكثر وضوحاً كلما اقترب الطرف من الهدف (الرعاش القصدي) أما الرعاش الأحمر Rubrol فهو رعاش خشن بشدة مع خلل قياس واضح يحدث في آفات النواة الحمراء في الدماغ المتوسط. وقد تحرض العديد من الأدوية الرعاش ومنها المنبهات (تيوفيللين - ميتل فينيدات) والأدوية الحاصرة لمستقبلات الدوبامين والليتيوم ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة ومضادات الاختلاج (فالبروات - فينوتشين كاربامازيبين) الأدوية القلبية (أميودارون - حاصرات أقتية الكلس بروكاثين أميد) والأدوية المثبطة للمناعة (سيكلوسبورين A والستيرويدات القشرية).

## خلل المقوية

وهي عبارة عن تقلصات عضلية مديدة بنجم عنها وضعيات معيبة والتواءات وقد تظهر كحدثية بدنية أو كمرض ثانوي لمرض عصبي أساسي (مثل داء ويلسون، داء هنتغتون وعوز الأكسجين الدماغية). وقد يؤدي اختلال فيزيولوجية مشابه للدوبامين إلى تفاعلات خلل مقوية حادة محرضة دوائياً، ومثل هذه التفاعلات قد تكون مهددة للحياة إذا أصيبت الوظيفة التفسيرية لكنها تستجيب بشكل عام للعلاج الاسعافي بالأدوية المضادة للكولين. كما أن ميتوكلوبراميد (Reglon) والذي يوصف عادة للفثان والإقياء قد يسبب خلل مقوية. ومازال DBS مع زرع الكترود طريقة تجريبية لهذه الحالة. وبالرغم من أن خلل المقوية يتضمن بشكل افتراضي اعتلال وظيفة النوى القاعدية فلم يتم تحديد آلية بتيوية مرضية واضحة، وقد تم التعرف على طفرة في مورثة DYT على الصبغي 9 في بعض العائلات التي تعاني من خلل مقوية معمم. وحوالي 5-10% من حالات خلل المقوية المعمم البدئي تستجيب للعلاج ليفودوبا (خلل المقوية المستجيب لـ DOPA) وكل المرضى الذين يتظاهر لديهم خلل المقوية المعمم يجب أن يعالجوا بمادة ليفودوبا. وهناك عدد كبير من أنواع خلل المقوية البؤري الشائع والذي كان يعتبر من الاضطرابات العاطفية منها معص الكاتب وخلل التصويت التشنجي والأجل (الجدول 121-9)، وإن الحقن العضلي للذيفان الوشيقي هو العلاج الأمثل للتحكم العرضي بخلل المقوية البؤري.

## داء ويلسون

وهو مرض نادر (يصيب واحد من بين 40 ألف ولادة) وهو اضطراب ذو وراثية متنحية جسمية قابل للعلاج ويؤدي إلى الضعف وفي النهاية إلى الموت إذا لم يعالج. ويجب وضعه في التشخيص التفريقي لفرط الحركية حديث البدء أو الأعراض الباركنسونية عند الشباب وهو لا يتظاهر أبداً بعد سن الخمسين.

## الباركنسونية الوعائية

هذا العنوان مختلف عليه لأن موجوداته مختلفة وآليته المرضية غير معروفة بشكل دقيق . يعاني المرضى من علامات داء باركنسون وتغيرات مرضية في الأوعية الدقيقة للنوى القاعدية والتي تعطي كثافات عالية حول بطينية في T2 على MRI. وعلى أي حال مثل هذه التبدلات ترى بشكل شائع على MRI عند كبار السن بغض النظر إن كان لديهم بطة حركية أو صمل أم لا. تشخص الباركنسونية الوعائية عندما توجد عوامل خطورة وعائية معروفة ودليل سريري على الباركنسونية مترافقة مع آفات في المادة البيضاء حول البطينية مرتبة على MRI ويؤكد التشخيص بعدم التحسن على العلاج بليفودوبا أو دليل واضح على سكتة تصيب النوى القاعدية.

## الباركنسونية الانسمامية

قد يسبب الانسمام بأول أكسيد الكربون تنخراً ثنائي الجانب في النوى القاعدية مؤدياً إلى حالة صمل/لا حركية. وإن التعرض المزمن للمنفذ قد يترافق أيضاً مع تطور الباركنسونية والدليل على الأساس الانسمامي الممكن لداء باركنسون مجهول السبب تم اكتشافه منذ 1670 في تقرير عن مجموعة من الأشخاص اللاعرضيين مسبقاً والذين تطور لديهم بطة حركية وعدم ثباتية الوضعة ورعاش وصمل بعد التعرض لدواء (MRTP) متبل فتيل رباعي هيدروبيريدين. وإن الفحص الانتقائي لهذه المادة من قبل الخلايا الصناعية في المادة السوداء وتحولها عن طريق MAO-B إلى جذور حرة سامة MPP+ هو السبب في الموت الانتقائي للعصبونات الدوبامينية. وقد درست مادة MPTP في الأشكال الحيوانية لداء باركنسون بشكل واسع.

## الاضطرابات مفركة الحركية

### الرعاش الأساسي

وهو أشيع سبب للرعاش وهو حالة وراثية وتتراوح في شدتها من مشكلة جمالية إلى مشكلة تؤثر على القدرة. وبخلاف رعاش داء باركنسون فإنه يصيب نموذجياً كلا الجانبين وبشكل متناظر وأكثر وضوحاً في الحركة منه أثناء الراحة. وإن تواتر اهتزاز الرعاش ثابت نسبياً ولكن السعة قد تختلف وكما في جميع أشكال الرعاش تسوء الحالة بالمنبهات والشدات وقلة النوم. لكن الكحول يخفف من الرعاش الأساسي. وعندما يحدث الرعاش في سياق قصة عائلية واضحة يسمى الرعاش العائلي وهذا يبدأ بشكل أبكر منه في داء باركنسون وقد يصيب عضلات العنق والراس والصوت بالإضافة إلى الساعدين واليدين وإن العلاج الأمثل لهذه الحالة هو البروبرانولول (أنديرال) وبريميدين (ميزولين) وإن جراحة DBS مع وضع الكترود في النويات البطينية بين الجانبية والإنسية في المهاد أو النويات تحت المهادية مفيد أيضاً.

الجدول 121-9. مقاصير خلل المتوية البيني

| المظاهر   | الوصف  |
|---|--|
| المعمم (عادة بدايته في الطفولة - سائدة جسمية مع نموتية صغيرة) |  |
| خلل المتوية الالتوائي معمول                                   | النواة القدام، يليه انتشار متوقر خلل المتوية يصيب عضلات الأطراف والجذع والعلق والتوجه.                         |
| خلل المتوية المسحيب للمعالجة بالنيويا                         | كما في الأعلى مع بطة حركية - صمبل شائعان وقصود موكسات في كة، استحابة ملحوظة تحركات صغيرة من L.DOPA (5 كغ/الجم) |
| البؤري عادة البداية عند الدالعين وفرايدي                      |  |
| صعير تشنجي Spasmodic Torticollis                              | تقلصات غير إلية في عضلات العنق يحجم عنها تراكيب مختلفة من الالتواء والملاى والعطف والسبط                       |
| متلازمة S. Vogel  | خلل متوية في القسم السفلى لتوجه والفلد السفلى مع خلل حركية السبل والشفتين                                      |
| تشنج الأجنلى  | أعلاى أعضا غير إداى  |
| خلل التصويب للتشنجي   | لتقلصات خلل متوية في الحمل المسببى ينتج عنها صوت حمن أو غمغمة  |
| معمم الكتات Wartenberg  | التواءات في اليد ومتمد الماعد عند القيام بأعمال معينة عند محاولة الكتابة                                       |

وتحدث أيضاً اضطرابات حركية أخرى بشكل شائع منها خلل المتوية والصمل وعدم ثباتية الوضعة والرمع العضلي. وسيطر بطة الحركية والصمل في الشكل الطفلي من المرض. و تضطرب حركات العين بشكل مبكر مع بطة بدء وسرعة انقطاع حركات الملاحظة العينية الناعمة. ويتضمن المرض موت مبكر لعصبونات معينة في النواة المذنبة والحاء.

وهناك امتداد غير طبيعي في عدد من متاليات ثلاثية النكليوتيد CAG في المورثة KD 350 على الصبغي الرابع والتي تشفر بروتين هنتغتون. وإن متاليات CAG الزائدة تشفر عدداً من تكرارات عديدة الفلوتامين في البروتين. ويعتبر امتداد CAG الأكثر من 37 تكراراً مشخفاً للمرض. وكلما زاد امتداد التكرار CAG كلما كان بدء المرض أبكر على الرغم من أن هذه العبارة تربط بين امتداد CAG والعمر عند البدء فإن الاختلاف في العمر عند البدء لامتداد مفترض من CAG كبير جداً ليتمكن من تحديد عمر البدء عند مريض مفترض. ولا يوجد حالياً علاج يؤخر تطور الداء. وإن تنظيم النقل العصبي الدوباميني عن طريق مضادات الدهان قد يثبط الرقص ولكنه يسيء إلى عدم الثباتية والصمل. وإن علاج الاكتئاب والنفاس قد يحسن نوعية الحياة عند المريض. واستخدام التشخيص قبل الولادة والفحوص الوراثية للبالغين ذوي الخطورة للإصابة بالمرض قبل ظهور الأعراض مازال مسألة شخصية وأخلاقية وإن الفحص قبل ظهور الأعراض للأطفال ذوي الخطورة غير مستطب.

### الأسباب الأخرى للرقص

يحدث رقص سيدنهام في الطفولة كاختلاط بعد خمج البلعوم بالعقديات الحالة للدم B والمرض عادة محدد لذاته ولكنه قد يحدث رقصاً طويل الأمد وكذلك الأعراض العصبية النفسية الأخرى. وتصاب النواة المذنبة والنواة تحت المهاد بألية مناعية ذاتية. ويستجيب بعض المرضى للعلاج لفترة قصيرة بالستيروئيدات القشرية. والخيار الآخر هو العلاج بالغلوبيولينات المناعية وريدياً.

وهناك عدد من الأدوية يسبب أحياناً داء الرقص منها: إيزونيازيد-ليتيوم - مانعات الحمل الفموية - ريزربين. ومن الأسباب الاستقلالية الانسمام الدرقي وقصور جارات الدرق ونقص مغنيزيوم الدم. - ينجم الرقص النصفى عن السكتة الدماغية أو الأورام بأليات مناعية ذاتية أو وعائية ويشاهد الرقص أحياناً عند مرضى الذئبة الحمامية.

### الرمع العضلي

يحدث في العديد من الاضطرابات العصبية ولكنه قد يحدث أيضاً بشكل معزول وإن الرمع العضلي الفيزيولوجي (الذي يحرم من النوم) يحدث عند الأشخاص الطبيعيين أثناء النوم أما الرمع العضلي الأساسي فهو اضطراب معم غير مترق يمكن أن يحدث بألية وراثية سائدة جسمية. يعاني المرضى من نقضات برقية واسعة المدى عديدة البؤر والتي تحرض بالعمل وتؤدي إلى العجز أو قد يعانون من نقضات صغيرة المدى وخفيفة والتي لا تؤثر على وظيفتهم. والمرضى المصابين بالرمع العضلي الأساسي لديهم داتماً درجات مختلفة من خلل المتوية.

وقد يعطي تظاهرات عصبية نفسية. والنفاس شائع فيه. والمرض هو اضطراب جهازي في استقلاب النحاس وبالإضافة إلى الأعراض والعلامات العصبية فهناك درجات مختلفة من اعتلال الوظيفة الكبدية (وهذا قد يؤدي إلى الوفاة من قصور الكبد الصاعق) وكل المرضى لشباب الذين يتظاهرون باضطراب حركي يجب أن يستقصوا من أجل داء ويلسون بمعايرة مستوى السيرولوبلاسمين. وعند المرضى المشتبهين يجب أن يتم الفحص بالمصباح الشقي بحثاً عن حلقة كايزر فليشر (توضعات مميزة من صباغ النحاس في حواف القزحية) وكذلك جمع بول 24 ساعة لمعايرة النحاس فيه. وتحديد مستوى نحاس والزئبق يمكن أن يوقف التدهور العصبي ويحسن أحياناً الخلل العصبي. وإن تحريك النحاس من الكبد قد ينجم عنه زيادة الخلل العصبي خلال العلاج البدئي بنظام الخالبات القياسي. لذلك يجب أن يحول المريض إلى المراكز المختصة لبدء العلاج

### داء هنتغتون

وهو اضطراب تنكس عصبي سائد جسمي مترق معند يصيب الوظيفة الحركية والإدراك والسلوك؛ والعمر الوسطي للإصابة هو 40 سنة (10% من الحالات تبدأ في الطفولة) والمدة المتوسطة للمرض 20 سنة وفي الشكل الذي يبدأ عند البلوغ يصيب الرقص الأطراف والجذع.

|  |
|--|
| الجدول 121-10 : الأدوية المستخدمة لعلاج Tourette             |
| المرضى   |
| الأدوية المحددة للذهن (هالوبيريدول، بيموريد، وأدوية أخرى).   |
| كوتيفين (إمادات قوية أو غير الحلدا)                          |
| حاصرات ألفا الكلس (بيلينارم، فيراناميل).                     |
| شركة هاريس (كلونازيبام) وأدوية أخرى                          |
| المسكنات الواسعة النطاق                                      |
| مشروبات قسط السيروتونين الانتقائية (كلوكستين، سبرالين) أدوية |
| أخرى (كلومبرامين)  |
| اضطراب الانتباه  |
| المنبهات (مثل فيدات بوليف)                                   |
| كلوندين  |
| Sclerolone   |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة                                |

أو الانسحاب الاستقلالي أو اضطرابات عصبية خفيفة وتكثر العرات في مرضى الاضطرابات الصبغية (متلازمة دوان ومتلازمة الصبغي X الهش) وكذلك عند مرضى تأخر التطور المعجم واعتلال الدماغ بنقص الأكسجة والانطواء على الذات وتحدث العرات أحياناً في مرضى هنتغتون والشلل فوق النوى المتروقي وداء كروتزفيلدجاكوب والتهاب الدماغ وفي سياق التسمم بأول أكسيد الكربون ونقص سكر الدم.

### الرنح المخيخي

يستقبل المخيخ السيلالات من النخاع الشوكي (السبل الشوكية المخيخية) ومن النوى الدهليزية في جذع الدماغ ومن المجموعات الجسرية التي تحمل المعلومات من القشر الحركي وأمام الحركي. وإن القشر المخيخي يتألف من أربعة أنماط من العصبونات: الخلايا الحبيبية التي يذهب نتائجها إلى خلايا بوركنج والتي تؤلف معاورها العصبية الناتج الوحيد للقشر المخيخي والذي ينتهي في النويات المخيخية أو نويات جذع الدماغ النوعية. خلايا غولجي والخلايا النجمية/السلية تعمل كمصنوعات وسطى مثبطة ضمن القشر المخيخي. ويقسم القشر المخيخي إلى ثلاث مناطق سهمية. المنطقة الأكثر أنسية (الدودة) ترسل أليافها إلى نويات قمة المخيخ والتي بدورها ترسل إلى السبل الشوكية الدهليزية والشوكية الشبكية. وتؤدي أذية هذه المنطقة أو امتداداتها إلى وقوف ومشى غير طبيعي والتواء جذعي واضطراب الحركات العينية الخارجية. والمنطقة المتوسطة (جانب الدودة) ترسل امتداداتها إلى النوى الداخلية والتي ترسل بدورها إلى النوى الحمراء والمهاد وإن الأذيات المعزولة لهذه المنطقة نادرة وتتراكب التظاهرات السريرية عادة مع متلازمات القسم الأنسجي أو الوحشي من المخيخ، وترسل المنطقة الوحشية إلى النواة المسننة والتي ترسل بدورها إلى المهاد والقشر المخيخي. وينجم عن أذية هذه المنطقة أو امتداداتها وقوف ومشى غير طبيعي وخلل قياس وعدم

ويحدث الرمع العضلي أيضاً في متلازمات الصرع المعجم غير المتروقي أصلاً (مثال الرمع العضلي السليم عند الولدان - الصرع الرمعي العضلي الشبكي) أو في الصرع المقوي الرمعي والاعتلال الدماغي المتروقي (اعتلال الدماغ الرمعي العضلي المتروقي). ويحدث الاعتلال الدماغي الرمعي العضلي السكوني على الأغلب كنتيجة لنقص الأكسجة الشديد (متلازمة Lance-Adam) أو رضوض الرأس أو قد يكون عفوياً أو يحرض بالعمل وقد يكون عديد البؤر أو معجم. وتتضمن الأسباب الثانوية للرمع العضلي البؤري أو عديد البؤر آفات بنوية أساسية في الجهاز العصبي (سكتة دماغية - التشوهات الشريانية الوريدية - الأمراض المزيلة للنخاعين - الأورام - الخراجات - وآليات إنتانية أخرى) وقد ينجم عن حالات استقلابية سمية (نقص أكسجة - يوريميا - اعتلال الدماغ الكبدي الانتاني - اضطرابات الشوارد والشذوذات الهرمونية) ويوجه العلاج إلى السبب الأساسي. ويوصف كل من الفالبروات والكلونازيبام عادة للعلاج العرضي للرمع العضلي.

### داء تورTourette

في عام 1885 وصف Tourette مجموعة من المرضى يعانون من عرات حركية وصوتية وكان لدى بعضهم بذاء كلامية. ولفترة طويلة من العقد التالي اعتبر داء تور حدثاً غريباً نادراً يقع في الحد الفاصل بين الأمراض العصبية والأمراض النفسية. وفي العقد الماضي تم التعرف على أنه بينما البذاء الكلامية هي تظاهرة غير شائعة فإن داء تور والعمرة البدئية المتعلقة به (المرات الحركية المزمنة - العرات الصوتية المزمنة - اضطراب العمرة العابرة) هي تظاهرات شائعة. ونسبة من الأطفال الذين يعانون من اضطرابات تعليمية لديهم داء تور.

وإن العرات العابرة هي جزء طبيعي من التطور الطفلي. وإن داء تور هو عبارة عن عرات صوتية وحركية (لأكثر من سنة) مع بداية قبل سن 18 سنة وتترافق العرات مع وسواس سلوكي قهري في 50% من الحالات. ومع اضطراب في الانتباه في 50% من الحالات. ويعتقد أن هذا الداء هو حالة وراثية سائدة جسمية مع نفوذية مختلفة يواجه العلاج نحو الاضطرابات المعيقة وظيفياً من المرض (وليس بالضرورة العرات) ويجب أن نؤكد للمرضى وعائلاتهم أن هذا الاضطراب غير متروقي وغير قاتل.

وحوالي ثلثي المرضى يتخلصون في سن البلوغ من العرات (لكن ليس بالضرورة التظاهرات العصبية النفسية الأخرى للمرضى). والأدوية المفيدة مدرجة في الجدول (10-121). وإن استراتيجيات الإقلال من الشدات عند المريض مع تثقيف الأهل والأنداد والمعلمين هي الوسائل المفضلة للعلاج. وإن علاج اضطراب الانتباه بالمنبهات قد يحرض العرات. وإن علاج العرات بمضادات الذهان قد يجعل الشعور كليلاً ويؤدي إلى اضطراب في التعليم ويهاجم الاكتئاب ويؤدي إلى زيادة في الوزن غير مرغوبة.

### الأسباب الأخرى للعرات

قد تتجم العرات عن الأدوية (المنبهات ومضادات الذهان تؤدي إلى عرات آجلة) أو قد تكون عرضاً من أعراض النمو أو التكرس أو

وتطور الأعراض والعلامات المرافقة لهذه الحالات. الفحوص الجزيئية لعدد من أنواع الرنح الوراثية أصبحت متوفرة في العقد الماضي.

ولكن يجب أخذ الحذر للتأكد من الموافقة الكاملة والوسائل الداعمة والمتابعة قبل استخدامها لتحديد التشخيص الذي قد يؤدي للوفاة وخاصة عند الأشخاص قبل ظهور الأعراض لديهم. وإن نتائج الفحوص الجينية تعطي انطباعات فورية عن خطورة امتداد المرض إلى أفراد العائلة. وإن العلاج الفعال غالباً غير متوفر والفحوص الجينية مكلفة. وهناك بعض الآليات للتأكد من أن نتائج الفحوص الوراثية لا تستخدم من قبل التأمين والموظفين ضد مصلحة المريض أو العائلة.

ومثل داء هنتغتون فإن العديد من أنواع الرنح الشوكي المخيخي السائدة جسيماً تنتج عن امتداد غير طبيعي لعدد من تكرارات الشفرة CAG ضمن المورثات النوعية وهذه الأمراض تبدي ظاهرة الاستباق (anticipation) والتي تعني أن الأجيال التالية تعاني من بداية أبكر للمرض يعود ذلك إلى أن طول التكرار CAG للمورثات غير الطبيعية غير مستقر خلال تكون الأعراس وكلما زادت تكرارات CAG نجم عنها بداية أبكر للمرض.

### اتجاهات أخرى

إن التقدم في علم الوراثة الجزيئية والخرائط المورثية ودراسة الخلايا الجذعية وتقنية زراعة النسيج الجنيني تتطور بسرعة وبشكل واعد لتحسين تشخيص وعلاج العديد من الاضطرابات الحركية في العقد القادم. أعطت الدراسات البديلة لزراعة النسيج الجنيني للنواة السوداء لمرضى داء باركنسون نتائج متضاربة. فعدد من المرضى تطور لديهم عجز وعسر حركية بعد تلقي طعم جنيني للنواة السوداء. ومن الأمور المشجعة أن هذا الطعم استمر في الحياة وطور استطلاعات مع البنى الهدف وأثر وظيفياً على الأعراض الباركنسونية ويجب أن نجري

إمكانية تحديد سعة حركة العين وخلل تناوبية الحركات وخلل نظم الحركات ورعاش قصدي ورتة رنحية ونقص مقوية.

### الرنح غير الوراثي

قد ترافق آفات المخيخ أو آفات الألياف الخارجة أو الداخلة إليه مع رنح. ويشير البدء السريع للرنح إلى اضطراب بنيوي أساسي أو توسط آلية مناعية أو انسداد دوائي أو اضطراب تحويلي. وتتضمن الاضطرابات البنيوية للمخيخ وارتباطاته الأورام والليحات منزوعة النخاعين والخراجات والحوادث الوعائية مثل انسداد الشريان الفقري القاعدي والنزف البارانشيمي المخيخي والسورم الدموي الرضوي والتشوهات الشريانية الوريدية. أما الآليات المتوسطة مناعياً فتتضمن التهاب المخيخ ما بعد الانتان الحاد واعتلال الدماغ الرمعي العضلي مع النور وبلاستوما عند الأطفال والتكس المخيخي نظير الورمي عند البالغين وقد يترافق صداع الشقيقة وخاصة في مرحلة الطفولة مع الرنح. ويتضح تشخيص معظم حالات الرنح حاد البدء بالدراسات الشعاعية والمسح الدوائي وتحليل السائل الدماغي الشوكي.

وينجم الرنح المزمن أو المترقي عن أورام الدماغ بطيئة النمو (ورم الخلايا لنجمية في المخيخ، الورم الأرومي الوعائي، الورم السيماي، الورم الجذعي الشبكي، الأورام فوق الخيمة)، أو عن تشوهات خلقية (الانطباق القاعدي، تشوه Dandy-Walker، تشوه كيارلي) أو عن تأثيرات دوائية (تكس الدودة المخيخية الكحولية، الانسداد المزمن بالفينوثين) أو الرنح الوراثي.

### الرنح الوراثي

الرنح المترقي هو تظاهرة للعديد من الأمراض العصبية الوراثية (الجدول 121-11) وإن تحديد المرض الوراثي المسؤول يعتمد على التقييم الدقيق للنمط العائلي للوراثة ومعرفة العمر النموذجي للبدء

الجدول 121-11. الرنح الوراثي

| المرضى   | البدء   | العلامات المرافقة   |
|--|---------|---|
| وراثة متنحية جسمية<br>رنح اتنوس البعائي  | الطفولة | نوسعات وعائية، استانات خيوط ورتة منكروة، رقص كنفي، تخلف عقلي في 30٪ من الحالات، تشنجات (لقومات - انقباض لغاوي).       |
| فقد البروتين الشحمي بينسامن الدم متلازمة BassenKornzweig أو داء الخلايا الشائكة  | الطفولة | ميلب سميم البروتين الشحمي بيتامن المصل مما يؤدي لسوء امتصاص الشحوم ونقص الفيتامين ١، ٢ و ٤ و التهاب شكية سمائي ووراثة |
| رنح فريد رنح   | الطفولة | حنف اعتلال عضلة قلبية، رتة، انعدام المنعكسات، علامة -لنمكي فقدان حس الاهتزاز والوضعية في مفاصل الساق، خلل قياس.       |
| وراثة جسمية مهيمنة<br>الرنح الشوكي المخيخي نمط 1-8<br>صمور اتنوة المستنة انحرماء والشاحبة<br>اشكال أخرى من الصمور الريتوني الجسمي الحيحي | البلوغ  | تراكم مختلفة من علامات الميل الطويلة باركنسونية، حوف، رمع عضلي، رقص، فقد حس<br>خلل مقوية تواتات صرعية                 |

دراسة عميقة للحيوانات التي لديها باركنسونية وتطور لديها عسر حركية. وهناك اهتمام كبير لتطوير العلاج المورثي لداء باركنسون لأنه من الممكن إيجاد نواقل فيروسية ذات انحياز للجسم المخطط يمكنها تحريض إنتاج الدوبامين واستقلابه. وإن نتائج التجارب الجينية على الحيوانات (القوارض الرئيسيات) واعدة. وإن دراسة الأشقاء الذين لديهم داء باركنسون قد يظهر مواقع جينية مثيرة للاهتمام.

## الاضطرابات التطورية والاضطرابات الجلدية العصبية

جنسية وضعف بالأطراف السفلية وتشنج وتظاهر الأعراض بشكل نموذجي في الطفولة أو المراهقة ويحدث فرط أشعار بؤري وآورام وعائية و وحمام في الجلد فوق العمود القطني. ويعتمد العلاج على تحرير النخاع المشدود جراحياً.

### تكهف النخاع الاستسقائي

وهنا تكون القناة المركزية للنخاع الشوكي (استسقاء النخاع) ومادة النخاع الشوكي (تكهف النخاع) أو جذع الدماغ (تكهف البصلة) ممتدة نتيجة وجود سائل خاضع لضغط وتبدأ أعراض تكهف النخاع الاستسقائي في سن المراهقة المتأخرة أو سن البلوغ الباكر وتتأوب مع فترات طويلة من الكمون، والتكهف يصيب غالباً الحبل الشوكي الرقبى. ويشكو المريض من ضعف غير متناظر وضمر ونقص المنعكسات في اليدين والساعدين وفقدان حسي تفارقي (اضطراب حس الألم والحرور وبقاء حس اللمس السطحي والعميق) في العنق والذراع والجزء العلوي من الجذع وزيادة في المقوية العضلية والمنعكسات في الساقين. وقد يؤدي الامتداد إلى البصلة إلى رآرة واعتلال أعصاب قحفية سفلية. وقد يحدث التكهف بعد 20 سنة أو أكثر من رض النخاع. يوضع التشخيص بـ MRI والذي يظهر أقات الوصل القحفي الرقبى المرافقة أو الأورام. يوجه العلاج إلى سبب التكهف. في مرضى تشوه كيارى II فإن المفاغرة المناسبة للبطينات الجانبية قد تؤدي إلى انخفاض التكهف. ويعالج التكهف النخاعي الاستسقائي الناجم عن الأورام النخاعية جراحياً، تكتشف أحياناً بالصدفة مساحات بؤرية من التوسع الخفيف (2-3 ملم) للقناة المركزية للحبل الشوكي إنذارها جيد بدون علاج.

### تشوهات تطور القشر

وتتجم هذه الحالة عن الإتان داخل الرحم أو نقص التروية داخل الرحم والطفرة المورثية. وعندما تصاب مناطق صغيرة من الدماغ يحدث صرع عند المرضى بشكل وصفي في العقد الأول أو الثاني كما يعاني المرضى من اضطراب وظيفي عصبي سكوني صغير لكن الذكاء طبيعي. أما المرضى ذوي الإصابة الأوسع للدماغ يحدث لديهم تخلف عقلي

بـ CT و MRI العديد من الاضطرابات الولادية والتطورية والتي كانت غير مميزة. إن الكيسات تحت العنكبوتية وعدم التناظر البطيني بالإضافة إلى عدد من التشوهات الصغيرة وتشوهات موصوفة هنا ليس لها أعراض عادة ولا تحتاج أي علاج

### تشوهات النخاع الشوكي

إن الشذوذات التطورية لأجسام الفقرات شائعة وقد ينجم عنها ألم وأعراض عصبية إذا أدت إلى جنف أو تغيرات تنكسية سريعة في النخاع الشوكي. وإن العجز العصبي محتمل إذا كان هناك تشوه نخاعي مرافق أو إذا ضغطت البنى العصبية أو غيرت جريان السائل الدماغي الشوكي.

### تشوهات كيارى

إن تشوه كيارى I يعرف بأنه هجرة اللوزات المخيخية أكثر من 5 ملم تحت الثقبة الكبرى. وهو عادة لا عرضي ولكنه أحياناً يسبب صداعاً يسوء بالكيس أو السعال أو يسبب اعتلال أعصاب قحفية سفلية أو رآرة للأسفل أو رنح أو فقدان حسي. وهذا التشوه خلقي لكن الأعراض تظهر في العقد الثالث أو بعده.

كيارى II (يدعى أيضاً تشوه أرنولد كيارى) يتميز بامتداد المخيخ وأسفل جذع الدماغ عبر الثقبة الكبرى ويتواجد عادة قيلة شوكية سحائية واستسقاء دماغي. وأن اعتلال وظيفية جذع الدماغ قد تتجم عن التشوه أو ضغط البنى العصبية. العلاج جراحي بإصلاح القيلة الشوكية السحائية وعلاج الاستسقاء وإزالة الضغط العظمي الرقبى.

### النخاع الشوكي المشدود

وهنا يكون الخيط الانتهاثي مشوهاً وينجم عنه إما نقص في الصعود الطبيعي للمخروط النخاعي إلى مستوى الفقرة C1 أو اضطراب استقلالي أو إفقاري في ذيل النخاع الشوكي تشوهات النخاع المرافقة شائعة الحدوث مثل انشطار النخاع الشوكي (الحبل المشطور) أو ورم شحمي شوكي أو جيوب جلدية أو الورم الشحمي الليفي للخيط الانتهاثي. ويشكو المرضى من اضطرابات في المثانة. واضطرابات



الجدول 122-1. تشوهات التطور القشري للجملة العصبية المركزية

| التشود                                     | المظاهر السريرية                          | السبب                        | العلاج          |
|--|---|------------------------------|-----------------|
| عسر التصنع القشري البؤري                   | الصرع (عادة) تأخر تطور (في الحالات شديدة) | متعدد                        | التحكم بالنوبات |
| ملوسة الدماغ (نعومة الدماغ)                | الصرع                                     | أوراثي -<br>17q 13.3<br>Xq22 | علاج غير مرض    |
| توسع نسيج شريطي في مكان غير طبيعي          | الانماذ -الذكور، صرع، تأخر تطور مختلف     | Xq22                         | التحكم بالنوبات |
| تغير المواضع القشري تحت "اليساش"           | الذكور -الإناث، صرع/ تأخر تطور مختلف      | Xq28                         | التحكم بالنوبات |
| اعتلال الدماغ الفصامي صيق التلافيف المتعدد | اعتلال حزمة عصبية مركزية شديد، صرع        | متعدد                        | التحكم بالنوبات |

\* معالجة الحجاب بالادوية عاماً غير نافع، الاستئصال الجراحي لنسج النبيت قد يكون شافياً

ومعظم المرضى لا يحتاجون للعلاج. قد تكون الأورام الليفية العصبية تحت الجلد مؤلمة ويمكن استئصالها جراحياً. والعديد من الأورام داخل النخاع وداخل القحف سليمة وتعالج جراحياً. والاستشارة الوراثية يجب إجراؤها لكل المرضى وأفراد العائلة عند حدوث NF1. والعديد من الطفرات الجديدة حدثت عند تشكل الأعراس لأب غير مصاب، وإن ذرية الآباء الذين لديهم طفرات جديدة لديهم خطورة لحدوث المرض.

### الورم الليفي العصبي نمط 2 NF2

ويدعى الورم الليفي العصبي المركزي ومثل NF1 ينتقل بصفة جسمية سائدة. وهو أقل حدوثاً من NF1 (حوالي 1 من 150 ألف نسمة) وإن التظاهرة الشائعة ل NF1 هي شوانوم العصب الثامن ثنائي الجانب. وعلى أي حال فإن الأورام السحائية المتعددة والشوانومات الأخرى المتعددة شائعة أيضاً. وتتوضع مورثة NF2 على الذراع الطويل للصبغي 22، وإن نتاج المورثة (Mevlin) هو بروتين خلوي هيكلية. وتوجد الأفات الجلدية في حوالي 30٪ من مرضى NF2 ولكن التشخيص يعتمد على المعايير التالية: (1) أورام العصب القحفي VIII ثنائية الجانب والمكتشفة ب MRI (2) إصابة شخص في العائلة ب NF2 أو آفات العصب VIII وحيدة الجانب (ورم ليفي عصبي - ورم سحائي - شوانوم). (3) تكتفات عدسية تحت المحفظة الخلفية شبابية. وتبدأ الأعراض بين العقد الثاني والرابع. ويستطع عادة العلاج الجراحي للشوانوم والسحائوم. والكشف المبكر مهم لنجاح العلاج في أورام العصب الثامن ويجب فحص أفراد العائلة بشكل دوري بالفحوص السمعية و MRI

### التصلب الحدبي TSC

يسبب TSC أورام عابية تصيب عدة أعضاء بدرجات مختلفة خلال سير المرض والانتقال جسيماً سائد ولكن الحالات الفرادية شائعة بسبب الطفرات العفوية، وإن نسبة الحدوث 1 لكل 10 آلاف إلى 50 ألف. يصيب TSC النسيج من طبقات جنينية مختلفة، فالآفات الجلدية تتضمن أورام غدية زهمية، بقع جلدية ناقصة الصباغ (بقع

واضطراب وظيفي عصبي شديد بالإضافة إلى الصرع. يوضع التشخيص ب MRI والجدول (1-122) يدرج التشوهات الشائعة.

## الاضطرابات الجلدية العصبية والتطورية

المتلازمات الجلدية العصبية ولادية وعادة موروثية وتتميز بأذيات تصيب الجملة العصبية والجلد. وتسمى عادة phacoma (من الكلمة الإغريقية phacoma والتي تعني العلامة الولادية) وقد تم وصف أكثر من 40 متلازمة وأكثرها أهمية الورم الليفي العصبي (نمط 1 و 2) والتصلب الحدبي ومتلازمة سترج ويبر - داء فون - هيل - ليندو.

### الورم الليفي العصبي نمط 1 NF1

وهو اضطراب تقليدي وصف من قبل VON-Recklinghausen مع نسبة حدوث 1 لكل 3000 ولادة. والانتقال سائد جسيماً لكن نصف الحالات فرادية، ويسبب NF1 العديد من أورام CN2 والجلد. ففي الجلد أورام ليفية عصبية والأورام الليفية العصبية الضفيرية وفي CNS الورم الدبقي للعصب البصري والأورام السحائية وأورام الخلايا النجمية في الدماغ والنخاع الشوكي. وتتوضع مورثة NF1 على الذراع الطويل للصبغي 17 وتشفر بروتين يسمى Nevrofibromin (بروتين مثبط للورم). وإن الطفرة المرضية على مورثة NF1 تشاهد في حوالي 75٪ من الحالات السريرية ولكن لا يوجد أي ارتباط بين النمط المورثي الخاص والنمط الشكلي على الرغم من أن NF1 هو مرض خلقي فإن معظم التظاهرات تظهر في الطفولة والبلوغ. وتتضمن معايير التشخيص اثنان أو أكثر مما يلي: (1) ست أو أكثر من بقع قهوة بحليب أكبر من حجم عند مرضى ما قبل البلوغ وأكثر من 15 ملم عند مرضى بعد البلوغ. (2) اثنان أو أكثر من الأورام الليفية العصبية من أي نمط أو ورم ليفي عصبي ضفيري واحد. (3) نمش جلدي مقبني أو إبطي. (4) عسر تصنع العظم الوندي. (5) ورم دبقي بصري. (6) عقيدات Lisch. (7) قصة عائلية ل NF1. ويعتمد التشخيص على المعايير السريرية مدعومة بالموجودات العصبية الشعاعية. ومن التظاهرات الأخرى تأخر التطور والصرع. ومن المضاعفات المهمة الجنف وأورام ليفية عصبية هضمية ورم القواتم تضيق الشريان الكلوي



## داء فون - هيل - ليندو (الأورام الوعائية لـ CNS)

وهو اضطراب سائد جسيماً ينجم عن اضطراب المورثة المثبطة للورم على الصبغي 3q25q26 ويتميز بالأورام العابية الشبكية. والأورام الأرومية الوعائية للجبل الشوكي والدماغ وأورام الكلية الخبيثة وورم القواتم والأورام الوعائية للكبد والكلية وكيسات البنكرياس والكلية والكبد والبربخ. ويصاب كلا الجنسين بشكل متساو. ويوضع التشخيص إذا كان لدى المريض أكثر من ورم أرومي وعائي واحد في CNS أو ورم وعائي واحد مع تظاهرة حشوية للمرض أو تظاهرة واحدة للمرض مع قصة عائلية إيجابية. وتبدأ الأعراض نموذجياً خلال العقد الثالث أو الرابع. وإن التهاب الشبكية مع نتحات ونزوفات وانفصال الشبكية تسبق عادة الشكاوى المخيخية، وينجم الصداع والدوار والإقياء عن أورام المخيخ. والموجودات المخيخية مثل عدم التناسق وخلل القياس والرنح شائعة.

يعالج انفصال الشبكية والأورام بالليزر وتعالج أورام الدماغ وأورام الخلية الكلوية وورم القواتم و أورام البربخ جراحياً. ويمكن علاج أورام CNS الصغيرة عن طريق Gammaknife. وإن التقييم الباكر والدراسات الشعاعية المتكررة مستطبة بمجرد وضع التشخيص ويجب تقييم الأشخاص ذوي الخطورة العالية.

ورقة الرماد) بقع shagreen. أورام ليفية تحت ظفرية. أما الآفات الحشوية فتتضمن أورام كلوية وقلبية. وتتضمن آفات CNS أورام عابية في القشر وجدران البططين وأورام الخلايا المرطلة تحت السيسائية. وهناك على الأقل ثلاثة مواقع مورثية لـ TCS. ففي TSC-1 يتوضع الشذوذ على الصبغي 9q34 ولكن طبيعة المورثة ما زالت غير واضحة. وفي TSC-2 يتوضع الشذوذ على الصبغي 16p وهذه المورثة تشفر Tuberlin وهو بروتين مفعّل للفوانيزين ثلاثي الفوسفات. وإن الأسباب الوراثية غير المتعلقة بهذين الموضعين تحدث أيضاً.

الثلاثي السريري المشخص للمرض هو اضطرابات ذهنية وصرع وآفات جلدية. وأن تصوير CNS شعاعياً يظهر عقيدات متعددة تحت سيسائية متكلسة بالإضافة إلى الحديبات القشرية وتحدث الأورام العابية الشبكية في نصف المرضى والتشخيص عادة سريري مع إثبات الأورام العابية بالدراسات الشعاعية ويوجه العلاج للسيطرة على الصرع وإصلاح الاستسقاء وإن الدراسة القلبية وتقييم الكلى بالأمواج فوق الصوتية قد تكون مستطبة عند بعض المرضى.

## متلازمة سترج ووير

عادة فردية بدون نمط وراثي محدد. ونسبة حدوثه وانتشاره غير معروفة تحدث في أقل من 1 لكل 120 ألف ولادة. وعادة تتضمن التظاهرات السريرية وحامات وعائية وجهية (لونها أحمر نبيذي) وصرع واضطرابات إدراكية. وبشكل أقل شيوياً الخزل الشقي أو الشلل الشقي أو العمى الشقي أو الزرق. وإن وجود الآفات الوجهية يقترح وجود أورام وعائية وريدية في الأم الحنون. معظم المرضى لديهم صرح ويوضع التشخيص عادة عن طريق الوحامات الوجهية والإثبات الشعاعي للأمراض داخل القحف (تكلسات قشرية مخية موافقة بالجهة) والعلاج هو علاج الصرع المرافق. وإذا لم توقف مضادات الصرع النوبات الصرعية فالاستئصال الجراحي لمنشأ الصرع ناجح عادة.

## الأمراض الوعائية الدماغية

### الدوران الأمامي

يتفرع الشريان السباتي المشترك إلى فرع ظاهر وفرع باطن في مستوى الفصيرف الدريقي في العنق. يدخل الشريان السباتي الباطن ICA القحف عبر القناة السباتية ويعبر الجيب الكهفي ويسمى سيفون السباتي ويعطي الفروع التالية: العيني والمشيمي الأمامي والشريان الوصلي الخلفي قبل أن يتفرع إلى الشريان المخي الأمامي ACA والشريان المخي الخلفي MCA. يروي ACA الوجوه الأنسية لنصفي الكرة المخية ويروي MCA الوجه الوحشي (المحدب) بالإضافة إلى معظم النوى القاعدية والمادة البيضاء تحت القشرية.

### الدوران الخلفي

تصعد الشرايين الفقرية (VAS) للأعلى ضمن النواتئ المعترضة للفقرات الرقبية ويعطي الشريان الفقري داخل القحف فرعاً يشكل الشريان النخاعي الأمامي بالإضافة إلى الشرايين المخيخية الخلفية السفلية PICAs قبل أن يتحد الشريانان ليشكلا القاعدي BA في الوصل الجسري البصلي. يروي BA المخيخ بواسطة الشريان المخيخ الأمامي السفلي AICA والشريان المخيخ العلوي SCA قبل تفرعه إلى الشريان المخي الخلفي PCAs في مستوى الوصل الجسر. دماغ متوسط.

### حلقة ويلس

تشكل حلقة ويلس في قاعدة الدماغ باتحاد كلا ACAs بواسطة الشريان الوصلي الأمامي واتحاد ICA مع PCA بواسطة الشريان الوصلي الخلفي (الشكل 1-123) وهذا يؤكد وجود اتصال بين الدورانين الأماميين بالإضافة إلى الاتصال بين الدوران الأمامي والخلفي في كل جانب. والتشوهات الخلقية لحلقة ويلس شائعة وتتضمن نقص التصنع أو انسداد الشريان الوصلي الخلفي أو ACA. وهذا قد ينقص التروية الدموية المعیضة في حال انسداد وعاء مجاور.

### الفيزيولوجية

بخلاف أنسجة الجسم الأخرى فإن الدماغ لديه القليل من مخازن الطاقة ولكنه يعتمد على حجم وكمية الجريان الدموي الدماغية CBF لتأمين متطلباته من الطاقة. ويبلغ CBF حوالي 60 ملغ/100 غ من نسيج الدماغ في الدقيقة. وهناك جهاز معقد من السبل العصبية ينظم

إن عبارة المرض الوعائي الدماغية تشير إلى اضطرابات الجهاز الوعائي الشرياني أو الوريدي في الجهاز العصبي المركزي. وإن عبارة السكتة الدماغية (Stroke) تستخدم عندما تبدأ الأعراض فجأة كنتيجة إما لعدم كفاية الجريان الدموي (سكتة إقفارية) أو للنزف ضمن الدماغ (النزف البارانشيمي) أو الفراغات المحيطة بالمسافة تحت العنكبوتية (النزف تحت العنكبوت) وحوالي 80% من السكتات ناجمة عن نقص تروية الأعضاء. وإن السكتة الإقفارية تتجم عن انسداد خثري أو صمي لشريان كبير بينما السكتة الإقفارية المعقدة تتجم عادة عن عدم كفاية التروية الدماغية مثل ما يحدث بعد توقف القلب أو الرجفان البطيني ونادراً ما تتجم السكتة عن نقص الأكسجة الدماغية المعزول (مثل ما يحدث في حال التسمم بأول أكسيد الكربون والاختناق).

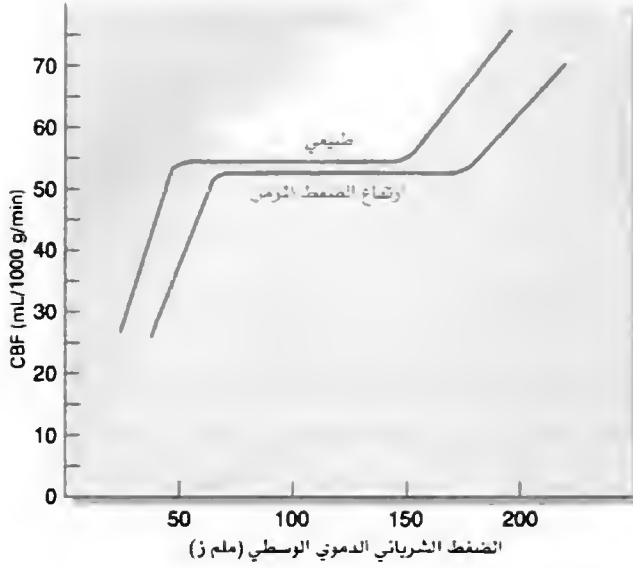
### الوبائيات

مازالت السكتات السبب الطبي الثالث المؤدي للوفاة وثاني أشيع سبب للمراضة في الدول المتقدمة منذ 1990. حدد معدل حدوثها في الولايات المتحدة بـ 1.5% سنوياً وحوالي 0.5-1 لكل ألف شخص مشكلة لما يقدر بـ 1 لكل 15 وفاة. ومن المعتقد به أن الانخفاض الثابت هو نتيجة لتطور الصحة العامة ومرتافق مع نقصان وفيات الآفات القلبية الوعائية والسيطرة الجيدة على ارتفاع الضغط وعوامل الخطورة الأخرى (الجدول 1-123) ونسبة إصابة الذكور والإناث متماثلة ومعدل الوفيات عند السود أعلى من البيض.

وبالرغم من أن سبب انخفاض معدل حدوث السكتات مازال غير واضح فإن الفهم الأكبر لأهمية السيطرة على عوامل الخطورة في الوقاية من السكتات قد يكون مسؤولاً عن ذلك. وإن النجاح في تدبير ارتفاع الضغط الشرياني وإنقاص عادة التدخين عوامل مهمة في إنقاص نسبة الحدوث بالإضافة إلى ذلك فإن زيادة وعي الناس للأعراض المنذرة بالسكتة مثل هجمة دماغية (مشابهة للألم الصدري الذي ينذر بأزمة قلبية) قد أعطت البداية لتحسّس الوقاية الأولية من السكتات.

### لمحة تشريحية

يروي الدماغ بزوجين من الشرايين الكبيرة السباتي (الدوران الأمامي) والفقري (الدوران الخلفي) الشكل (1-123).



الشكل 123-2. التنظيم الذاتي للجريان الدموي استجابة للتغيرات في الضغط الشرياني الوسطي في مريض طبيعي الضغط وأيضاً في ارتفاع الضغط الشرياني المزمن. لاحظ انحراف المنحنى باتجاه الضغوط الوسطية العليا في ارتفاع التوتر المزمن.

للتنظيم الذاتي مما يشير إلى زيادة تحمل ارتفاع التوتر الشرياني ولكن تزداد الحساسية لتأثيرات انخفاض الضغط.

## السكتة الإقفارية

### الآلية المرضية

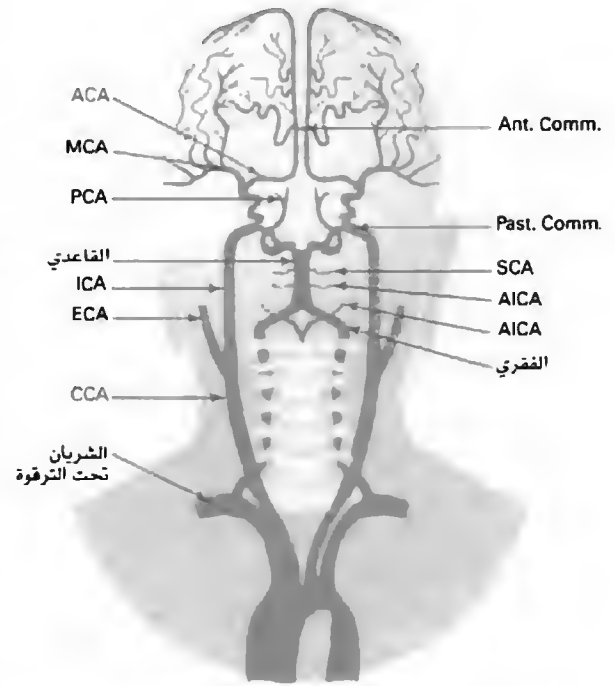
قد ينجم نقص التروية الدماغية عن انسداد صمي أو خثري لوعاء كبير مما ينقص الجريان الدموي للمنطقة المرواة به أو قد يكون نتيجة لنقص التروية الجهازية. ويؤدي نقص التروية الدماغية المديد إلى احتشاء دماغي والذي يتميز نسيجياً بتخثر النورونات والخلايا الدبقية والخلايا البطانية. ويصنف الاحتشاء الدماغي إلى شاحب (فقر دم) أو نزيف (في مناطق التخثر البطاني) وأن المنطقة الانتقالية بين المنطقة المرواة بشكل طبيعي ومنطقة الاحتشاء هي حافة فيها نقص تروية متوسط وتعرف بـ ischemic penumbra وهي المنطقة الهدف للعديد من العوامل العصبية الوقائية المكتشفة والتي تدرس حالياً.

وينجم نقص التروية الدماغية الشامل عادة عن توقف القلب أو الرجفان البطيني. وبعض أنواع العصبونات حساسة لنقص التروية الشامل العابر وخاصة عصبونات حسان البحر وخلايا بوركنجي المخيخية والطبقات العميقة من القشر الدماغي (معرضة ما يسمى النخر الصفائحي) ويؤدي نقص الأكسجين الصرف إلى اضطراب وظيفة الدماغ (يتظاهر سريرياً بالوسن والتخليط الذهني) ولكنه نادراً ما يسبب أذية دماغية غير عكوسة ما لم يترافق مع عوامل أخرى مثل نقص سكر الدم. فعندما تتعرض النورونات لنقص التروية تحدث مجموعة من التغيرات الكيميائية حيوية. الأغشية بين الخلايا لا تستطيع الحفاظ على الممال الشاردي مما يؤدي إلى زيادة تركيز  $Ca^{++}$  داخل الخلايا وتوقف وظيفة المقدرات. وإن تفعيل الليباز الغشائي يؤدي

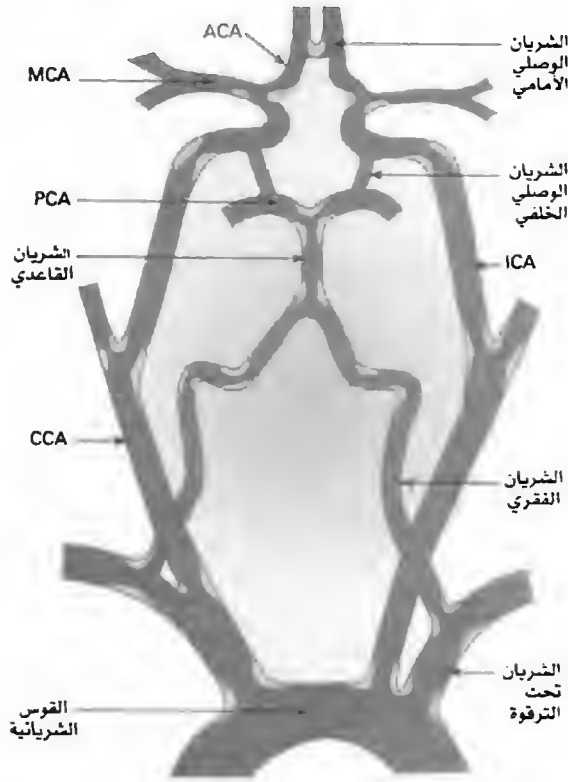
### الجدول 123-1. عوامل الخطورة في السكتة الإقفارية

- الداء السكري
- ارتفاع ضغط الدم
- التدخين
- قصة عاتية لأمراض وعائية مبكرة
- فقره شحيم الدم
- رجفان أذيني
- قصة نوبات إقفارية عابرة TIA
- قصة احتشاء عضلة قلبية حديث
- قصة قصور قلب احتشائي (نتاج البطين الأيسر أقل من 25%)
- أدوية (مشابهات الويدي، حبوب منع الحمل الفموية، كوكالين)

CBF في عملية تسمى التنظيم الذاتي والذي يساهم في الحفاظ على CBF في مستويات ثابتة بغض النظر عن التمدج الكبير في ضغط الإرواء (الشكل 123-2). ويظل CBF ثابتاً نسبياً عندما يكون الضغط الشرياني الوسطي بين 50-150 مم زئبقية. وفي حالة ارتفاع التوتر الشرياني الجهازية المزمن يرتفع كل من المستوى الأعلى والأدنى



الشكل 123-1. منظر جبهي للتروية الشريانية الدماغية داخل القحف وخارج القحف. الأوعية المشكلة لحلقة ويليس موضحة أيضاً. a: شريان. ACA: الشريان المخي الأمامي. AICA: الشريان المخي السفلي الأمامي. Ant. Comm: الشريان الوصلي الأمامي. CCA: الشريان السباتي المشترك. ECA: الشريان السباتي الظاهر. ICA: الشريان السباتي الباطن. MCA: الشريان المخي المتوسط. PCA: الشريان المخي الخلفي. PICA: الشريان المخي السفلي الخلفي. Past. Comm: الشريان الوصلي الخلفي. SCA: الشريان المخي العلوي.



الشكل 123-3. الأمكنة المؤهبة لتشكل اللوحة العصيدية. ACA = الشريان المخي الأمامي. CCA = الشريان السباتي المشترك. ICA = الشريان السباتي الباطن. MCA = الشريان المخي الأوسط. PCA = الشريان المخي الخلفي.

123-3) أما الصمة قلبية المنشأ فتشكل معظم حالات الثلث المتبقي للسكتات الإقفارية. وتتشأ في معظم الأحيان من الرجفان الأذيني وإن كلاً من الخثرات الجدارية والتبيلات الصمامية والورم المخاطي الأذيني هي مصادر ممكنة للصمات أيضاً. وكذلك يوجد الصمات العجائبية (وهي صمة وريدية المنشأ عبرت من خلال الفتحة البطينية المتبقية). وهناك حالات خاصة تعرض صفار السن للسكتات (الجدول 123-3).

### نقص التروية الدماغية العابر (النشبة) TIA

يعرف TIA بأنه اضطراب عصبي عابر ناجم عن نقص الجريان الدموي يستمر أقل من 24 ساعة ويتبعه شفاء وظيفي كامل ومعظم الحالات تشفى خلال ساعة واحدة أما الآفات التي تستمر لفترة أطول يجب أن تنبه للبحث أكثر وتشير السكتة الكاملة إلى أن الاحتشاء قد حدث وفي معظم الحالات يحدث الاضطراب السريري الأعظمي مع بداية الأعراض مع شفاء متفاير على مدى الزمن الذي يليه وتلعب عدة عوامل دوراً في تطور الأعراض (يشار إليها عادة بالسكتة في طور الحدوث) وتتضمن توالد الخثرة أو تطور الوذمة الدماغية والنزف في

سلامة الغشاء الخلوي ويؤدي إلى تحرير الوسائط العصبية المحرصة والتي بدورها قد تفاقم الأذية النسيجية أكثر. وإذا تمت إعادة الجريان الدموي خلال 15 دقيقة فإن تأثيرات هذه الأحداث قد تكون عكوسة.

### الوذمة الدماغية

قد تكون داخل خلوية (انسمام خلوي) أو خلالية (وعائية المنشأ). تتطور الوذمة داخل الخلوية سريعاً في العصبونات ناقصة التروية حيث تصاب المضخات الشاردية المعتمدة على الطاقة بالقصور. بينما تحدث الوذمة وعائية المنشأ كنتيجة لأذية الخلايا البطانية مغربة الحاجز الوعائي الدماغية وسامحة للجزئيات الضخمة مثل بروتينات المصورة بالدخول للمسافة الخلالية. وتتراكم السوائل على مدى 3-5 أيام بعد السكتة الإقفارية وتستطيع أن تزيد المحتوى المائي الدماغية بمقدار 10% وهذه الزيادة الكبيرة في الحجم قد تؤدي إلى التفتق عبر الخيمة والموت.

### الأسباب

يدرج (الجدول 123-2) الأسباب الرئيسية لنقص التروية الدماغية الحاد. ويشكل التصلب العصيدي للأوعية المخية حوالي ثلثي حالات السكتات إما عن طريق إطلاق اللويحات الصموية إلى الأوعية البعيدة (صمة شريانية، شريانية) وعن طريق الخثار في المكان. وهناك مواقع محددة للأوعية المخية أكثر تأهباً لتطور اللويحات العصيدية (الشكل

الجدول 123-2. أسباب نقص التروية المخية

|   |
|---|
| الأسباب المؤدية   |
| الشدونات الجدارية   |
| العصيدية الشريانية  |
| التهاب الأوعية  |
| التشنج الوعائي (الشقيقة، النزف تحت العنكبوت)                |
| الانضغاط (يوم أو أم دم)                                     |
| عسر تصنع عضلي ليفي دا، Moyamoya                             |
| التسلخ (الغفوي أو الرضوي)                                   |
| الصمات  |
| وهي إما (رجفان أذيني، خثار حداري، مخاطوم، تمات صمائية)      |
| شريان - شريان   |
| شحمية   |
| هوائية  |
| عجائبية   |
| دموية/نشأ   |
| فرط الخثار  |
| عقر الدم المنجلي  |
| بيلة الهوموسيستين   |
| الأصداد المضادة للفوسفوليبيد (مصادات التخثر الدلبية الأصداد |
| المصادة للكارديوليبين)                                      |
| عوز البروتين C أو S   |
| الأممباب الشاملة  |
| نقص التروية   |
| توقف القلب  |
| زحمان بطيني   |

المتصالب مع فقد الحرارة تعريف بمتلازمة wallenberg وتتجم المتلازمة الأخيرة في معظم الأحيان عن انسداد الشريان الفقري المرافق مما ينجم عنه إقفار مناطق تروية PTCA.

### المتلازمات الرئيسية للسكتة الدماغية

إن التظاهرات السريرية للسكتة الإقفارية ملخصة في (الجدول 123-4).

#### الشريان السباتي الباطن

إن التشخيص العابرة التي تحدث في الدوران الأمامي. إما أن تصيب الشريان الشبكي أو توزعات MCA على الأغلب، وتتضمن أعراض إصابة الشريان الشبكي ذهاب البصر لعدة ثوان في عين واحدة أو العمى وحيد العين. والعلامات المميزة بتظير الشبكية هي تواجد البقع الشريانية الانعكاسية والتي تمثل باللورات الكولسترول (لويحات Hollenhorst) التي انفصلت عن اللويحات الكولسترولية. ويحدث في سياق وجود تضيق هام/تقرح في TCA (<75%) وتشكل الصمات قلبية المنشأ النسبة الباقية ومن الأسباب الأخرى التي يجب أخذها بعين الاعتبار تسليخ الشريان الفقري أو الرضي وينجم عادة عن الانسداد الحاد لشريان ICA كان سابقاً مفتوحاً بشكل واسع شلل شقي مقابل.

الجدول 123-3. أسباب السكتة عند صغار البالغين

الشقيقة

التسلخ الشرياني

الأدوية (كوكائين، حيوين، حبوب منع الحمل الستيرويدية).

التصلب العصيدي الباكر (بيلة الهوموسيستتين، فرط شحوم الدم)

الاعتلال الوعائي ما بعد الولادة.

عوامل قلبية

فتحة بين الأذنتين

بقاء الفتحة البطينية

انسداد الصمام التاجي

التهاب الشغاف

عوامل دموية

حالات عوزية (مضاد نرومبين III، بروتين C و S)

الخثار المنتشر داخل الأوعية DIC

فرقيرة نقص الصفائح الحثارية TTP

عوامل إثنائية

دثرة حمامية جهازية

التهاب الشريان العديد العقد

الإفرونجي العصبي

الخلوبوليميا البردية

عوامل أخرى

عسر التصنع العضلي الليفي

داء Moyamoya.

مناطق الاحتشاء وإن الحالات الطبية المرافقة مثل انخفاض التوتر الشرياني والحمى وفرط سكر الدم ونقص الأكسجة قد تؤثر أيضاً بشكل عكسي على النتائج.

#### النسبة الفجوية

الفجوة الدماغية هي احتشاء صغير عميق يصيب الفرع الثاقب من الشريان المخي الكبير. وتترافق الفجوة عادة مع ارتفاع الضغط الشرياني المزمن. وبالرغم من أنها تشاهد أحياناً في مرضى الضغط الشرياني لديهم طبيعى وربما كنتيجة للعصيدة المجهرية في الشرايين الثاقبة وخاصة في النوى القاعدية والمهاد والمادة البيضاء وفي المحفظة الداخلية والجسر. ومن المحتمل أن المتلازمة السريرية الأكثر شيوعاً والناجمة عن السكتة الفجوية هي الخزل الحركي الصافي تنتج عن أذية المحفظة الداخلية وفي بعض المرضى الذين لديهم احتشاء فجوي وتتضمن الصورة السريرية الضعف والرنج وتعرف بالخزل الرنجي وقد تتوضع الأذية المسؤولة في المحفظة الداخلية أو الجسر.

#### متلازمات جذع الدماغ

لقد تم وصف عدد من متلازمات جذع الدماغ الأخرى والتي هي عبارة عن اجتماع فالح شقي مقابل مع اضطراب وظيفة العصب القحفي ومنها متلازمة ويبر التي تتجم عن آفات الدماغ المتوسط وتترافق مع شلل العصب القحفي الثالث وضعف مقابل. ومتلازمة Cloude والتي تتجم عن آفات النواة الحمراء وتتألف من شلل عصب قحفي ثالث مع الرجفان الأحمر المقابل. وفي البصلة الجانبية تصيب المتلازمة الأعصاب IX وX ومتلازمة هورنر والرنج المخيخي وألم نصف الجسم

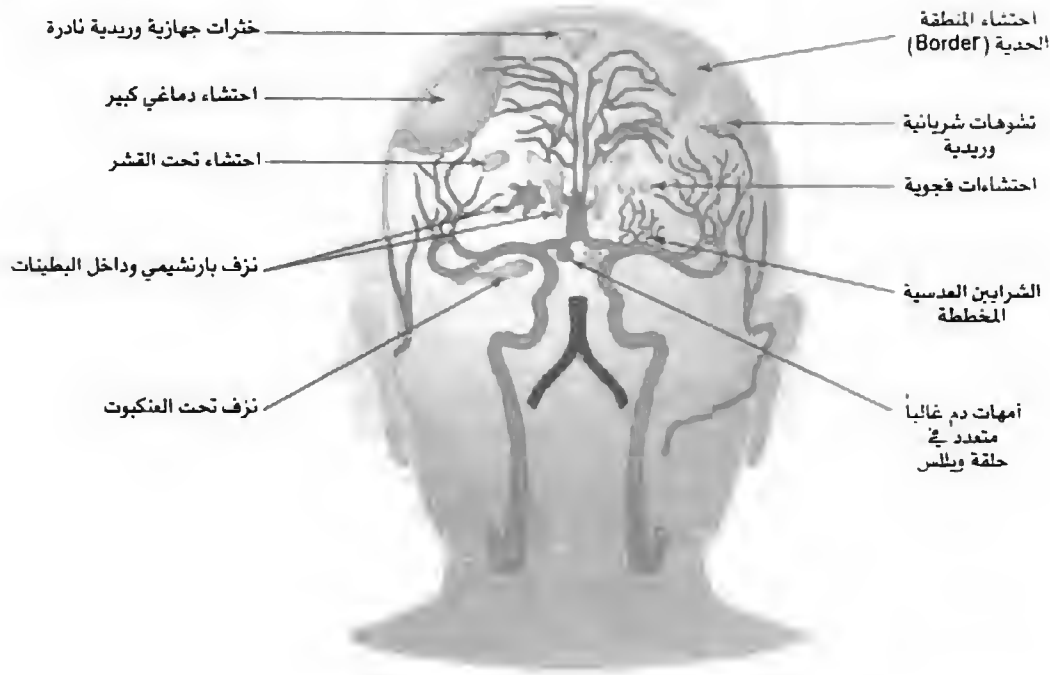
الجدول 123-4. التظاهرات السريرية للسكتة الإقفارية

| العلامات السريرية   | النوع المسود |
|---|--------------|
| عمى موافق (أحياناً) متلازمة MCA   | ICA          |
| خزل شقي مقابل. فقدان حسي شقي (الوجه/الذراع/الساق) حسة (المسيطر)                           | MCA          |
| عمه المرض (غير المسيطر) عمى شقي متوافق (أحياناً)  |              |
| خزل شقي مقابل. فقدان حسي شقي (الساق «الذراع» إلا إرادة Abu lia خاصة إن كانت ثائية الجانب) | ACA          |
| فقدان حسي وجهي موافق، رنج شقي، رؤية متلازمة هورنر   | VAPICA       |
| فقدان حس الألم والحس في الجهة المقابلة. عسرة بلع  |              |
| رنج المشي، غثيان، دوام، رنة   | SCA          |
| خزل رنغي، رنة، عسرة بلع، شفع وسن، نساوة   | BA           |
| عمى شقي مقابل متوافق نساوة، فقدان حس  | PCA          |

ACA = شريان مخي أمامي AB = شريان قاعدي ICA = سباتي باطن.

MCA = شريان مخي متوسط PCA = شريان مخي خلفي PCA = مخيخي خلفي

سكلي. SCA = شريان مخيخوي علوي ٩ = شريان فقوي.



الشكل 123-4. الأنماط الرئيسية للسكتات الدماغية.

الشاملة في آفات نصف الكرة المخية للسيطر بينما يحدث عنه المرض في آفات نصف الكرة المخية غير المسيطر وأحياناً بسبب الانسداد الانتقائي للفروع العنسية المخططة من المنطقة الدانية من MCA احتشاء محظياً دون دليل على احتشاء قشري كنتيجة للامتلاء المعاوز من القسم البعيد من MCA وإن انسداد الفرع العلوي من MCA يسبب ضعفاً عضدياً وجهياً وحسبة تمبيرية تتجم عن آفات القشر المسيطر. أما الإهمال الحركي (يتميز بحركة غير متواصلة وعدم توجه مكاني) فينتج عن آفات القشر غير المسيطر وإن انسداد الفرع السفلي يسبب عادةً اضطراباً في الإدراك الحسي (عمه التجسيم) وأحياناً اضطراباً في الساحة البصرية. وتؤدي آفات نصف الكرة المخية المسيطر إلى حسبة طليقة (فيرنكية).

### إقفار الشريان الفقري القاعدي

ويتميز بتراكب عدة أعراض مثل الدوار والشفع والرنح وأعراض حركية أو حسية ثنائية الجانب ونوبات تموجية من النعاس وتشير الومضات أو اضطرابات الساحة البصرية العابرة إلى إقفار توزيعات PCA وإن تميز الدوار الناجم عن الإقفار الفقري القاعدي عن الدوار التيهي قد يكون صعباً على الرغم من أن دوار الوضعة المعزول على الأغلب من منشأ تيهي.

### انسداد الشريان الفقري أو الشرياني القاعدي

إن انسداد هذه الشرايين وتفرعاتها (SCA, AICA, PICA) يؤدي إلى متلازمات محددة (الجدول 123-4). وإن الاحتشاء المخيخي الحاد

وفقدان حسي نصفي وهذا يعكس إقفار مناطق تروية MCA ويرافق الصداع أحياناً انسداد ICA. ويعتمد امتداد الآفة على وجود الدوران المعاوز. وفي حالة انسداد ICA كان سابقاً متضيّقاً بشدة قد تظهر بعض الاضطرابات الخفيفة أو لا تظهر بسبب وجود الدوران المعاوز الواسع وقد يسبب التضيق الشديد لـ ICA ثنائي الجانب أحياناً منطقة إقفارية حدية (Watershed) (بين MCA, ACA) في حال تواجد انخفاض ضغط جهازى مما يؤدي إلى متلازمة سريرية مميزة بضعف عضلي دان في الطرف (متلازمة man in-a barrel) وإن التعرف السريري على تضيق ICA أو انسداده قد يكون غير ممكن لأنه على الرغم من أن تواجد النفخة في زاوية الفك يشير إلى مرض وعائي خارج القحف هام فإنه لا يميز الشريان السباتي الظاهر عن الباطن.

### الشريان المخي الأمامي

بسبب انسداد ACA بعيداً عن الشريان الوصلي الأمامي ضعف وفقدان حس في الساق المقابلة وتتضمن التظاهرات السريرية الأخرى سلساً بولياً وفقد الإرادة Abulia وحالة من الصمت اللا حركي تعكس اضطراباً ثنائي الجانب في الفص الجبهي.

### الشريان المخي المتوسط

تشكل الصمات معظم حالات انسداد MCA وقد تكون الصمة قلبية المنشأ أو شريانية. شريانية من ICA خارج القحف وينجم عن انسداد الجذع الرئيسي لـ MCA شلل شقي مقابل وخدر شقي وعمى شقي متماثل مع تفضيل التحديق عكس جهة الشلل الشقي وتحدث الحسبة

الدماغ بـ CT هو الفحص الأكثر مصداقية في تمييز السكتة الإقفارية عن النزف ولكنه محدود الأهمية في الحالات الحادة حيث 5٪ فقط من السكتات الإقفارية الحادة تظهر على CT في أول 12 ساعة ويمكن استخدام MRI للتأكد من الاحتشاء إذا بقي التشخيص مشكوكاً فيه.

ويمكن تقييم الدوران الأمامي عن طريق دوبلر الأمواج فوق الصوتية أو MRA ويترك التصوير الوعائي المخي لاستطرابات خاصة مثل تقييم التهاب أوعية دماغية محتمل وتسليخ السباتي وقبل استئصال بطانة السباتي.

### التشخيص التفريقي

يجب تفريق TIAs عن الحوادث الانتبائية الأخرى التي تصيب الجهاز العصبي. وفي حالات نادرة قد يعاني مريض صداع الشقيقة من ضعف مقابل جهة الصداع (شقيقة الشلل الشقي) وكذلك يمكن أن تتبع بعض النوبات الصرعية المعممة بالخلل الشقي العابر (شلل Todd).

وإن البدء الحاد للسكتة الدماغية غالباً يميزها عن آفات الدماغ الأخرى على الرغم من أن النزف في الورم البدئي أو الانتقالي قد يتظاهر بشكل يشبه السكتة وقد تترافق السكتة مع النوبة الصرعية وحوالي 10٪ من السكتات تترافق مع نوبات صرعية في وقت البدء. وكقاعدة عامة نادراً ما تتظاهر السكتات باضطراب وعي ما لم يكن هناك علامات أخرى لاعتلال وظيفة الدماغ.

### الوقاية الأولية من السكتات الدماغية

إن التعرف على عوامل الخطورة والحد منها (الجدول 1-123) يتضمن معالجة ارتفاع التوتر الشرياني وإيقاف التدخين ومعالجة السكري وارتفاع شحوم الدم مسؤول بشكل كبير عن انخفاض نسبة حدوث السكتات الدماغية.

### الرجفان الأذيني:

إن الرجفان الأذيني وخاصة في سياق أمراض القلب الصمامية يزيد الخطورة السنوية للسكتات بمقدار 15 ضعف ويستطب عند هؤلاء المرضى استعمال مضادات التخثر مع الوارفارين لإيصال INR النسبة المعيارية الدولية إلى 2-3. وبالنسبة لمرضى الرجفان الأذيني بدون إصابة صمامية وليس لديهم عوامل خطورة أخرى للإصابة بالسكتة فيمكن معالجتهم بالأسبرين 325 مغ/يوم وأما مرضى صمامات القلب الصناعية فيتطلبون معالجة مضادة للتخثر طويلة الأمد، ويجب ألا يعالج مرضى التهاب الشفاف الخمجي بالوارفارين بسبب خطورة النزف الدماغية.

### نوبة نقص التروية الدماغية العابر (الشكل 123-5)

إن حدوث TIA أو سكتة دماغية هو عامل خطورة هام لحالات السكتة المتكررة مع معدل خطورة حوالي 5٪ سنوياً بالرغم من أن الخطورة السنوية للسكتة بعد هجمة العمى العابر هي فقط حوالي 1-2٪.

الناجم عن انسداد أي من الأوعية الثلاثة المغذية له قد يؤدي إلى تورم هام في الحفرة الخلفية وانسداد البطين الرابع واستسقاء دماغي انسدادى ومثل هؤلاء المرضى يتطلبون مراقبة دقيقة وأحياناً تدخلاً جراحياً عصبياً.

ويؤدي انسداد BA إلى اعتلال شديد في وظيفة جذع الدماغ وهو قاتل عادة. إذا لم تصب البصلة قد تحدث مجموعة من المتلازمات بما فيها متلازمة المريض المحبوس حيث يكون لدى المريض شللاً رباعياً ويتواصل فقط بواسطة حركات العين العمودية.

### انسداد الشريان المخي الخلفي

يسبب انسداد القسم الداني من PCA خزلاً شقياً مقابل (ناجم عن أذية السويقة المخية) فقداناً حسيماً شقياً (المهاد) نساوة (الفص الصدغي الأنسي) وعمى شقياً وقد تبقى الرؤية المركزية (اللطخية) سليمة بسبب الدوران المعاوز من MCA.

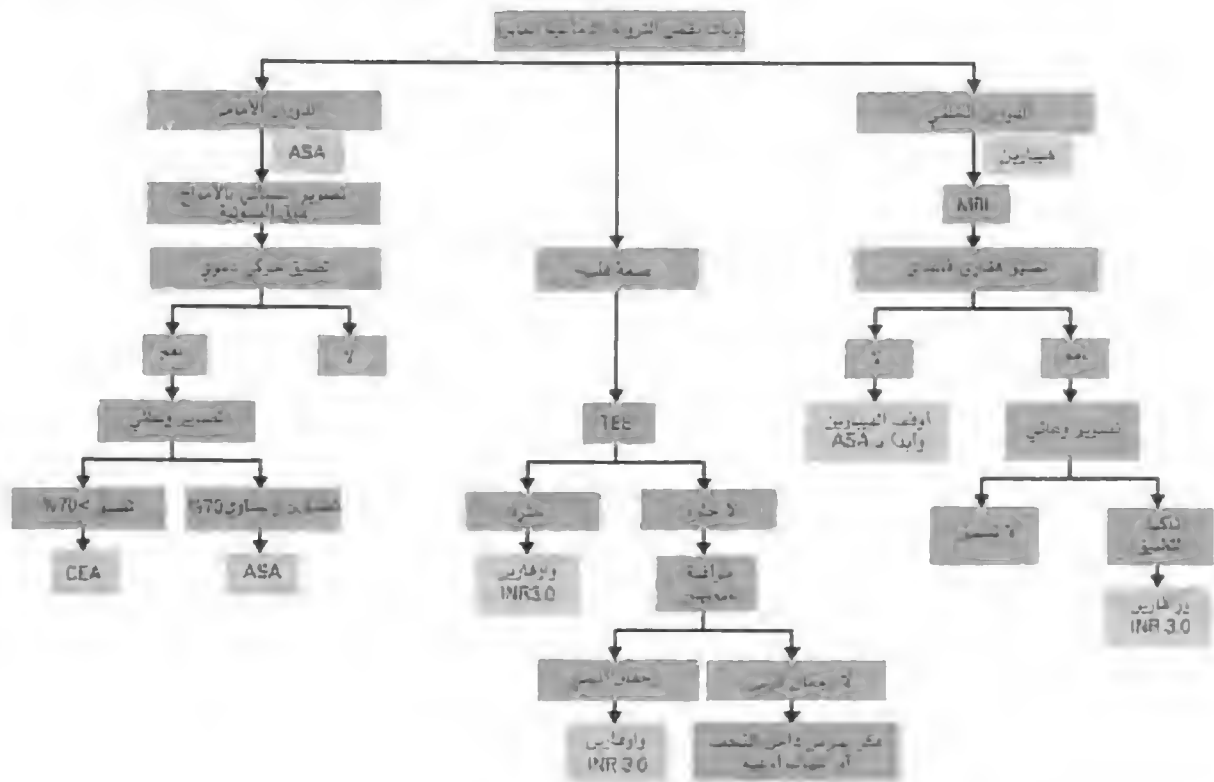
### الخثار الوريدي المخي

قد يحدث انسداد الجيب السهمي في حالات مختلفة غالباً في حالات فرط اللزوجة أو فرط الخثار. والحالة شائعة بشكل خاص في الحمل والصورة السريرية متباينة فقد يتظاهر المرضى بصداع ووذمة حليلة أو صرع. ويعتمد التشخيص عادة على الموجودات الشعاعية والاحتشاء النزفي شائي الجانب في التوزع جانب السهمي شائع الحدوث. ويظهر MRA (المرنان الوعائي) أو CT مع حقن عادة امتلاء وريدياً معيباً.

### التشخيص

يجب أن يوجه تقييم مريض لديه سكتة دماغية محتملة للإجابة على السؤالين التاليين ما هي الآلية؟ (إقفار بؤري صمي أو خثري إقفار شامل ناجم عن نقص التروية أو نزفي) وأين تتوضع الآفة؟ وهناك بعض النقاط السريرية المفيدة والتي يمكن استخلاصها من القصة المرضية وتساعد في تحديد آلية السكتة ومنها وقت بدء الأعراض ومسارها الزمني وتطورها وإن نمط الفعالية وتواجد أعراض مرافقة (مثل الصداع والإقياء والغثشي) مفيد أيضاً وكذلك تواجد أو غياب عوامل الخطورة.

يحدد الفحص السريري مكان الآفة بالإضافة إلى أنه يقدم أدلة على الآلية المرضية ومن المهم فحص الجهاز القلبي الوعائي الكامل وقياس الضغط الشرياني ونظم القلب أحياناً يظهر جس الشريان الوجهي انعكاس الجريان والذي يشير إلى انسداد ICA، ويكشف تنظير العين الصفيحات والصمات الكولسترولية بالإضافة إلى إعطاء معلومات عن إزمان وشدة ارتفاع التوتر الشرياني الجهازية وقد ترافق وذمة الحليلة الخثار الوريدي المخي ويجب إجراء الفحوص الدموية التي تتضمن التعداد الدموي الكامل وسرعة التثفل وقياس السكر والدراسة الخثارية ودراسة الشحوم وعند المرضى الشباب والمرضى الذين يعانون من خثار جيوب وريدية غير متوقع فإن البحث عن حالة فرط الخثار مهم جداً (الجدول 1123-3). وإن تصوير



الشكل 123-5. لوجارتمية علاج نقص التروية الدماغية الحادة TIAS=ASA=أسبرين. CEA=تقسيم بطاقة السباتي. INR=المعدل الطبيعي الدولي. MRA=تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي. TEE=إيكو عبر المري.

## علاج السكتة الدماغية الحادة

### المقاييس العامة

يجب البدء بمجموعة من الأعمال الطبية والتمريضية في حالة السكتة الحادة مع التأكيد بشكل خاص على إنقاص خطر المضاعفات الناجمة عن عدم الحركة مثل ذات الرئة والخثار الوريدي العميق وإنتان الطرق البولية كما أن البدء السريع بالعلاج الفيزيائي والمهني والكلامي والتقييم الدقيق للقدرة على البلع يقلل من المضاعفات ويجب المباشرة بالعلاج الحكيم لارتفاع التوتر الشرياني وفرط سكر الدم وإصلاح التجفاف وإن الوقاية والعلاج السريع لفرط الحرارة بخافضات الحرارة قد يقلل امتداد الخلل. وإن الكشف الباكر للأعراض الاكتئابية ما بعد السكتة هام خاصة لتحضير المرضى لإعادة التأهيل.

### استخدام مضادات التخثر

بالرغم من أن استعمال مضادات الصفائح مازال العلاج الأمثل لمنع تكرار الصمة الخثرية في معظم مرضى السكتات الدماغية فإن استعمال مضادات التخثر قد يكون مناسباً لمرضى الرجفان الأذيني

ويمكن الوقاية من الحوادث الثانوية بالمعالجة الوقائية بمضادات الصفائح مع الأسبرين أو التيكلوبيدين أو كلوبيدوغريل ويجب معالجة المرضى ذوي الخطورة العالية للصمة الخثرية قلبية المنشأ بالوارفارين والقبول في المشفى مهم إذا كانت النشبات ذات بداية حديثة ومتكررة ما لم يكن وضع تشخيص موثوق عن سبب هذه الحادثة ممكناً ويجب إجراء دراسات شعاعية (دوبلر أو MRA للعنق) ويوضع القرار بسرعة لعلاج المريض دوائياً أو جراحياً.

### تضييق السباتي

العلاج بمضادات الصفائح فعال عند مرضى النفخات اللا عرضية أو إذا كان تضيق السباتي خارج القحف أقل من 60%. أما بالنسبة لمرضى تضيق السباتي خارج القحف أكثر من 70% (مع أو بدون أعراض نقص تروية في التوزع الوعائي) فإن تقشير بطانة السباتي يقلل من خطر حدوث السكتة أما مرضى التضيق المتوسط (60-70%) اللا عرضي فإن القرار بالعلاج الدوائي الأمثل أو الجراحة لكل حالة على حدا.





وفي مرضى احتشاء العضلة القلبية الحديث وفي حالة الانتقال المحتمل للخلثرة أو السكتة. ويعد CT القحف مهماً قبل استخدام الهيبارين لإثبات أو نفي النزف ضمن الدماغ أو تحت العنكبوت. وإن زمن البروترومين القاعدي وزمن الترومبوبلاستين الجزئي وتعداد الصفيحات وفحوص حالات فرط الخثار يجب أن تتم دراستها قبل بدء العلاج. وجود قصة قرحة هضمية فعالة أو ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط (ضغط شرياني انقباضي يتجاوز باستمرار 200 ملم زئبق) تستبعد استخدام مضادات التخثر ما لم تكن الفائدة أكثر من الضرر.

## حالات الخثرة:

إن المرضى الذين يأتون خلال 3 ساعات من بدء السكتة الإقفارية يجب التفكير لديهم باستعمال (rt-PA) فمعل البلاسمينوجين من النمط النسيجي المؤشب وريدياً.

وإن التقييم الدقيق أساسي لتحديد فيما إذا كان المريض مرشحاً مناسباً للعلاج (الشكل 123-6) إن الخطورة (6%) خطورة النزف المرضي داخل القحف) والفائدة (5%) اضطراب في القدرة خفيف أو عدم وجود اضطراب خلال 3 أشهر مقارنة بـ 38% بدون  $\pi$ -PA يجب أن توضع بشكل جيد للمريض وعائلته حتى يوضع القرار بسرعة ويجب مراقبة الضغط الشرياني بدقة وتجنب مضادات التخثر والأسبرين لمدة 24 ساعة بعد إعطاء  $\pi$ -PA وبالرغم من أن النتائج المبدئية وأعادة فإن حل الخثرة داخل الشريان مازال قيد الدراسة كبديل علاجي وإن التطور المستقبلي للعلاج الحال للخثرة قد يكون علاجاً متراقفاً مع عوامل واقية عصبية (مثل معاكسات الغلوتامات) والتي قد تزيد النافذة الزمنية العلاجية إلى أكثر من 3 ساعات، واستخدام العوامل المضادة للصفائح مثل معاكسات المعقد غليكوبروتين IIIa/IIb الصفيحي مازال قيد الدراسة أيضاً.

### تدبير الوزمة الدماغية:

فقط في الاحتشاء الكبير لنصف الكرة المخية تحدث وذمة دماغية إقفارية كافية لإحداث انحراف الدماغ والتفتق عبر الخيمة إذا ظهرت علامات التفتق فإن التسبب وفرط التهوية يؤدي إلى تقبض وعائي دماغي عابر وقد يخفض الضغط داخل القحف ويعمل المانيتول على إنقاص حجم الدماغ المحيط غير المصاب ولكن تأثيراته عابرة أيضاً. وليس للاستيروئيدات القشرية أية فوائد في الوذمة الانسمامية الخلوية.

## اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر الشرياني

تشير هذه العبارة إلى التأثيرات الواسعة لارتفاع التوتر الشرياني الشديد على الدماغ والذي لا ينجم عن الاحتشاء أو النزف وهو عكوس بضبط الضغط الشرياني. يعاني المرضى من الصداع وتشوش الرؤية والارتباك والنعاس وقد تتطور النوبات الصرعية ويكون الضغط الدموي عالياً جداً (250-150 ملم ز) ويظهر منظار قعر العين عادة وذمة حليلة ونزوف شبكية. ويظهر CT وMRI وذمة دماغية منتشرة مع تفضيل القصوص الصدغية.

الشكل 123-6. تقييم السكتة الدماغية الحادة للملحج بـ (RT-PA). BP = الضغط الدموي. CT = تصوير طبقي محوري.

وان اعتلال الدماغ بقرط التوتر هو حالة إسعافية ويجب أن يوجه العلاج إلى الحالات الأكثر إلحاحاً مع ضبط انخفاض الضغط الشرياني (مثل نتروبروسايد الصوديوم) مع أخذ الحذر لتجنب انخفاض الضغط وتشبه هذه الحالة سريرياً وفيزيولوجياً مرضياً حالة الإرجاج.

## إعادة التأهيل

تتجم معظم الوفيات الناجمة عن السكتات عن الاختلالات الطبية (مثل ذات الرئة احتشاء القلب، الإنسان) أكثر من الاضطرابات العصبية.

## النزف داخل الدماغ الناجم عن ارتفاع التوتر الشرياني

يحدث عادة في الأماكن نفسها التي تصاب بالاحتشاء الفجوي. ويوجد في بعض الحالات بالتشريح المرضي أمهات دم صغيرة تسمى charcot-Bouchard aneurysms والأماكن الأكثر شيوعاً هي اللحاء (40%) المهاد (12%) المادة البيضاء الفصية (15-20%) الجسم المذنب (81%) الجسر (8%) المخيخ (8%) وبالرغم من أن CT يكشف النزف بسرعة فهناك عدد من الموجودات السريرية قد تساعد في تحديد مكان الآفة (الجدول 123-6) وبشكل عام فإن شدة الصداع تتعلق بحجم الآفة كما أن انخفاض مستوى الانتباه ينجم عن تأثير الكتلة أو ارتفاع الضغط داخل القحف أو الأذية المباشرة للجهاز الشبكي المفعّل في جذع الدماغ وتظهر النوبات الصرعية في الطور الحاد لـ ICH أكثر من السكتة الإقفارية وإن كلاً من نزف النوى القاعدية ونزف المهاد قد يتمزق إلى البطينات المجاورة مما يؤدي إلى استسقاء دماغ ثانوي. وقد يسبب نزف المخيخ استسقاء دماغ انسدادى بسبب الضغط على البطين الرابع.

وفي الورم الدموي داخل الدماغ يضطرب عادة مستوى الوعي عند المريض خلال أول 24-48 ساعة من ظهور الأعراض البدئية عادة بسبب تطور الوذمة حول الآفة.

وإن الوذمة الكافية لإحداث انحراف دماغي مهم ينتج عنها تفتق نسج الدماغ وبالإضافة لإحداثها ضغطاً مباشراً على تراكيب جذع الدماغ الحيوية فإن التفتق قد يؤدي إلى انضغاط الأوعية الدموية المجاورة (وخاصة PCAs وACAs) مما يؤدي إلى الاحتشاء.

## النزف القصي

يحدث في التوزع المحيطي للمادة البيضاء الدماغية وهو عادة أصغر من TCH بارتفاع التوتر وإنذاره أفضل وفي صغار السن تكون ثانوية لتشوهات شريانية وريدية أو تناول الأدوية المشابهة للودي أما عند كبار السن فهي غالباً ثانوية لاعتلال الأوعية النشوانية الولوع بالكونغو (CAA). وتميل العلامات للتطور المخال في CAA كما هي الحال في النزف المرافق لتناول مضادات التخثر.

وإن إعادة التأهيل المناسبة تؤدي إلى تحسن الوظيفة وإنقاص المضاعفات الطبية.

## الوقاية الثانوية من السكتة الإقفارية

أظهرت التجارب السريرية الحديثة عديدة المراكز أن ضبط عوامل الخطورة للسكتة الدماغية ينقص معدل تكرارها واستعمال خافضات الشحوم ومثبطات الأنزيم القالب للأنجيوتنسين ACE-I أنقص معدل تكرار السكتة الدماغية حتى عند مرضى سواء الضغط.

## النزف داخل القحف ICH

قد يكون منتشرأ (نزف تحت العنكبوت) أو بؤريأ (داخل البرانشيم) ويشكل حوالي 20% من جميع السكتات الدماغية ويبين (الجدول 123-5) أسباب النزف المعنوي داخل الدماغ. أسباب النزف المعنوي داخل الدماغ. وإن الزيادة الحادة في الضغط داخل القحف الناجم عن التمزق الشرياني عادة يؤدي إلى فقدان الوعي في النهاية وبعض المرضى يموتون بسبب التفتق الدماغي.

الجدول 123-5. أسباب النزف المعنوي داخل الدماغ

|  |
|--|
| النزف داخل البرانشيم                                 |
| ارتفاع التوتر الشرياني                               |
| اعتلال الأوعية النشوانية                             |
| التشوهات الشريانية الوريدية                          |
| التأهب النزفي  |
| الأدوية (مضادات التخثر، مضادات التخثر وحالات الحثرة) |
| الرضوض   |

|                                |
|--------------------------------|
| النزف تحت العنكبوت:            |
| أمهات الدم الخلقية الكيسية 35% |
| أمهات الدم الحرقومية           |
| التشوهات الشريانية الوريدية    |
| مجهولة السبب 10%               |

الجدول 123-6. التظاهرات السريرية المتعلقة بمكان النزف داخل الدماغ

| المكان     | الصداع    | الاحساسات                  | حركات العين                      | علامات حسية حركية     | علامات أخرى       |
|------------|-----------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|-------------------|
| نوى قاعدية | مديد      | طبيعية                     | طبيعية                           | حزّل شقي              | تحليل ارتباك، حبة |
| المهاد     | متوسط     | صغيرة، ضعيفة اثتفاعل للضوء | عزلة تقارب، غياب الحلقة العمودية | فقدان حسي، فقدان حركي | عزلة ومن          |
| الحصر      | شديد      | صغيرة، متعاطلة             | حزّل الحلقة الأفقية              | شلل رباعي             | سبات              |
| المخيخ     | شديد قنوي | طبيعية                     | طبيعية                           | رنج                   | إهباء باكر        |

## التشخيص والعلاج والإنذار



يبقى CT الفحص التشخيصي الأهم لـ TCH والذي يظهر في الطور الحاد منطقة عالية الكثافة مع تأثير الكتلة. ويظهر لاحقاً وذمة محيطية منخفضة الكثافة. MRI أقل حساسية في كشف النزف في مراحله المبكرة. ويعتمد تدبير ICH على حجم وتوضع الآفة. يكون التأثير الكتلي للورم الدموي الدماغى في المرحلة الحادة أكبر بكثير من الاحتشاء الدماغى الكبير مع خطورة أكبر للتفتق والموت. ويكون إنذار الشفاء في المرحلة المزمنة في المرضى الناجين أفضل في النزف منه في السكتة الإقفارية. لذلك يوجه علاج النزف الحاد لإنقاص التأثير الكتلي إما بإزالة الضغط دوائياً مع فرط التهوية المضبوط والمانيتول أو في حالات نادرة بالجراحة ويؤخذ قرار العلاج الجراحى بسرعة في حالات النزف المخيحي حيث يكون لدى المرضى خطورة عالية لاضطراب مفاجئ إما عن طريق الاستسقاء الدماغى الانسدادي الحاد (بسبب الضغط على البطين الرابع) أو بسبب الضغط مباشرة على نهاية جذع الدماغ.

## أمهات الدم داخل القحف

لها ثلاثة أشكال مغزلية - فطرية - كيسية (خلقية Bery) تمثل أمهات الدم المغزلية توسعاً مغزلياً في الشرايين الكبيرة غالباً القاعدي والسباتي داخل القحف.

ومن النادر أن تتمزق ولكنها تضغط أنسجة الدماغ المجاورة أو الأعصاب القحفية وتؤدي إلى اضطراب وظيفي عصبي بؤري ونادراً ما تكون قابلة للإصلاح الجراحى.

أمهات الدم الفطرية تحدث في سياق التهاب الشفاف الخمجي عندما تدخل صمة خمجية إلى الأوعية المحيطية وعادة تكون متعددة وتتوضع في المناطق القاصية من الشجرة الوعائية فهي قابلة للإصلاح الجراحى بعد فشل معالجتها بالصادات.

تشكل أمهات الدم الكيسية في مناطق التفرع الشرياني (الشكل 123-7) 80% منها تتوضع في الدوران الأمامي ويمتد أنها تنشأ من ترافق اضطراب ولادي في الطبقة المتوسطة والصفحة المرنة للشريان مع الاضطراب التدريجي الناجم عن الضغط الهيموديناميكي ونسبة حدوثها مرتفعة لدى مرضى الكلية عديدة الكيسات ومتلازمة مارفان حوالي 6% من السكان لديهم أم دم كيسية والتي تكون متعددة في 25% من الحالات.

ولحسن الحظ فإن النسبة السنوية للتمزق حوالي 10/100 ألف والمرضى الذين يحدث عندهم التمزق 33% منهم يموتون قبل أن يصلوا إلى المشفى و20% يموتون في المشفى فقط 30% يشفون بدون إعاقه هامة.

## التظاهرات السريرية

## لنزف تحت العنكبوت

قد تتمزق أمهات الدم في أي وقت ويحدث ذلك بشكل خاص أثناء الفعالية العنيفة مثل التمارين أو الجماع أو العمل الفيزيائي المجهد. والتظاهرة الأكثر شيوعاً هي صداع شديد مفاجئ. (الأسوأ في حياة

الشكل 123-7. الأماكن الأكثر شيوعاً لأسهات الدم الخلقية الحجم التمثيلي لأمهات الدم في الأماكن المختلفة يتناسب طرماً مع نسبة حدوثها في هذا الموقع.

المريض) يترافق غالباً مع ألم في العنق وصمل ومن العقابيل الشائعة فقدان الوعي والإقياء وأحياناً يترافق مع ما يسمى sentinel-hemorrhage. بداية الأعراض أقل عنفاً والصداع يزول خلال 24-48 ساعة وقد تتظاهر أمهات الدم بانضغاط الأعصاب القحفية المجاورة مثل انضغاط العصب القحفي III بآم دم الشريان الوصلي الخلفي. أمهات الدم العرطلة (<2.5 سم) قد تضغط الأعصاب III وIV وVI في الجيب الكهفي وفي حالات نادرة قد تتظاهر أمهات الدم بـ TIA كنتيجة لصمة من خثرة ضمن أم الدم.

## التشخيص

يظهر CT الدماغ نزفاً تحت العنكبوت في 95% من الحالات وتوضعه قد يشير إلى مكان التمزق. ولا ينفي CT الطبيعى النزف بشكل كامل ويستلزم إجراء البزل القطني عند المرضى العرضيين ويجب الاهتمام بتثقيف CSF لكشف الاصفرار الحقيقي اللون الأصفر الذي يتطور بعد 6 ساعات من النزف تحت العنكبوت. ويكشف CT مع حقن وMRT أمهات الدم أكبر من 5 ملم بالإضافة إلى التشوهات الشريانية الوريدية ومازال تصوير الأوعية الدماغية الفحص الذهبي لتشخيص أمهات الدم داخل القحف. ويجرى عادة قبل تقرير الجراحة ويؤجل في الحالات الشديدة التي يكون فيها خطورة عالية لحدوث التشنج الوعائي يكون تصوير أوعية الدماغ طبيعى لدى مجموعة صغيرة من المرضى الذين يسيطر لديهم النزف حول الدماغ المتوسط على CT. وتكون النتائج أكثر سلامة. وقد يظهر ECG موجة T متناظرة ومنقلبة

## الفصل 123- الأمراض الوعائية الدماغية 1045

متوسعة ويكشف بواسطة CT بسهولة ونادراً ما ينزف وتتألف التشوهات الشريانية الوريدية من تشابكات شريانية تتصل مباشرة بالأوردة بدون شعريات دموية وقد تؤدي إلى صداع ونوبات صرعية ونزف وتشكل 1٪ من كل السكتات الدماغية.

ويحدث النزف الأولي نموذجياً قبل العقد الرابع مع خطر 7٪ لهاودة النزف خلال السنة الأولى من حدوثه وقد يحدث النزف ضمن البرانشيم الدماغي أو في المسافة تحت العنكبوت أو داخل البطينات.

ويعتمد علاج التشوهات الشريانية الوريدية على عدة عوامل شخصية مثل عمر المريض وموقع ومكونات الآفة والتظاهرات السريرية. وبشكل عام فإن التشوهات الشريانية الوريدية عند كبار السن (>55 سنة) تعالج بشكل محافظ بينما المرضى الشباب يعالجون إما بالاستئصال الجراحي أو بشكل أقل شيوعاً بالتشعيع المرفق مع تصميم embolization الوعائي المغناطيسي.

### الجدول 123-17. خدشات النزف تحت العنكبوت

ارتفاع التوتر الشرياني (الحجاري) وداخل القحف

التشنج الوعائي

الحرف (حود النزف)

استقاء الدماغ

نقص صوديوم الدم (متلازمة الأهرار عبر ثلاث لهرمون المضاد للإدرار

التضيق الخاضع الدماغية)

وعميقة وما أن يوضع تشخيص النزف تحت العنكبوت (أو إذا تواجد اشتباه سريري حتى في الفحوص غير الحاسمة) يجب تدبير المريض وفق إرشادات فريق جراحة عصبية.

### التدبير والإنذار

الجزء الأساسي من علاج مرضى النزف تحت العنكبوت هو منع أي من الاختلاطات المدرجة في (الجدول 123-7). لخفض خطورة معاودة النزف بوضع المرضى على راحة في السرير مع المسكنات لإزالة الألم والتسكين الخفيف واستخدام المسهلات لإنقاص الكيس. ويتطلب تدبير ارتفاع التوتر الشرياني الموازنة بين الحاجة للإبقاء على ضغط تروية دماغية ثابت في سياق ارتفاع الضغط داخل القحف والتشنج الشرياني المحتمل وبين خطر معاودة النزف. وذروة حدوث التشنج الوعائي بين 5-9 أيام بعد النزف وقد ترافق مع اضطراب الحالة العصبية.

### التشوهات الوعائية

تصنف التشوهات الوعائية في الدماغ والنخاع الشوكي حسب حجم الوعاء ومكوناته فالأورام الوعائية الوريدية هي الأكثر شيوعاً وتعمل للتوضع قريباً من سطح الدماغ. والتشوهات التي تتألف من الشعيرات الدموية تسمى التوسعات الوعائية الشعرية وتتوضع بشكل نموذجي ضمن جذع الدماغ. ويتألف الورم الوعائي الكهفي من أوعية جيبية

## رضوض الرأس والعمود الفقري

العنكبوت والذي قد يسبب أحياناً تخليطاً بعد رض الدماغ الأولي أو النزف من أم دم أو أذية الرأس الثانوية من سقوط بعد فقدان الوعي.

### الأذية الدماغية المنتشرة

تتجم عن حركة الرأس الزاوية وتسبب تظاهرة فورية للارتجاج (غياب وعي قصير الأمد) وهي مسؤولة عن السبات الرضحي طويل الأمد والآلية المرضية هي أذية المحاور العصبية المنتشرة والتي هي نتيجة لتأذي المحاور العصبية الواسع الناتج عن اصطدام الدماغ بالجمجمة نتيجة الحركة التباطؤية التسارعية المفاجئة.

### التدبير السريع

إن الحفاظ على الأكسجة وخاصة على الضغط الدموي هام لأن الجريان الدموي الدماغى ينخفض والآليات الوقائية للتنظيم الذاتي للجريان تضطرب في أذية الرأس ويضعف انخفاض الضغط الدموي الجهازى الوفيات ولا يكون ناجماً عن النزف داخل القحف بحد ذاته عند البالغين ويجب ضبط الضغط الدموي بشكل يتناسب مع الضغط داخل القحف بحيث يبقى ضغط الإرواء (الضغط الدموي - الضغط داخل القحف) فوق 6-7 ملم ز. ويخفض فرط التهوية الضغط داخل القحف ولكنه يسيء للنتائج لأنه يحرض التقبض الوعائى الدماغى ويزيل حصار شاردة الهيدروجين لمستقبلات الغلوتامات ما بعد المشبك (N-methyl-D-aspartate) وتعتبر العوامل الحلولة مثل المانيتول فعالة لفترة قصيرة في خفض الضغط داخل القحف والعوامل المضادة للوذمة مثل الستيروئيدات القشرية لم تظهر أي تغيير للنتائج وانخفاض الحرارة المتوسط (لكل الجسم) 32-33 س لمدة 24 ساعة أو أكثر قد يزيد الشفاء في مرضى أذية الدماغ الرضحية الشديدة.

### تقدير الأذية

#### الإنذار

إن مقياس غلاسكو (GCS) (الجدول 124-2) يسمح بالتقييم المتسلسل لمرضى الرض الراسي وهو مرشد ممتاز لشدة الأذية. ويصنف (GCS) الأذيات إلى خفيفة (13-15) ومتوسطة (9-12) وشديدة (3-8) مع اعتبار أن الاستجابة الحركية هي الأكثر حساسية وإن مجموعة GCS يتلقى بالنتائج كما يلي:

إن الأليات الرضحية هي ثالث أشيع سبب للوفيات في الولايات المتحدة حسب الوفيات تتجم عن رض الرأس ومعظمها تحدث قبل وصول المريض إلى المشفى ويشكل الذكور تحت سن الثلاثين ثلثي الحالات وتجم نصف هذه الحالات عن الانسمام الكحولي. أذية العمود الفقري أقل احتمالاً لتكون قاتلة بل ينجم عنها إعاقة طويلة الأمد وقد تترافق أذية الرأس مع أذية النخاع الشوكي ويجب الشك بأذية النخاع عند المرضى غير الواعين أو عند أي مريض تعرض لرض شديد ويشكو من ألم في الرأس أو العنق.

### أذيات الرأس

#### كسور القحف

إن العلامات الجلدية التي تشير إلى كسر قاعدة القحف هي تلك الناجمة عن تسرب الدم من مكان الكسر الخشاء (علامة Battle) حول العين (عين الراكون) وتدمي الملتحمة الممتد من الحجاج الخلفي. تحدث هذه العلامات خلال 24 ساعة إلى 72 ساعة من الأذية ويجب الشك بتسرب CSF عند سيلان سائل رائق من الأنف أو مجرى السمع ويشكل هذا مدخلاً هاماً للإنتان ويتطلب مراقبة دقيقة على الرغم من أن الصادات الوقائية غير مستطبة. وقد ينجم عن كسور قاعدة القحف أذية أعصاب قحفية وخاصة الشمي والبصري والمحرك العيني والوجهي وتحدث النفخة فوق الحجاج عند مرضى الناسور الكهفي السباتي ينبئ بتطور جحوظ نابض خلال 24-48 ساعة التالية.

### الأذية الدماغية البؤرية

في المسافة خارج الدماغ يؤدي كل من النزف الوريدي في المسافة تحت الجافية أو النزف الشرياني في المسافة فوق الجافية إلى كتلة ممتدة وهذه الآفات سهلة التمييز على CT بدون حقن مادة ظليلة وتختلف الأمراض والعلامات (الجدول 124-1) ولكن يسيطر اضطراب الوعي مع أو بدون فترات من صفاء الذهن ويجب إجراء تقييم جراحي عصبي إسماعلي ويحدث النزف البارانشيمي في المناطق القشرية القريبة من قاعدة القحف أو مشول المخ مثل القطب الجبهي أو القفوي أو قمة الصدغي أو نصفي الكرة المخيخية أو التحجب حول السهمي. وقد يتأخر نزف الدماغ المروض ويوجد الدم عادة في المسافة تحت

الجدول 124-1. المظاهر السريرية للورم الدموي تحت الجافية

| الأعراض            | الحادة* (82 حالة) (%) | تحت الحادة- (91 حالة) (%) | المزمنة (216 حالة) (%) |
|--------------------|-----------------------|---------------------------|------------------------|
| نقص في الوعي       | 100                   | 88                        | 47                     |
| إقياء              | 24                    | 31                        | 30                     |
| ضعف                | 20                    | 19                        | 22                     |
| تخليط              | 12                    | 41                        | 37                     |
| صداء               | 11                    | 44                        | 81                     |
| اضطراب الكلام      | 6                     | 8                         | 5                      |
| نوبات صرعية        | 0                     | 4                         | 5                      |
| اضطراب الرؤية      | 0                     | 0                         | 12                     |
| العلامات           |                       |                           |                        |
| نقص في الوعي       | 100                   | 88                        | 59                     |
| عدم التساوي الحدقي | 57                    | 27                        | 20                     |
| عدم التناظر الحركي | 44                    | 37                        | 41                     |
| تخليط وفقدان ذاكرة | 17                    | 21                        | 27                     |
| حبسة               | 6                     | 12                        | 11                     |
| وذمة حليلة         | 1                     | 15                        | 22                     |
| عمى شقي            | 0                     | 4                         | 3                      |
| ضعف وجهي           | 0                     | 3                         | 3                      |

\* خلال 3 أيام من الرض

~ خلال 4-20 يوم من الرض

° أكثر من 20 يوماً بعد الرض

والنتائج التالية وهذه الفكرة تقترح درجة التأهب لتأثيرات الأذية الدماغية الرضية. وإن المرضى الناجين من أذية الدماغ الرضية قد يكونون على خطر لبدء داء الزهايمر الباكر إذ تعرضوا لهذه الحالة.

### العواقب المزمنة

تتلو متلازمة ما بعد الارتجاج عادة الرضوض الصغيرة نسبياً. وتتضمن الأعراض بشكل شبه دائم دوار وضعف وعدم ثباتية المشيعة وعدم القدرة على التراكيز وفقدان الذاكرة وتغير الشخصية ومشاكل في انتظام النوم ويحدث الشفاء خلال عدة أشهر. في مرضى الأذية الأكثر شدة قد يكون اضطراب الإدراك دائماً.

وقد تتطور نوبات صرعية موضعية أو معممة مباشرة (في الأسبوع الأول) أو بشكل متأخر بعد أذية الرأس وتحدث بشكل متناسب مع شدة الأذية وتعطى مضادات الاختلاج الوقائية بشكل روتيني حيث تنقص نسبة حدوث النوبات الباكرة أما نسبة حدوث الصرع ما بعد الرض فلا تنقص.

### أذية الحبل الشوكي

إن احتمال تأذي الحبل الشوكي يجب أخذه بعين الاعتبار عند كل مريض لديه أذية رأس والمريض الذي يشكو من ألم في العنق أو الظهر.

الجدول 124-2. سلم غلاسكو للسبات

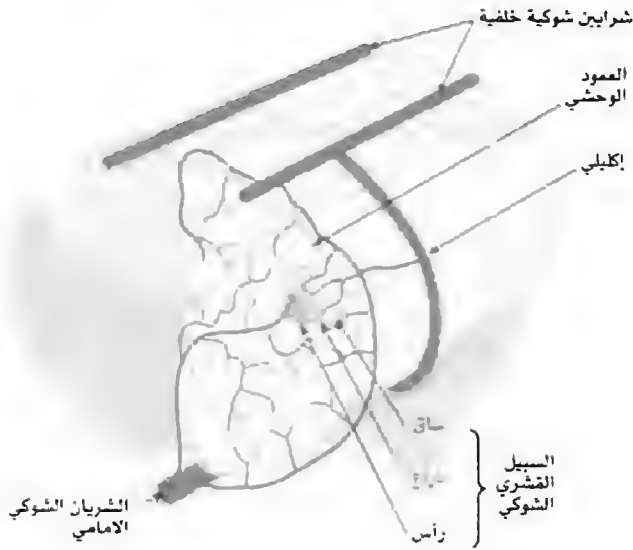
| فتح العينين | الاستجابة الحركية<br>الأفضل | الاستجابة الكلامية<br>الأفضل |
|-------------|-----------------------------|------------------------------|
| 4 - عفوي    | 6 - يطيع الأوامر            | 5 - متوجه                    |
| 3 - للصوت   | 5 - يشير لموضع الألم        | 4 - تخليط                    |
| 2 - للألم   | 4 - سحب من الألم            | 3 - تصويت غير مناسب          |
| 1 - لا يوجد | 3 - عطف انعكاسي             | 2 - غير مفهوم                |
|             | 2 - بسط انعكاسي             | 1 - لا يوجد تصويت            |
|             | 1 - استرخاء                 |                              |

سلم غلاسكو للسبات هو جمع أفضل النقاط في فتح العينين والاستجابات الكلامية والحركية، مثال الطبيعي 15، استرخاء حرس إغماض العينين = 3

- الموت أو الحالة النباتية GCS 3 إلى 4 (80%) 5 إلى 7 (54%) 8-10 (27%) 11-15 (6%).
- عجز استعرا في باق CGS 9-12 (62%) أقل من 8 (80%) 90% من الشفاء يحدد في 6 أشهر و95% يحدد في سنة.

### صميم البروتين الشحمي E

إن المورثة المؤهبة لداء الزهايمر الافتراضية. صميم البروتين الشحمي E (APOE) قد تبسب أيضاً بتطور السبات ما بعد الرض



**الشكل 124-1.** التروية الدموية للنخاع الشوكي الرقبي. اليسار. المناطق الكبيرة تروى بالشريان الشوكي الأمامي (الظل الغامق) والشريان الشوكي الخلفي (الظل الفاتح). اليمين: نمط التروية بالشرايين داخل البصلية. الألياف الحركية النازلة للسبيل الشوكي القشري تروى من كلا الشرياني الشوكي الأمامي والخلفي. مع الألياف التي تروي حركة الذراع في منطقة watershed المعرضة لنقص التروية.

قد يكون لديه كسر في العنق أو المنطقة الصدرية القطنية. إذا لوحظ دليل على الأذية عند المريض الواعي أو إذا كان المريض غير واع فإن عدم تحريك العنق هو الخطوة الأولى في العلاج. ويوجه الانتباه بعد ذلك إلى الحفاظ على الضغط الدموي والأكسجة لمنع الأذية الثانوية بسبب اضطراب التحكم بالضغط الدموي في أذيات السبل الودية النازلة. وتعتبر قنطرة المثانة أساسية في أذيات الحبل الشوكي لأن إحساس المريض بامتلاء المثانة قد يضطرب أو يفقد.

لدى فحص مريض يعاني من أذية شديدة في الحبل الشوكي تكون المنعكسات الوترية العميقة غائبة تحت مستوى الإصابة (الكاحل ع1-ع2، الركبة ق3-ق4، ذات الرأسين ر5-ر6) مثلثة الرؤوس ر7-ر8) وقد يشاهد المستوى الحسي للوخز بالإبرة على الصدر ويتطلب نمط الإصابة الحركية التركيز على الدراسات الشعاعية. تصيب الأذيات الرقبية العالية (ر3-ر4-ر5) كل عضلات الذراع والتنفس. أما في آفات وسط العنق فيستطيع المريض عطف مرفقه ولكنه لا يستطيع بسطه. أما في آفات العنق السفلية فيبقى كل من عطف المرفق وبسطه ولكن تصاب وظيفة عضلات اليد. وتؤدي الأذيات الصدرية إلى شلل نصفي سفلي.

قد تشاهد أذية الحبل الشوكي الجزئية بشكل خاص في بسط العنق الحاد (مثل السقوط وضرب مقدم الرأس ودفع العنق إلى وضعية فرط بسط) ونموذجياً تؤدي إلى متلازمة الحبل الشوكي المركزي أو متلازمة الشريان الشوكي الأمامي وهذا ما يسبب ضعفاً بالذراع شائي الجانب مع قوة طبيعية في الساق (الشكل 124-1).

### التصوير الشعاعي

إن التصوير الشعاعي للعمود الرقبي يجب أن يتم الحصول عليه عن طريق أدوات محمولة لأنقاص الحاجة لتحريك المريض ويجب أن تتضمن الصور الجانبية الفقرات الرقبية السبعة والناتئ السني ويستطبع عند مرضى الألم العنقي تقييم ثباتية العمود الرقبي حتى لو كانت الصور الشعاعية طبيعية. ويجب تصوير العنق في حال البسط والعطف حيث يحرك المريض رأسه أولاً إلى وضعية البسط (عادة يرد تحت الخلع) وإذا كانت النتيجة طبيعية تنتقل إلى وضعية العطف. ويستخدم CT لمتابعة مرضى تحت الخلع والكسر ويستطبع إذا كانت الصورة الشعاعية البسيطة طبيعية لكن يوجد اضطراب عصبي. MRI قليل الفائدة في تحري العظم ولكنه يظهر النزف في النخاع الشوكي أو تكدم النخاع بشكل واضح.

### العلاج

بينت التجارب أن الميتيل بريدنوزولون يفيد فقط في تحسين النتائج الحركية. وكل مرضى أذيات النخاع الشوكي يجب أن يعطوا 30 مغ/كغ

خلال 8 ساعات من الأذية متبوعة بـ 5.4 مغ/كغ/سا خلال 23 ساعة التالية. وإن GM غانغليوزيد يزيد نسبة الشفاء ولكنه لا يزيد الدرجة النهائية للشفاء.

### الوث العنقي (المصنع) Whip lash

إن أذيات العنق الالتوائية مثل التي تحدث في rear end في مصادمة السيارات ينجم عنها ألم عنقي ورأسي في حوالي نصف المرضى. ومعظم الأعراض تزول خلال عدة أسابيع إلى شهر وتزول كل الأعراض خلال سنة.

## الصرع

### تعریف

سبباً شائعاً. ولقد لوحظ أن العدد المتزايد من حالات الصرع ناجم عن آفات مورثة معينة ومعظم الحالات الأخرى لديهم تأثيرات وراثية واضحة ولكن العامل الوراثي لم يكتشف بعد. على الأقل 10 من حالات الصرع الوراثية تم التعرف على أنها اعتلال بالآقية ومن المعتقد أن اعتلال وظيفة الآقية هو سبب الحالات الأخرى ويمكن التعرف على اعتلالات الهجرة العصبونية (الفصل 122) بسهولة حالية بواسطة MRI وهي سبب شائع للصرع الوراثي والمكتسب.

### التصنيف

#### والتظاهرات السريرية

إن التصنيف الأكثر استعمالاً هو تصنيف الهيئة العامة للصرع (الجدول 125 - 2) حيث تصنف النوبات الصرعية حسب الأعراض والعلامات. وتعتمد تظاهرات النوبة على إصابة معظم أو جزء من القشرة المخية في البداية وعلى وظيفة المناطق القشرية حيث تنشأ النوبات وعلى نمط انتشارها اللاحق ضمن الدماغ وإن النوبات الصرعية على نمطين (1) النوبات التي تكون بدايتها محددة في جزء من نصف الكرة المخية (النوبات الجزئية أو البؤرية) (2) النوبات التي تصب القشر الدماغى بشكل منتشر منذ البداية (النوبات المعممة) وتكون النوبات حركية ومتطورة ويختلف نمط النوبة الصرعية عند المرضى حسب مدى ونمط انتشار الموجات الكهربائية. لهذا فإن النوبات الجزئية البسيطة قد تتحول إلى نوبات اختلاجية مقوية رمعية معممة ثانوية.

### النوبات الجزئية

تشير بداية النوبة كما توصف من قبل المريض أو المراقب إلى البداية البؤرية إن وجدت. وتحدث النوبات الجزئية البسيطة عندما تبقى الموجات الكهربائية الصرعية محددة في مناطق معينة من القشر. يستطيع المرضى التعامل بشكل طبيعي مع بيئاتهم ما عدا تحدد بسبب النوبة ببعض الوظائف الدماغية الموضوعة. وتتضمن النوبات الجزئية البسيطة ظواهر أجنبية شخصية وفيزيولوجية. وتصيب هذه السمات حوالي 60% من مرضى الصرع البؤري. وهناك أعراض خاصة تحدد عادة منشأ الصرع البؤري (الجدول 125 - 3) ويعتبر موضع الآفة البؤرية مهماً في التشخيص ويشير موقع الآفة عادة إلى الآلية المرضية ويوجه نحو الفحص المشخص وعلاوة على ذلك فإن كلاً من المعالجة الجراحية والطبية يتم تحديدها حسب موقع الآفة.

الصرع هو حالة مزمنة تتظاهر سريراً بالنوبات الصرعية والتي تتميز صوبات مفاجئة غير معرضة لظاهرة شخصية مجرية واضطراب في الوعي وحركات غير إرادية. يشير تشخيص الصرع إلى أن لدى المريض نوبات اختلاجية متكررة ولكن ليس كل النوبات الاختلاجية هي صرع. فالاختلاجات تتجم عن فعالية دماغية كهربائية غير طبيعية وهي علامة شائعة لاعتلال الوظيفة المخية. وتحدث في سياق العديد من الأمراض العصبية أو الطبية والتي تضطرب فيها وظيفة الدماغ بشكل مؤقت (النوبات الصرعية العرضية) (الجدول 125 - 1). مثل هذه النوبات تكون عادة محددة لذاتها ولا تستمر إذا أمكن تصحيح الاضطراب المسبب لها. وقد تحدث النوبات أيضاً كتفاعل الدماغ لشدة فيزيولوجية مثل الحرمان من النوم أو الحمى أو السحب الكحولي أو سحب الأدوية المسكنة. وإن حدوث مثل هذه الاختلاجات يقترح زيادة في التأهب للنوبات الصرعية (عتبة صرعية منخفضة) وإن العوامل الوراثية أو أذية CNS السابقة غير المميزة قد تلعب دوراً في هذا التأهب. وقد تحدث النوبات المعزولة أيضاً لسبب غير معروف كظاهرة غير معرضة في أشخاص يفترض أنهم أصحاء وهذه الأنماط من النوبات الاختلاجية ليست صرعاً.

### نسبة الحدوث والأسباب

قد تبدأ النوبات في أي فترة من العمر. في البلدان المتطورة 2 - 4% من جميع الأشخاص يعانون من نوبات اختلاجية متكررة في وقت ما من حياتهم. وتظهر نسبة الحدوث الأعلى في البلدان النامية والمناطق الداخلية من المدن. يصيب الصرع حوالي 5 مليون شخص في العالم. ونسبة الحدوث الأعلى تكون لدى الأطفال الصغار والمسنين. ويصاب الرجال أكثر بقليل من النساء (1/1.5) والصرع ينجم عن العديد من الحالات والآليات شكل (125 - 1) وحوالي 70% من البالغين و 40% من الأطفال الذين حدث لديهم بداية حديثة للصرع يعانون من نوبات جزئية (بؤرية) وفي العديد من الحالات لا يمكن التعرف على سبب معين لها رغم أن النوبات البؤرية تشير إلى آفة أو أذية دماغية والآفات الأكثر شيوعاً هي تصلب حصان البحر والدباق العقدى والورم الدبقي والتشوهات الكهفية واضطراب الهجرة العصبونية (عسر تصنع القشر) والورم العائبي والتهاب الدماغ والرض الدماغى والنزف. ولا يعاني كل مرضى الآفات الدماغية من صرع. وكيف تتطور آفة معينة إلى منشأ للصرع ما زال غير معروف.

هناك العديد من الاضطرابات الوراثية تسبب الصرع ولكنها ليست



## الجدول 125 - 2. تصنيف الهيئة العامة للصرع للنوبات الصرعية

## والتلازمات

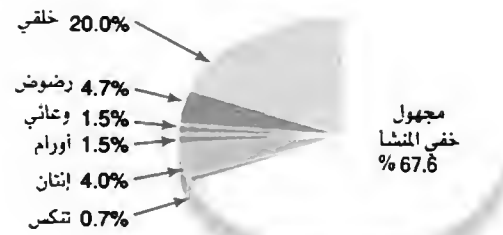
|   |
|---|
| تصنيف النوبات الاختلاجية  |
| الاختلاجات الجزئية (البؤرية)  |
| الاختلاجات الجزئية البسيطة (لا يضطرب الوعي).                          |
| مع علامات حسية  |
| مع علامات حركية   |
| مع أعراض ذاتية.   |
| مع أعراض نفسية.   |
| الاختلاجات الجزئية المركبة (يضطرب الوعي).                             |
| بداية اختلاجات بسيطة يتلوها اضطراب وعي                                |
| مع اضطراب الوعي منذ البداية.  |
| مع سلوك تلقائي  |
| اختلاجات جزئية تتطور إلى اختلاجات ثنائية معممة                        |
| الاختلاجات المعممة من منشأ تميريقوري.                                 |
| نوبات الغياب  |
| الاختلاجات الرمعية العضلية، النفضات الرمعية العضلية (وحيدة أو متعددة) |
| نوبات رمعية مقوية.  |
| نوبات مقوية.  |
| نوبات زوال المقوية.   |
| تصنيف التلازمات الصرعية   |
| التلازمات الصرعية مجهولة السبب (بؤرية أو معممة)                       |
| الاختلاجات الولادية السليمة.  |
| الصرع الجزئي السليم في الطفولة.                                       |
| صرع الغياب في الطفولة.  |
| الصرع الرمعي العضلي الشبابي.  |
| الصرع مجهول السبب ومن جهة أخرى غير محدد.                              |
| التلازمات الصرعية العرضية (بؤرية أو معممة)                            |
| متلازمة (west) (التشنج الطفلي)  |
| متلازمة lennox - Gastaut  |
| الصرع الجزئي المستمر  |
| صرع الفص الصدغي.  |
| صرع الفص الجبهي.  |
| صرع ما بعد المرض.   |
| متلازمات صرعية أخرى تصنيف غير محدد أو مختلط                           |
| الاختلاجات عند الولادة  |
| الاختلاجات الحورية.   |
| الصرع الأنمكاسي   |
| الحالة الصرعية غير الاختلاجية عند البالغين.                           |

تبدأ الاختلاجات الجزئية البسيطة مع علامات حركية بحركات رمعية (نفضات نظمية) أو مقوية (صلابة) بجزء محدد من الجسم وتصاب عادة عضلات الوجه واليد لأن تمثيلها القشري واسع. عندما تبدأ الوجه الصرعية في القشر الحركي البدني ثم تنتشر لتصيب بقية التلفيف أمام المركزي تتطور الحركات الرمعية بشكل مرتب (السير الحاكسوني) وهذا يعكس التمثيل القشري المصغر (مثل الإبهام إلى الأصابع إلى الوجه إلى الساق) وعلى الأغلب تصيب الانقراغات النوبية (ictal) المناطق الحركية الثانوية الأخرى أو الإضافية للفص الجبهي مما يؤدي إلى عطف ورفع للساعد المقابل ودوران مقابل الرأس.

## الجدول 125 - 1. أسباب النوبات العرضية

## الاضطرابات الشاذية الحادة

|   |
|---|
| نقص صوديوم الدم الحاد (> 120 ميلي مكافئ/ل) وخاصة الحاد.   |
| فرط صوديوم الدم الحاد (< 155 ميلي مكافئ/ل) وخاصة الحاد.   |
| فرط الحلوئية (< 310 ميلي أوزمول/ل)  |
| نقص كالسيوم الدم (> 7 مع/دل)  |
| نقص سكر الدم (> 30 ملغ/دل)  |
| الأدوية   |
| ايزونيازيد - بيسلفينات  |
| تيوفيللين - أمينوفيللين، ايفيدرين، فنيل، بروبانولامين، تيربوتالين.                                  |
| ليدوكائين، ميبيريدين.   |
| مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، سيكلوسبورين  |
| كوكائين، فينيسكلديد، أمفيتامين، سحب الكحول.   |
| أمراض الجملة العصبية المركزية.  |
| اعتلال الدماغ بارتفاع التوتر الشرياني، الارتجاج، اعتلال الدماغ الكبدي، قصور كلوي.                   |
| أمراض الدم المنجلية، فرفرية نقص الصفيحات الخثارية ITP، ذئبة حمامية جهازية.                          |
| التهاب سحايا، التهاب دماغ، خراجة دماغية، رضوض الرأس الحديثة (نوبات الانحشار) السكتة، الورم الدماغي. |



## الأطفال



## البالغين

الشكل 125-1. أسباب الصرع حسب العمر في جميع الحالات الجديدة المشخصة في روتشر فيسوتا.

الصدغي الأنسي. ويبين الجدول ( 125 - 3) الأعراض والعلامات الأخرى للأفات الصدغية والحوافية.

وإن نوبات الجهاز اللمبي أو الفص الصدغي أو الحركية النفسية هي تعابير استخدمت في الماضي لتصف العديد من حالات السلوك النوبي تصنف حالياً كنوبات جزئية معقدة ولكنها ليست مترادفات. لا تنشأ كل النوبات الجزئية المعقدة من الفص الصدغي ولا تصيب جميعها الجهاز اللمبي، تعكس بعض تظاهرات الجهاز اللمبي والفص الصدغي ان فراغات كهربائية نوبية وحيدة الجانب وقد لا تترافق مع اضطراب مهم في الانتباه والذي يحدث بشكل متفاير في النوبات الجزئية المعقدة.

### النوبات المعممة

تبدأ بشكل منتشر وتصيب كلا نصفي الكرة المخية بشكل متماثل منذ البدء. وينقصها المظاهر السريرية التخطيطية على EEG والتي تشير إلى منشأ دماغي محدد. وتقسم النوبات المعممة اعتماداً على تواجد أو غياب ومميزات التظاهرات الحركية النوبية ويجب تمييزها عن النوبات البؤرية التي تنتشر لتسبب نوبات معمة ثانوية .

والنوبات المعممة المقوية الرمعية (اختلاجات الصرع الكبير) تتميز بالفقدان المفاجئ للوعي مع بسط مقو ثنائي الجانب للجذع والأطراف (الطور المقوي) يترافق عادة مع تصويت عال حيث يدفع الهواء بقوة عبر الحبال الصوتية المتشنجة بشدة (البكاء الصرعي) يليها نفضات عضلية متزامنة ثنائية الجانب (الطور الرمعي) في بعض المرضى يسبق عدد من النفضات الرمعية سلسلة مقوي - رمعي.

وفي آخرين يشاهد فقط طور مقو أو رمعي. ويشيع حدوث السلس البولي أما السلس البرازي فنادر ولا تستمر النوبة الحقيقية أكثر من 90 ثانية ويتميز الطور ما بعد النوبة بخيل عميق يليه خلال 15 - 30 دقيقة حالة من الوسن والتشوش مع سلوك ذاتي. ويتطور الشفاء يشكو العديد من المرضى من صداع وآلم عضلي واضطراب ذهني وفقدان القوة وتغير المزاج وتستمر حوالي 24 ساعة.

وينجم عن النوبات المقوية الرمعية المعممة تغيرات فيزيولوجية ملفتة للنظر لكنها عابرة تتضمن نقص أكسجة دموية وحماض لبنني وارتفاع مستوى الكاتيكول أمين في المصل وزيادة تركيز كرياتينين كيناز المصلي والبرولاكتين والموجهات الكظرية والكورتيزول وB أندورفين وهرمون النمو. وتتضمن المضاعفات الرض الفموي والكسور الفقرية الانضغاطية وخلع الكتف وذات رئة استشاقية والموت المفاجئ والذي ينتج عن وذمة الرئة أو لانظميات قلبية أو اختناق

تحدث نوبات الغياب (الصرع الصغير) بشكل أساسي عند الأطفال وتتميز بانخفاض مفاجئ لحظي للانتباه (نوب الغياب) والتحديث ورهيف العيون النظمي وعادة عدة نفضات رمعية صغيرة للساعدين واليدين. يعود السلوك والانتباه للحالة الطبيعية مباشرة ولا يوجد طور ما بعد النوبة ولا يتذكر المريض حدوث النوبة. وتستمر معظم النوبات أقل من 10 ثوان وإن انخفاض الوعي يبدأ تدريجياً لا يزول بشكل سريع ويترافق مع علامات ذاتية أو فقدان المقوية العضلية ويسمى

الجدول 125 - 3. تحديد موقع الاختلاجات من طريق الأعراض

| المكان                         | التظاهرات                     |
|--------------------------------|-------------------------------|
| الفص الصدغي                    | وانحة كربية                   |
| المعقفة/الطور                  | تغيرات بصرية، الرؤية المتغيرة |
| التلفيف الصدغي السفلي          | أو تكبير                      |
| الأوسند                        | حذف معه، تنفس، احساسات        |
| منطقة حول حصار البحر           | حالة                          |
| والحاجزية                      | اصوات - انغام                 |
| القشر الترانظلي المعمر         | تمطد التسفاد أعراض بطنية      |
| الجبرية - القشر الصدغي الأمامي | لانظميات قلبية                |
| الفص الجبهي                    | حركات رمعية في الوجه،         |
| القشر الحركي                   | الأصابع، اليد، القدم.         |
| القشر أمام الحركي              | بسط الذراع                    |
| منطقة الماء                    | توقف الكلام، حسة              |
| قشر الفص الجداري               | أعراض حسة                     |
| قشر الفص القلوي                | بصرية ختمة مثالثة - تشوه      |
|                                | المركبات                      |

والعيون وبسط مقو للساعد الموافق (وضعية Fencer) وتتضمن العلامات الحركية الجزئية البسيطة الأخرى توقف الكلام والتصويت ورهيف العيون.

وقد يتلو النوبات الجزئية البسيطة اضطراب عصبي عابر يعكس الاكتئاب عقب النوبة للمنطقة القشرية التي تمثل منشأ الصرع لذلك فإن الضعف البؤري قد يتلو النوبات الحركية الجزئية البسيطة والخدر قد يتلو النوبات الحسية. وقد يتلو العمى نوبات الفص القفوي وتسمى هذه الاضطرابات العصبية العكوسة شلل Todd ونادراً ما تستمر أكثر من 48 ساعة. وقد يظهر الفحص السريع للمريض عقب النوبة شذوذاً بؤرياً عابراً والذي يعتبر دليلاً مفيداً على منشأ النوبة الصرعية.

وتؤدي النوبات الجزئية المعقدة إلى اضطراب في الوعي وعدم استجابة. ففي مرض صرع الفص الصدغي ينتج فقدان الوعي عندما تنتشر الفعالية الكهربائية بشكل ثنائي الجانب لتصيب كل من حصار البحر والمناطق اللوزية والتلفيف حول الحصين مع بعض الامتداد إلى القشر الشمي العميق وتحت الجبهي وخاصة المناطق الحاجزية. وتنشأ 70 - 80% من النوبات الجزئية المعقدة من الفص الصدغي وأكثر من ثلثي الحالات من تراكيب الفص الصدغي الأنسية خاصة حصين البحر واللوزة والتلفيف ما حول الحصين.

والحالات المتبقية من النوبات الجزئية المعقدة تنشأ من الفص الصدغي بشكل أساسي وبشكل أقل من الفص القفوي والجداري ويتطور العديد من النوبات الجزئية المعقدة من نوبات جزئية بسيطة ويضطرب الوعي بتطور النوبة. وتسبق النوبات الجزئية المعقدة بنسمة شمعية تسمى النسمة المعقضية بسبب منشأها من أو قرب معقف الفص

بشكل نموذجي ارتعاش جانب واحد من الجسم وتوقف الكلام وخدر في الوجه واللثة واللسان وباطن الشفة. وقد تكون صغيرة جدا بحيث لا تلاحظ. وقد تتطور النوبات لتشمل الحركات نصف الرمعية أو نصف المقوية. ويظهر EEG نمطا مميزا من الموجات النمطية سريعة الشكل في المناطق الصدغية المتوسطة والمركزية. والإنذار جيد بشكل متفاير وتغيب النوبات خلال أوسط أو أواخر البلوغ ولا تتأثر النتائج بالعلاج ولكن الكاربامازيبين يمنع تكرار الهجمات.

### الصرع الرمعي العضلي الشبابي

وهو نمط كثيرا ما يصادف من الصرع المعمم مجهول السبب. يبدأ على الأغلب بعمر 8 - 20 سنة عند أشخاص طبيعيين وعندما يتطور بشكل كامل تتميز المتلازمات بنفضات رمعية عضلية صباحية ونوبات مقوية رمعية معممة تحدث بعد الاستيقاظ مباشرة بينما يكون الذكاء طبيعيا وتوجد قصة عائلية لنوبات مماثلة.

### متلازمة Lennox – Gastaut

يستخدم هذا الاسم لمجموعة متفايرة من اعتلالات الدماغ الصرعية في الطفولة المبكرة والتي تضم شذوذات دماغية فيزيائية شائعة وتخلقا عقليا ونوبات غير مضبوطة.

### صرع الفص الصدغي

هو المتلازمة الصرعية الأكثر شيوعا عند البالغين تشكل على الأقل 40% من حالات الصرع تبدأ النوبات في الطفولة المتأخرة أو البلوغ ويوجد غالبا قصة اختلاج حروري وافتراسيا يعاني جميع المرضى من نوبات جزئية معقدة والبعض منها يتعمم ثانويا. وينشأ صرع الفص الصدغي عادة من التراكيب اللمبية الصدغية الأنسية وبشكل نموذجي يترافق مع آفة مميزة تعرف بتصلب حضان البحر 20% من حالات صرع الفص الصدغي تنشأ من آفات بنوية أخرى مثل تشوهات الجيب الكهفي والأورام العابية وعسر تصنع القشر والورم الدبقي والندبات الناتجة عن أذية سابقة للرأس أو التهاب الدماغ.

### الصرع بعد الرض

يتعلق احتمال الإصابة بالصرع بعد الرض مباشرة بشدة الأذية الرأسية فبعد الجروح النافذة وأذيات الرأس الشديدة الأخرى على سبيل المثال - حوالي ثلث المرضى يتطور لديهم نوبات صرعية خلال سنة واحدة وتعرف أذية الرأس الشديدة من وجود تكدم دماغي أو ورم دموي داخل الدماغ أو داخل القحف أو فقدان الوعي أو النسيان الذي يستمر أكثر من 24 ساعة أو شذوذات بالفحص العصبي مثل الخزل الشقي أو الحبسة. على الرغم من أن الغالبية تتطور لديهم النوبات خلال سنة أو سنتين من الأذية فإن النوبات حديثة العهد قد تستمر بالظهور حتى 5 سنوات أو أكثر. وحوالي ثلثي المرضى لديهم نوبات جزئية أو معممة بشكل ثانوي. إن أذيات الرأس الخفيفة (فقدان وعي قصير الأمد غير مختلط ولا يوجد كسور جمجمة وغياب العلامات العصبية البؤرية وغياب التكدم والورم الدموي) لا تزيد خطر حدوث النوبات.

صرع الغياب غير النموذجي. وتحدث هذه النوبات بشكل أكثر عند الأطفال المتخلفين عقليا ولا يستجيبون للأدوية المضادة للصرع جيدا وتتظاهر النوبات الرمعية العضلية بنفضات عضلية قصيرة متكررة سريعة والتي قد تحدث بشكل ثنائي الجانب متزامنة أو غير متزامنة أو وحيدة الجانب بدون فقدان وعي. وتتراوح النفضات الرمعية العضلية من حركات صغيرة في الوجه واليدين إلى تشنج كبير ثنائي الجانب يصيب بشكل متماثل الوجه والأطراف والجذع.

والنوبات الرمعية العضلية المتكررة قد تتطور وتنتهي باختلاجات رمعية عضلية مقوية. على الرغم من أن النوبات الرمعية العضلية قد تحدث في أي وقت إلا أنها غالبا ما تحدث بعد فترة قصيرة من الاستيقاظ أو الخلود للنوم.

وتحدث النوبات اللامقوية (نوبات السقوط) على الأغلب عند الأطفال المصابين باعتلالات دماغية منتشرة وتتميز بفقدان مفاجئ للمقوية العضلية مما يؤدي إلى السقوط وأذية الذات والنوبات الانعكاسية هي نوبات تشار بمحرض معين مثل اللمس، النغمة الموسيقية، حركة معينة، القراءة، الأنماط ضوئية دوامية الشكل الخيالات البصرية المعقدة.

### النوبات الاختلاجية الحورية

الحمى أشيع سبب للاختلاج عند الأطفال وتصيب النوبات الحورية حوالي 3 - 5% من كل الأطفال أقل من 5 سنوات في الولايات المتحدة وأوروبا. وتحدث معظم النوبات بين عمر 16 أشهر و 4 سنوات مع أنها قد تحدث عند الأطفال بعمر 6 - 7 سنوات. حوالي 30% من الأطفال لديهم أكثر من نوبة واحدة واحتمال تكرار النوبة يزداد إذا حدثت النوبة الأولى قبل عمر السنة أو كانت هناك قصة عائلية لاختلاج حروري. وعلى الرغم من أن الغالبية العظمى من الأطفال المصابين لا يعانون من عواقب بعيدة الأمد فإن الاختلاج الحوري يزيد خطورة الإصابة بالصرع لاحقا. وهذه الخطورة منخفضة لدى معظم الأطفال (2 - 3%) لكنها تزداد حتى 10 - 13% عندما تكون النوبات بؤرية أو طويلة الأمد وعند من لديه قصة عائلية لنوبات غير حورية أو من كان غير سليم من الناحية العصبية قبل النوبة الاختلاجية الحورية الأولى ولا تترافق النوبات الحورية ولا تسبب تخلقا عقليا أو نتاجا دراسيا ضعيفا أو اضطرابا سلوكيا .

### الصرع الجزئي السليم

#### في الطفولة مع موجات

#### مؤنفة صدغية متوسطة

#### أو مركزية (صرع رولاندو)

هذا واحد من أكثر المتلازمات الصرعية شيوعا في مرحلة الطفولة وبشكل حوالي 1/5 من جميع أنواع الصرع الطفلي. تبدأ النوبات عادة بين عمر 4 - 13 سنة والأطفال المصابين عادة طبيعيين والغالبية لديهم نوبات بشكل أساسي أو فقط ليلية ولأن النوم يعزز التعمم الثانوي لديهم يذكر الأهل فقط اختلاجات مقوية رمعية ولا يذكرون العلامات البؤرية عادة وبالعكس فإن النوبات التي تحدث أثناء النهار تكون بؤرية

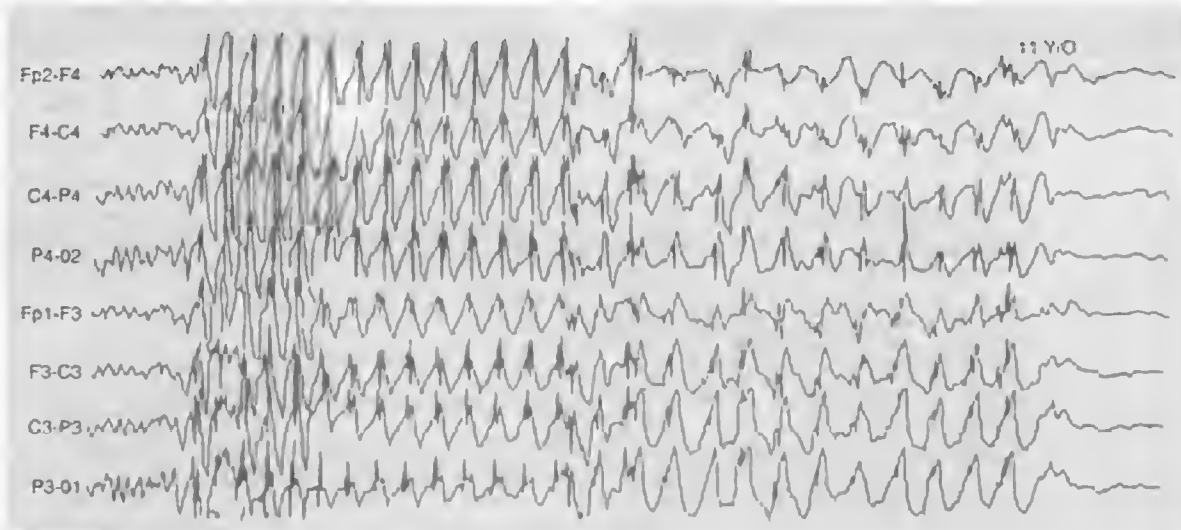
## الفحوص المخبرية

إن EEG هو الفحص الأكثر أهمية في تشخيص الصرع. وإن موجودات EEG مفيدة. وفي بعض الأحيان أساسية لوضع التشخيص وتصنيف النوبات بشكل صحيح والتعرف على المتلازمات الصرعية ووضع القرارات العلاجية وفي حال الترافق مع موجودات سريرية مناسبة فإن أنماط EEG صرعية الشكل المسماة spikes أو الموجات الحادة تدعم بقوة تشخيص الصرع (الشكل 125 - 2) وفي مرضى النوبات الصرعية فإن الانفراغات الكهريائية الصرعية البؤرية تشير إلى صرع بؤري بينما تشير الفعالية صرعية الشكل المعممة إلى الشكل المعمم للصرع. وهناك ملاحظة تستدعي الانتباه وهي أن معظم EEG يجري بين النوبات ولذلك فإن الشذوذات بين النوبات وحدها لا يمكن أن تثبت أو تنفي تشخيص الصرع. ويؤكد الصرع فقط من خلال الموجات الكهريائية المميزة أثناء نوبة سريرية واضحة. وهذا غير شائع خلال إجراء EEG روتيني ومن العوامل الأخرى التي تقلل أهمية موجات EEG هي حدوث شذوذات صرعية الشكل مشابهة في حوالي 2% من الأشخاص الطبيعيين. العديد منهم وخاصة عند الأطفال هي علامات لا عرضية لصفة وراثية. وأخيراً فإن الأمواج المشبهة بالأمواج صرعية الشكل والموجات الكاذبة يمكن أن يساء تفسيرها وتعتبر بشكل خاطئ على أنها دليل لنوبات محتملة.

يبيد 40 - 50% من مرضى الصرع شذوذات صرعية الشكل على EEG الأولي. ويتعزز احتمال تسجيل الفعالية الصرعية بحرمان المريض من النوم لمدة 24 ساعة قبل الاختبار لذلك ينام المريض خلال فترة من تسجيل EEG. وإن EEG المتسلسل يزيد حسيلة التخطيط الإيجابي. وعدد قليل من مرضى الصرع يحافظون على تخطيط طبيعي على الرغم من كل الجهود المبذولة لتسجيل الشذوذ.

إن التشخيص الدقيق هو حجر الزاوية في العلاج. وللتقييم التشخيصي ثلاثة أهداف (1) تحديد فيما إذا كان لدى المريض صرع. (2) تصنيف النوبات ونمط الصرع بشكل صحيح وتحديد فيما إذا كانت المعلومات السريرية تتناسب مع متلازمة صرعية خاصة (3) للتعرف إذا كان ممكناً على سبب معين. وصف المريض أو الشاهد للنوبة مهم في التشخيص. ويشير نمط الهجمة عادة إلى أسباب حادة مثل السحب الدوائي أو إلتان CNS أو الرضوض أو السكتة الدماغية. وتشير البداية الحديثة لنوبات عند البالغين إلى آفة حديثة داخل القحف وتشير القصة الأكثر إزماًناً للهجمات إلى صرع مزمن. وتشير أي علامة بؤرية مذكورة كنسمة أو خلال أو بعد النوبة إلى آفة دماغية بنيوية وتتطلب استقصاء مناسباً. ويشير نمط الهجمة بالإضافة إلى عمر المريض إلى الأنماط المختلفة والأسباب.

يكون الفحص الفيزيائي طبيعياً لدى معظم مرضى الصرع. ويجب ملاحظة العلامات السريرية التالية بقع قهوة بحليب. ورم وعائي وجهي. بقع ناقصة الصباغ. نمش إبطي. بقع shagreen على الجلد. اضطرابات الصباغ والأورام العابية على الشبكية والعلامات العصبية البؤرية التي تشير إلى إمرضية دماغية محددة. وعدم تناظر حجم اليدين والقدمين والوجه يشير إلى شذوذ طويل الأمد في نصف الكرة المخية المقابل للجانب الأصغر ويمكن تحريض نوب الغياب عند المرضى غير المعالجين بإجراء فرط تهوية لمدة 2 - 3 دقائق.



الشكل 125-2. الصرع الصغير (الغياب) EEG يظهر نمطاً وصفيًا لركبات موجات 3Hz-Spike المترافق مع نوبات غياب سريرية.

## الدراسات الشعاعية

## التشخيص التفريقي

ليس كل حادثة نوبية هي نوبة صرعية وإن عدم التعرف على الحالات التي تشبه الصرع يؤدي إلى علاج مؤذ غير فعال وغير ضروري. وبشكل سوء التشخيص النسبة الأكبر من المرضى الذين لم يستجيبوا للعلاج بمضادات الصرع. والعديد من الحالات يمكن أن تشبه مع الصرع وذلك يعتمد على عمر المريض وطبيعة وظروف الهجمة (الجدول 125 - 4) كما أن الاضطرابات النوبية غير الصرعية تحدث غالباً بشكل مفاجئ. وتتميز الحوادث المبهمه بسلوك شاذ واستجابات متغايرة وتغير في المقاومة العضلية ووضعيات أو حركات مختلفة. وهذه الحالات أكثر شيوعاً وتغيراً عند حدوثها لدى الأطفال منها عند البالغين.

يشير الغشي (الفصل 120) إلى عرض معقد يحدث عندما يكون هناك انخفاض معمم عابر في تروية الدماغ. ويستمر غياب الوعي عدة ثواني فقط. وبشكل غير شائع دقيقة أو أكثر ويحدث الشفاء سريعاً. وإذا كان نقص التروية الدماغية شديداً بشكل كاف فإن نوبة الغشي قد تتضمن وضعية مقوية قصيرة الأمد في الجذع أو عدة نفضات رمعية في الساعدين والساقين (الغشي الاختلاجي).

وبشكل مشابه قد تشبه بعض أشكال الشقيقة مع الصرع وخاصة إذا كان الصرع لا نموذجياً أو خفيفاً. وإن شقيقة الشريان القاعدي تشاهد عند البالغين الشباب والمراهقين وتتضمن غالباً الوسن وتغير المزاج والارتباك وعدم التوجه والدوار واضطراب بصري ثنائي الجانب واضطراب أو فقدان وعي وتسبب النوبات نفسية المنشأ عادة صرعاً معنداً عند البالغين. والعديد منهم لديه صرع. ويتطلب تأكيد التشخيص EEG مع مراقبة المريض بالفيديو. وبالرغم من قصة الهجمات غير النموذجية وغير النمطية فإن المحرضات العاطفية أو النفسية والمرض النفسي والغياب الكامل للاستجابة لمضادات الصرع وتخطيط الدماغ المتكرر الطبيعي تشير إلى احتمال كون النوبات نفسية المنشأ. وقد تتشابه هجمات الرعب وهجمات القلق مع فرط التهوية والنوبات الجزئية مع أعراض عاطفية أو ذاتية أو حسية خاصة. وإن فرط التهوية طويل الأمد قد يؤدي إلى نفضات عضلية أو تشنج (تكزز) وقد يشعر المصاب بالإغماء.

يكمل MRI الدماغ موجودات EEG بالتعرف على الآليات المرضية الدماغية البنيوية والتي قد تكون السبب في تطور الصرع. ويكشف MRI الغالبية العظمى من آفات الدماغ التي تشكل منشأ للصرع مثل تصلب حصان البحر وشذوذات الهجرة العصبونية وتشوهات الجيب الكهفي. ومن المهم إجراء دراسة شعاعية كاملة بمقاطع إكليلية ومحورية في الزمنين T1 و T2. والمقاطع الإكليلية العمودية على المحور الطولي لحصان البحر حسنت من كشف الضمور والبقا في حصان البحر والموجودات المتعلقة بالصورة المرضية للتصلب الصدغي الأنسي ومنشأ الصرع من الفص الصدغي.

يجب إجراء MRI لكل مريض فوق عمر 18 سنة يشبه لديه بوجود الصرع وللأطفال الذين لديهم نوبات جزئية (ما عدا الصرع البؤري السليم في الطفولة) أو في حال الموجودات العصبية الشاذة أو شذوذات بؤرية بطيئة الموجة على EEG.

إن (PET) التصوير بقذف البوزيترون و (SPECT) الطبقي المحوري ذو البث الفوتوني الوحيد يعطي صورة عن وظيفة الدماغ وهذه التقنيات تستعمل الفعالية الفيزيولوجية والمواد الموسومة شعاعياً لتصوير الفعالية الاستقلابية الدماغية (PET) أو الجريان الدموي (SPECT). على سبيل المثال 7% من مرضى صرع الفص الصدغي يبدون مناطق بؤرية ناقصة الاستقلاب في تصوير PET بين النوبات والتي تتناسب مع البؤرة الصرعية وتشاهد الشذوذات باستخدام PET أو SPECT في حال MRI طبيعي. ولقد تم البدء بتطوير MRI وظيفي للاستعمالات المشابهة

## فحوص أخرى

من النادر أن تقدم الفحوص الدموية مساعدة تشخيصية لدى أشخاص سليمين إلا من الصرع. وتفيد الفحوص الشاردية واختبارات وظائف الكبد والتعداد الدموي كدراسة أساسية قبل البدء بمضادات الصرع. والفحوص الدموية مهمة لدى المرضى المسنين الذين يعانون من أمراض جهازية حادة أو مزمنة. ويجب التحري عن إدمان المواد (وخاصة الكوكايين) لدى المراهقين والبالغين الشباب الذين يعانون من نوبات غير مفسرة عن طريق الدراسات الدموية أو البولية.

ويستطع البزل القطني فقط في حال الشك بالتهاب سحايا أو التهاب دماغ. تزيد النوبات الصرعية المعممة والمتكررة والحالة الصرعية المحتوى البروتيني ل CSF وتسبب كثرة الخلايا إلى أكثر من 100 كرية بيضاء/ملم<sup>3</sup> لمدة 24-48 ساعة. ولكن كثرة الكريات في CSF يجب أن يعزى للنوبات فقط في الحالات الراجعة ويجب أولاً نفي العدديات الانتهازية داخل القحف.

ويجرى ECG لدى أي شخص شاب عند النوبة المعممة الأولى إذا كانت لديه قصة عائلية لحدوث لانظميات والموت المفاجئ غير المفسر أو غياب الوعي النوبي. ويطلب ECG عند كل مريض يعاني من لانظميات أو أمراض صمامية.

الجدول 125 - 4 الاضطرابات النوبية غير الصرعية والتي قد تشبه

## النوبات الصرعية

الاضطرابات الحركية رمعية حادة - السع الرقبي الانتبائي - سج

نوبي - فرط المقصات أو الحزم (Silent)

"شقيقة المتابعة مع تشوش نفسي فئانية قاعديه.

الغشي

سكوكي نفسي: النوبات نسبه المنشأ - علاقه فرط البؤية - اضطراب

الحزم - الاضطرابات التفارقية

الاجاميد (عادة يرافقه مع عدم مقايمة السمع).

نوبات نقص التروية الدماغية المعزولة.

فقدان الوعي الملقب التحولي

تشخيص صغر الد

- 1- يجب تحديد نمط النوبة وإعطاء الدواء المناسب بالجرعات المعتادة ثم تزداد الجرعة حتى يتم التحكم الكامل بالنوبات أو ظهور الأعراض الجانبية (الجدول 125 - 6).
- 2- النوبات قليلة الحدوث تتطلب تغيرات بطيئة في الجرعات الدوائية.
- 3- إذا استمرت النوبات حتى عند استخدام الجرعات السامة أو إذا حدث تأثير جانبي كبير نختار دواءً آخر.
- 4- لا نوقف دواء معين حتى يتم إضافة آخر وإلا فقد تحدث الحالة الصرعية.
- 5- إذا استمرت النوبات بعد إعطاء دوائين حتى مستوى الجرعة السمية نفكر بإحالة المريض إلى مركز متخصص لإعطاء علاج مركب ومراقبة النوبات.
- 6- إن الجرعات السمية لبعض مضادات الصرع (خاصة فينوتئين والكاربامازيبين) قد تسبب نوبات صرعية.

### العلاج الجراحي للصرع

في غالبية المرضى يمكن التحكم بالصرع دوائياً. وعندما لا يتم التحكم بالنوبات بالطرق الدوائية المناسبة بعاملين دوائيين كل على حدا أو بمشاركة دوائين يدعى الصرع حينئذ معند على العلاج الدوائي. وفي حوالي 20% من مرضى الصرع لا يمكن التحكم بالنوبات بشكل كامل، ومثل هؤلاء المرضى لديهم خطورة لحصول عواقب للنوبات مثل عدم القدرة على القيادة وتأخر مدرسي أو وظيفي أو في العائلة أو تهديد التعلم الشخصي والأهداف المهنية. وفي حالات معينة مناسبة قد تستطيع الجراحة إيقاف النوبات مع عودة الوظيفة العصبية للطبيعي وإن التحديد الدقيق للبؤرة الصرعية الصغيرة القابلة للاستئصال يتطلب تحريات دقيقة قبل الجراحة. وإن الوقت المثالي لمثل هذه المراقبة والجراحة مقارنة مع التجارب المستمرة للإضافات الدوائية ما زال تحت التقييم.

إذا أمكن إصلاح سبب النوبات العرضية فإن الأدوية المضادة للصرع غير ضرورية عادة والبالغين الذين عانوا من نوبة وحيدة غير محترضة ولديهم موجودات سريرية ومخبرية طبيعية غالباً لا يحدث لديهم نوبات تالية لذلك لا يستطب إعطاء مضادات الصرع. والمرضى الذين لديهم بالفحص موجودات عصبية بؤرية سريرياً أو شعاعياً أو تخطيطياً مؤهلون أكثر لحدوث النوبات المتكررة وعند هؤلاء المرضى ولاعتبارات اجتماعية نبداً بالعلاج بعد نوبة وحيدة. ومن جهة أخرى فإن المرضى الطبيعيين والذين يبدو أن استجابتهم للعلاج ستكون قليلة فإن العلاج بعد نوبة وحيدة من النادر أن ينصح به.

وإذا كانت النوبات متكررة فإن الهدف من المعالجة هو إيقاف الهجمات تماماً ويجب استخدام الأدوية المضادة للصرع في الحالات المستتعبة (الجدول 125 - 5) وحسب الاعتبارات التالية.

الجدول 125 - 5. الأدوية المستخدمة لعلاج الأنماط المختلفة من النوبات

| نمط النوبات              | الأدوية  |
|--------------------------|--|
| نمط النوبات              |  |
| الجزئية البسيطة والمركبة | Valproate, Phenytoin, Carbamazepine, Topiramate, Lamotrigine, gabapentin |
| المعممة ثانوياً          | Valproate, Phenytoin, Carbamazepine, Topiramate, Lamotrigine, gabapentin |
| النوبات المعممة الأولية  |  |
| المقوية الرمعية          | Phenytoin, Carbamazepine, Valproate, Lamotrigine,                        |
| الغياب                   | Lamotrigine, Ethosuximide, Valproate,                                    |
| الرمعية العضلية والمقوية | Clonazepam, Valproate  |

الجدول 125 - 6. الأدوية المضادة للصرع الموصوفة بشكل شائع

| الدواء        | الجرعة  | تكرار الجرعة (الساعة) | التركيبة العلاجية      |
|---------------|---|-----------------------|------------------------|
| Carbamazepine | البالغين 800 - 1600 مع الأطفال 10-40 ملغ/كغ/يوم   | 6 - 8                 | 6 12 ميكروغرام/مل      |
| Ethosuximide  | البالغين 750 - 1500 مع الأطفال 10 - 75 مع/كغ/يوم  | 8 - 12                | 40 - 100 ميكروغرام/مل. |
| Lamotrigine   | البالغين 75 - 200 مع الأطفال 1 - 5 مع/كغ          | 12                    | 4 - 15 ميكروغرام/مل    |
| Gabapentin    | البالغين 900 - 3600 مع                            | 8                     | غير محدد               |
| Phenobarbital | البالغين 90 - 180 مع الأطفال 2 - 6 مع/كغ/يوم      | 24                    | 15 - 40 ميكروغرام/مل   |
| Phenytoin     | البالغين 300 - 500 مع الأطفال 4 - 12 مع/كغ/يوم    | 24                    | 10 - 20 ميكروغرام/مل.  |
| Topiramate    | 200 - 400 مع                                      | 12                    | 2 - 20 ميكروغرام/مل    |
| Valproate     | البالغين 1000 - 3000 مع الأطفال 10 - 70 مع/كغ/يوم | 8                     | 50 - 120 ميكروغرام/مل. |

## حالات علاجية خاصة

## الحالة الصرعية

أكثر ويتراوح تواتر النوبات من واحدة كل 3 ثوان إلى عدة نوبات في الثانية. وتتراوح النوبات الحركية بين النفضات الرمعية العضلية المتكررة الموضعة إلى نفضات قد تصيب معظم الطرف أو نصف الجسم. وبشكل عام فإن الأفات الدماغية تسبب نوبات حركية جزئية في الوجه والجزء القاصي من الطرف العلوي بينما آفات جذع الدماغ والنخاع تميل لإحداث فعالية رمعية عضلية دانية وتتضمن الأسباب السكتة الدماغية والرض والتشنؤ والتهايب الدماغ وفي بعض الحالات لا يمكن كشف السبب ويقاوم الصرع الجزئي المستمر كل الجهود العلاجية ويؤدي فرط سكر الدم الشديد إلى حالة حركية جزئية وجزئية معقدة وتتوقف النوبات بتصحيح فرط سكر الدم.

وتؤدي الحالة المعقدة الجزئية إلى حالة مديدة من التخليط مترافقة مع حركات تلقائية ذاتية نمطية وتؤدي بعض النوبات إلى فعالية فصامية الشكل مفاجئة أو فعالية غريبة أخرى. بينما يتميز الآخرون بحالة من الخبل وقد يقاوم المريض المساعدة في حالته غير الطبيعية والتي تستمر لساعات أو حتى أيام. ويظهر EEG عادة موجات بطيئة مستمرة وفعالية ذروية مسيطرة في إحدى أو كلتا المنطقتين الصدغيتين وعادة بشكل غير متناظر وأحياناً يكون التسجيل السطحي شاذاً بشكل خفيف فقط لكن الفعالية صرعية الشكل يمكن اكتشافها عن طريق المساري البلعومية الأنفية أو المساري الموضوعة عميقاً في الدماغ. ولابد من إعطاء العلاج مباشرة لأن تأثيرات النوبات طويلة الأمد قد تؤدي إلى اضطراب دائم في الذاكرة والذكاء.

وتحدث الحالة الغيائية (الترافعة مع الصرع الصغير) بشكلين والأكثر شيوعاً يشبه الحالة الجزئية المعقدة ويتألف من سلوك ذاتي ارتبائي مترافق مع فعالية على EEG بشكل موجة وشوكة بنواصل قصيرة أو بشكل مستمر بتواتر 3 إلى 4 هيرتز وتحدث هذه الحالة في سن البلوغ وأحياناً عند صغار البالغين المصابين بصرع صغير معروف. وتستمر معظم النوبات أقل من 30 دقيقة وإن النوبات المشابهة من الحركات التلقائية المديدة (أيام لأشهر) المترافقة مع تخليط وشذوذات على EEG وأحياناً تخلف عقلي تدريجي يمكن أن يحدث عند مس ليس لديه قصة صرع ومعظم هذه النوبات يمكن إيقافها بإعطاء الديازيبام وريدياً.

## الاستشارة الوراثية والحمل

أكثر من 90% من النساء اللاتي يستعملن الأدوية المضادة للصرع لديهم أطفال أصحاء وعلى أي حال يجب أن ينصح المرضى الذين لديهم اضطرابات صرعية حول الخطر الوراثي عند الجنين. و 4 - 10% من ذرية المرضى الذين لديهم صرع بدئي معمم سيصابون بنوبة أو أكثر مقارنة مع خطورة 1.5% لدى الآخرين. ويزداد معدل اختلاطات الحمل بمقدار 1.5 - 3 أضعاف عند المصابات ومنها النزف والانسمام وانفصال المشيمة الباكر والمخاض الباكر. يجب ضبط جرعات الأدوية المضادة للاختلاج خلال الحمل لأن الحجم الدموي يزداد والحركية الدورانية تتغير. ومن المهم مراقبة مستواها الدموي خلال النصف الثاني من الحمل. ويفضل خلال الحمل إعطاء الفيتامينات ومكونات أخرى بما فيها الكالسيوم. وبالتالي تعطى النساء في سن الإنجاب 1 مع من حمض الفوليك يومياً للحماية من الاضطرابات التطورية ويعطى فيتامين K 5 مع فموي مرتين أسبوعياً

في الحالات الصرعية الحركية المعممة الكبرى تتلو النوبات الصرعية بعضها البعض بسرعة حيث تبدأ نوبة جديدة قبل شفاء المريض من النوبة السابقة. قد تحدث الحالة الصرعية في الصرع الجزئي أو المعمم. ويمكن أن يؤدي التالي الفعالية الصرعية المستمرة الدماغ بشكل دائم والسبب الأشيع لها هو السحب المفاجئ للأدوية المضادة للاختلاج عند مريض لديه صرع معروف والمحرضات الأخرى تتضمن سحب الكحول أو الأدوية عند المعتادين عليها والانتان والرضوض والنزوف والتشنؤات. وإن مجرد رؤية المريض في وسط النوبة لا يعني أنه يجب أن يتلقى علاجاً للحالة الصرعية. وإذا تم إثبات الحالة الصرعية فالعلاج عاجل (الجدول 125 - 7) ويجب البحث عن السبب بأسرع ما يمكن بعد النوبة.

وإن الحالة الحركية الجزئية أو ما يسمى الصرع الجزئي المستمر غير شائعة وتحدث بأشكال متعددة وقد تستمر لساعات أو أيام أو

الجدول 125 - 7. علاج الحالة الصرعية

| الوقت دقيقة | المراحل   |
|-------------|---|
| 11 - 5      | أعط الكوجين - تأكد من التهوية الكافية راقب العلامات الحيوية تحطيط انقلب الكهربائي بمقياس الأكسجين افتح وريد احصل على عينات دموية لعابرة الفلوكور و تعداد كامل والشعارد والمسموم ومسويات مضادات الاختلاج |
| 6 - 10      | أعط الفلوكور (مسوقاً بالتيامين عند البالغين) أعط وريدياً 1.1 أ مع/كغ لورازيبام بمعدل 2 مع/د أو 1.2 مع/كغ ديازيبام بمعدل 5 مع/د يمكن إعادة إعطاء الديازيبام إذا لم تتوقف النوبات بعد 5 دقائق             |
| 21 - 60     | إذا أعطت لإيقاف الحالة يجب إعطاء الفينيتوين مباشرة لمع تكرر الحالة. إذا استمرت الحالة أعط 15 - 20 مع/كغ فينيتوين وريدياً بسرعة لا تزيد عن 5(مع/د عند البالغين و 1 مع/كغ/د عند الأطفال.                  |
| 60 - 120    | إذا لم تتوقف الحالة بعد إعطاء 15 مع/كغ فينيتوين أعط جرعات إضافية 5 مع/كغ إلى حصة عظمى 1 مع/كغ   |
|             | إذا استمرت الحالة أعط 20 مع/كغ فلويداربينال بعد الفلويداربينال تكون التهوية المساعدة مطلوبة عادة إذا استمرت الحالة أعط معدل عاملاً (مثل فلويداربينال)   |
|             | كما يجب تسجيل محط قلب الكهربائي وقد تحتاج إلى الحصار العضلي العصبي  |



من شركات التأمين على الصحة والحياة. وإن مؤسسة الصرع الأمريكية تساعد مرضى الصرع في النواحي الاجتماعية والمهنية.

### الإنذار

60% - 70% من مرضى الصرع يحدث لديهم هودة للمرض لمدة 5 سنوات خلال 10 سنوات من التشخيص ونصف هؤلاء المرضى يتخلصون من النوبات بدون استعمال مضادات الاختلاج. ومن العوامل المؤهبة للتخلص من النوبات الصرع مجهول السبب والفحص العصبي الطبيعي والبدء في الطفولة الباكرة والمتوسطة (باستثناء صرع حديث الولادة).

30% من المرضى لديهم صرع شديد يبدأ في الطفولة الباكرة وتستمر النوبات ولا تحدث هودة. في الولايات المتحدة تشكل الحالات المعقدة 1 - 2 لكل 1000 شخص.

### إيقاف مضادات الصرع

توقف الهجمات لدى العديد من مرضى الصرع بالمعالجة الطبية لفترة طويلة. ويمكن إيقاف مضادات الصرع لدى بعضهم بدون حدوث نكس. ويكون السحب الدوائي ناجحاً في حال السيطرة على الصرع منذ البدء وبدواء وحيد ولدى المريض نوبات قليلة نسبياً وإضافة لذلك فإن فترة هودة تستمر ل 4 سنوات تنقص احتمال النكس وبالعكس فإن نسبة النكس تزداد إذا كانت السيطرة على النوبات صعبة واحتاجت علاجاً متعددًا وإذا كان لدى المريض نوبات مقوية رمعية معقدة متعددة قبل السيطرة عليها. وإذا أظهر EEG اضطراباً متوسطاً أو شديد الفعالية الدماغية أو مظاهر صرعية الشكل فعالة عند التفكير بإيقاف الدواء.

خلال الأسابيع الستة الأخيرة وحقناً للآم والطفل أثناء الولادة وليس الإرضاع الوالدي مضاد استقلاب عند اللاتي يتناولن مضادات الصرع.

ويتعرض أطفال الأبوين اللذين يتناولن مضادات الصرع لخطر الإصابة بالعيوب الولادية أكثر بمرتين إلى ثلاث مرات بالنسبة للآخرين. ولكن النوبات تعرض الأم والطفل لخطورة أكبر مقارنة مع النسبة المنخفضة للعيوب الولادية المترافقة مع الأدوية المضادة للصرع ويتم كل من الفالبروات والكاربامازبين باضطرابات الأنبوب العصبي. وكذلك فإن استعمال الفينوتشين والفينوباربیتال والتري ميتادون خلال الحمل يترافق مع شذوذات التطور العصبي. واستعمال دواعين أو أكثر يزيد الخطورة ويجب إيقاف العلاج قبل الحمل فقط إذا كان هناك أسباب واضحة مقنعة أن النوبات لن تتكرر ولا يوقف العلاج أثناء الحمل.

### المشاكل النفسية الاجتماعية

إن عدم التحكم الكامل بالصرع وترافقه المعتاد مع المحددات العصبية الأخرى يسبب مشاكل عاطفية كبرى لدى المريض. إضافة لذلك تؤدي الاضطرابات التي تسبب نوبات جزئية معقدة عادة إلى غياب الشخصية وعزلة شديدة. إن انتشار الإحباط والاكتئاب والانتحار أكثر بين مرضى الصرع من الآخرين. ولقد لوحظ نقصان الرغبة الجنسية وانخفاض الفعالية الجنسية عند الرجال الذين يعانون من نوبات معقدة جزئية. ويظهر المرضى المصابين بالصرع دون أذيات دماغية معدلات طبيعية في اختبارات الذكاء والعديد من مرضى الصرع المضبوط ناجحون في كل مجالات الحياة الفنية والمهنية والعمل. وتتم مساعدة المرضى الصرعيين بضبط النوبات بشكل كامل.

ويساعد أيضاً الدعم والتوجيه الاجتماعي المثالي بشكل كبير وحالما تضبط النوبات يجب تشجيع المرضى على العيش بشكل طبيعي مستخدمين حواسهم دليلاً لهم ويفضل تجنب رضوض الجسم والرياضات العنيفة حتى تتم السيطرة على النوبات لمدة سنة مثال: الفطس لعالي والسباحة في الماء العميق أو تحت الماء والتسلق الشاهق والملاكمة وضرب كرة القدم بالرأس ويسمح للمرضى بقيادة السيارة إذا لم تحدث نوبات لفترة معينة غالباً يتم الحصول على الدعم المادي



## أورام الجملة العصبية المركزية

الدماغي بخلايا الورم، وبسبب الصلابة غير القابلة للتعديل في جوف القحف فإن كلاً من الأورام السليمة والخبيثة نسيجياً يؤدي إلى أعراض وإن كانت هذه الأورام صغيرة. وإن الأعراض الناتجة عن أورام الدماغ البدئية تميل للتطور التدريجي أكثر من الحاد. وبالعكس فإن الأورام الانتقالية تعطي أعراضاً حادة لأنها تنمو بسرعة وتترافق مع وذمة وأكثر من ذلك فإن النزف في الأورام الانتقالية وخاصة سرطان الخلية الكلبية والورم القماميني وأورام الرئة والسرطانة المشيمية يعطي أعراضاً حادة.

قد يتظاهر مرضى الأورام الدماغية بأعراض معمة تتجم عن ارتفاع الضغط داخل القحف أو يتظاهر بأعراض موضعية ناجمة عن إصابة مناطق معينة ومن الأعراض العامة الصداع وهو الأكثر شيوعاً والعرض الأولي عند نصف المرضى البالغين المصابين بورم دماغي. وبالرغم من ذلك فإن الصداع بشكل عام هو نتيجة ورم دماغي عند نسبة قليلة من مرضى الصداع.

والصداع الناجم عن الورم غالباً يسوء صباحاً وبالمناورات التي تزيد الضغط داخل القحف. وقد يكون الألم موضعياً في جانب الورم في مرضى الأورام الدماغية فوق الخيمة، أما مرضى الأورام تحت الخيمة فعادة يصفون ألماً خلف الحجاج أو خلف الأذن أو في المناطق القفوية. ومن الأعراض العامة الأخرى تغير المزاج أو الشخصية ونقص الشهية وغثيان والإقياء النافوري شائع عند الأطفال ونادر عند البالغين وتحدث النوبات الصرعية البؤرية أو المعممة في حوالي 90% من المرضى مع حدوث نوبات تتغير حسب نمط الورم.

وإن الأعراض البؤرية الأخرى لأورام الدماغ تعتمد على توضع الورم فأورام الفص الجبهي قد تصل لحجوم كبيرة قبل أن تجعل الأعراض المريض أو عائلته يطلبون العناية الطبية. وإن الصعوبة المتقدمة في القدرة على التركيز والتذكر وتغيرات الشخصية وغياب التلقائية قد تحدث في أورام الفص الجبهي وقد يظهر سلس البول واضطراب المشية في آفات الفص الجبهي ثنائية الجانب والتي تشاهد على الأغلب في الأورام الدبقية (Batter fly glioma) أو اللمفوما وقد تظهر المنعكسات البدئية.

وفي أورام الفص الجداري تحدث علامات دقيقة أو موجودات دراماتيكية مثل الخدر الشقي. وقد تتظاهر أورام الفص الجداري الأيمن بعدم توجه مكاني أو عمى شقي أيسر متماثل بينما أورام الفص الجداري الأيسر تسبب حسة استقبالية أو عمى شقي متماثل أيمن.

وإن إصابة الفصوص الصدغية بالأورام قد تؤدي إلى تغيرات بالشخصية وأهلاس سمعية ونوبات جزئية معقدة وعمى زبعي إذا

أورام الجملة العصبية المركزية تؤدي إلى تأثيرات مخربة وتترافق مع نسبة وفيات عالية. حتى الأورام السليمة نسيجياً قد تكون غير قابلة للاستئصال وبالتالي غير قابلة للشفاء بسبب موقعها. وإن الأورام الخبيثة تعتبر خبيثة لأنه لا يمكن استئصالها جذرياً ولأنها تنكس وتنادراً ما تنتقل إلى أعضاء أخرى.

في الطفولة تعتبر أورام الدماغ ثاني أشيع سبب للسرطان وإن نسبة حدوث أورام CNS منخفضة في صغار الشباب ولكنها تزداد في الأعمار المتقدمة وتصل إلى عتبة ثابتة بين 65 و 79 سنة. ونشير بعض الأدلة إلى ارتفاع نسبة حدوث أورام الدماغ البدئية حديثاً عند المسنين ولكن هذه الزيادة قد تعكس تحسن وسائل الكشف أكثر من زيادة نسبة الحدوث. وترتفع نسبة حدوث لمفوما CNS البدئية لدى المصابين بالإيدز.

وإن سبب معظم أورام CNS غير معروف ما عدا الورم الدبقي المترافق مع التعرض للفينيل كلوريد والأورام المختلفة التي تحدث بعد تشعيع الدماغ ولا يوجد عامل بيئي يعتبر سبباً لها وأكثر من ذلك لا يوجد دليل يدعم المنشأ الفيروسي لأورام CNS. المتلازمات الوراثية المترافقة مع زيادة خطر حدوث أورام CNS تتضمن داء فون هيل-ليندو والتصلب الحدبي ومتلازمة Fraumeni - Li والورم الليفي العصبي وتشكل أقل من 1% من أورام CNS البدئية. وبالرغم من أن الشذوذ الصبغي المترافق مع العديد من هذه المتلازمات معروف فإن الآليات النوعية المؤدية لتشوهات CNS مازالت غير معروفة.

### التصنيف

صنعت منظمة الصحة العالمية أورام الدماغ البدئية بناءً على المنشأ الخلوي. ومعظم أورام CNS ذات منشأ بشروي عصبي وتتجم عن التحول الخبيث للخلايا النجمية والخلايا البطانية والخلايا قليلة التفرعات. وأكثرها شيوعاً الورم الدبقي الذي ينشأ من الخلايا النجمية. وفي مرضى لديهم مرض جهازى خبيث معروف فإن النقائل إلى CNS أكثر احتمالاً من الورم البدئي في CNS.

### التظاهرات السريرية

إن الأعراض الناجمة عن الأورام داخل القحف تتجم عن (1) انضغاط الدماغ بالورم وتواجد وذمة مرافقة (2) الارتشاح وتخرب البارانشيم

## المعالجة

## الاستئصال الجراحي

يجري الاستئصال الجراحي عند غالبية مرضى الأورام البديئية وعند العديد من مرضى الأورام الانتقالية الدماغية الوحيدة. وحتى عندما يكون الشفاء الجراحي غير ممكن فإن استئصال قسم كبير من الورم قد يحسن الأعراض لمدة أشهر وإن تصغير الأورام الدماغية البديئية قد يؤدي إلى تحسين البقاء ولكن العلاقة الواضحة بين امتداد الاستئصال وزمن البقاء ما زالت غير محددة وإن الاستئصال الجراحي الواسع غير ممكن عند معظم مرضى أورام جذع الدماغ بالإضافة إلى أن الاستئصال الجذري غير منصوح به في الأورام المتوضعة في مناطق اللغة والمناطق الحسية الحركية والنوى القاعدية والجسم الثنائي بسبب خطورة حصول الأذية العصبية الدائمة ولا يستطب الاستئصال الجراحي في حال اللغموم لأن هذه الأورام عديدة البؤر وتستجيب للمشاركة بين العلاج الكيماوي والشعاعي.

## العلاج السريع لارتفاع الضغط داخل القحف

معظم مرضى أورام CNS لديهم وذمة دماغية وبعضهم يستفيد من تناول الستيرويدات القشرية ويعطى الديكساميثازون عادة بسبب نصف عمره الطويل وتتراوح الجرعة المستخدمة لعلاج الوذمة المرافقة للأورام الدماغية بين 16 - 60 مع/يوم تعطى على جرعات (2 - 4 مرات يومياً).

ويمكن إعطاء الديكساميثازون فموياً لأنه يمتص جيداً من الجهاز الهضمي. وتحسن الأعراض الناجمة عن الوذمة خلال 48 ساعة وفي الحالات التي تكون فيها الوذمة مهددة للحياة مع علامات النفتق الدماغية يعطى المانيتول بجرعة 0.5 غ / كغ وريدياً لإنقاص الضغط داخل القحف ويعطى الديكساميثازون متزامناً معه.

## مضادات الاختلاج

إن المرضى الذين تحدث لديهم نوبات ومرضى المهددين بحدوث هذه النوبات يجب أن يعطوا مضادات الاختلاج قبل إجراء الخزعة أو العمل الجراحي. والعديد منهم لا يحتاج لمتابعة العلاج بمضادات الاختلاج بعد الجراحة.

## العلاج الشعاعي

يمكن إعطاء العلاج الشعاعي بثلاث طرق: كعلاج شعاعي خارجي (تقليدي) أو العلاج ضمن الآفة أو جراحة شعاعية.

ويستخدم في العلاج الشعاعي الخارجي أمواج X موجهة إما إلى كل الدماغ أو إلى أماكن معينة مصابة بالورم. ويترافق تشعيع كامل الدماغ مع انسداد طويل الأمد يتظاهر بمتاهة واضطراب المشية. وبالرغم من أن نسبة الانسداد هذه قليلة في الأشخاص الذين يموتون خلال 1 - 2 سنة من العلاج فإن مدة البقاء الطويلة تزيد نسبة هذه الاختلاطات. والعلاج ضمن الآفة يتضمن زرع مسار دائمة أو مؤقتة في الورم. وبهذه الطريقة نسمح بوصول جرعات عالية من الأشعة إلى

كانت الأورام كبيرة كفاية قد تسبب انفتاق المعقف عبر التلمة الخيمية (انفتاق معفقي).

أما انتقالات أورام CNS البديئية خارج CNS فهو أمر نادر الحدوث جداً. وإن الانتشار عبر المحور العصبي إلى سحايا والنخاع الشوكي قد تحدث في معظم أورام CNS الخبيثة.

## تقييم المريض

## التقييم الشعاعي

إن الفحص العصبي الدقيق يساعد على تحديد مكان الورم الدماغية المشتبه ويجب إجراء CT مع حقن أو MRI لكل المرضى. وإن MRI يفضل على CT في كل المرضى تقريباً لأنه أكثر فائدة في استقصاء الحفرة الخلفية وأكثر حساسية في كشف الغزو البارانشيمي للورم. إذا لم يكن MRI متوفراً فيجري CT مع حقن. وCT بدون حقن غير كاف لتقييم الأورام البديئية أو الأورام الانتقالية. وقد يفضل CT في تقييم أورام الخلايا البديقية قليلة التفصينات وأورام المنطقة الصنوبرية والأورام السحائية المتكلسة. ويستطب التصوير الوعائي الدماغية فقط عندما تكون معرفة التروية الدموية للمريض مهمة قبل الاستئصال الجراحي مثل الأورام السحائية المروءة بفزارة. ويظهر PET مناطق زيادة استقلاب الجلوكوز وقد يحدد الامتداد الأوسع للورم أكثر من CT و MRI.

وهو مفيد بشكل خاص في تقييم الاستجابة للمعالجة أو يقدم دليلاً على نكس الداء بعد المعالجة البديئية.

## الخزعة

إن خزعة الورم الدماغية المحتمل ضرورة لوضع التشخيص النسيجي الدقيق ولكشف الأمراض غير التشوئية مثل الخراجات والاستثناءات تتضمن أورام جذع الدماغ مع دلائل شعاعية على وجود ورم الخلايا النجمية. ويمكن الحصول على النسيج إما بفتح الجمجمة أو بالتصويب الجسم الموجه بـ MRI أو CT.

ولأن المظاهر النسيجية للورم قد تكون مختلطة فإن الخزعات الصغيرة قد تكون غير مفيدة. وعندما يكون الشك عالياً بورم دماغي بدئي فإن التشخيص النسيجي قد يجري وقت إجراء الجراحة. وبذلك يتم أخذ كمية أكبر من النسيج للفحص التشريحي المرضي وفي 20% من مرضى الأورام الانتقالية إلى CNS يكون موضع الورم البدئي غير واضح وهنا تفيد الخزعة في التعرف على المواقع الأولية الأكثر احتمالاً.

## الفحوص التشخيصية الأخرى

يفيد البزل القطني فقط عند الاشتباه بإصابة السحايا الرقيقة بالورم وهو مضاد استطباب في حال وجود كتلة داخل القحف. ولا يجري EEG روتينياً في مرضى الأورام الدماغية حتى لو كانت النوبات الصرعية إحدى تظاهراته.

الجراحي أكثر. وقد استخدمت كل من (BCNU) (Carmustine) ومشاركة من Procarbazine و CCNU و vincristine في هذه الحالة. ويعالج مرضى الأورام الناكسة بنفس طريقة معالجة الورم الأرومي الدبقي عديد الأشكال.

### الورم السحائي

ينشأ خارج الدماغ وينمو ببطء وقد يشاهد صدفة خلال تقييم أعراض أخرى. وهذه الأورام سليمة نسيجياً في 90% من الحالات وتميل لأن تنشأ على السطح الظهري للدماغ على طول مشول المخ وعلى الحافة الودية أو ضمن البطينات الجانبية أو في قاعدة القحف أو قريباً من العصب البصري.

ولا بد من محاولة الاستئصال الكامل لهذه الأورام لأن خطر النكس يتعلق بمدى الاستئصال على سبيل المثال وفي مرضى لم يتم الاستئصال لديهم أو تخثير الاتصالات مع الجافية فإن خطورة النكس خلال العقدين التاليين تصل إلى 20%.

لدى هؤلاء المرضى ولدى مرضى الاستئصال الجزئي يجب إعطاء المعالجة الشعاعية بعد الجراحة. وفي مرضى الأورام السحائية الجينية يستطع إعطاء المعالجة الشعاعية بغض النظر عن امتداد الاستئصال. ولا تستخدم المعالجة الكيماوية.

### لمفوما CNS

زادت نسبة اللمفومات البدئية في CNS بين المثبتين مناعياً والسليمين مناعياً وقد تنشأ هذه اللمفومات من الخلايا اللمفاوية التي تهجر من وإلى CNS. وبالتحديد فإن مريض اللمفوما البدئية ليس لديه دليل على اللمفوما خارج CNS. وأكثر ما تحدث عميقاً في الفص الجبهي ولذلك فمن غير الشائع أن تتظاهر بالنوبات الصرعية كما في الأورام البدئية والانتقالية الأخرى. ويشكو المريض عادة من صداع وتغير شخصية وأعراض بؤرية تتعلق بموقع الورم. حوالي 40% من المرضى السليمين مناعياً و 100% من المرضى المصابين باللايدز لديهم لمفوما عديدة البؤر عند التشخيص وأكثر من 40% لديهم إصابة بالسحايا الرقيقة لكن مثل هذه الإصابة من النادر أن تكون عرضية والأماكن الأخرى المحتملة هي عين واحدة أو الاثنتين في 20% من المرضى.

يتطلب العلاج أولاً التشخيص الصحيح لأن المرض عادة عديد البؤر فقد يشبه مع الأورام الانتقالية من أورام صلبة أخرى. ولا يستطع هنا الاستئصال الجراحي ويتضمن العلاج إعطاء الستيروئيدات القشرية التي تعطي استجابة جيدة بسبب التأثير السام للستيروئيد على الخلايا اللمفاوية. ولكن العلاج بالستيروئيدات غير كاف ومعظم المرضى يعالجون بالمشاركة بين العلاج الكيماوي الجهازي المعطى قبل تشميع الدماغ كاملاً. والمعالجة الكيماوية المتعددة المستخدمة هي نفسها المستخدمة في علاج لمفوما لاهودجكن الجهازية وتصل نسبة البقيا لخمس سنوات المتراقة بالعلاج المشترك إلى 30%

الورم بينما المناطق المحيطة محمية. أما الجراحة الشعاعية فتقوم على تقارب أكثر من 200 حزمة شعاعية إلى ورم صغير واضح الحدود ويمكن إجراؤها إما بالكوبالت 60 (المسمى gammaknife) أو بالمسرّع الخطي وتستطع لعلاج الأورام الصغيرة التي لا يمكن الوصول إليها جراحياً.

### العلاج الكيماوي

لا يستعمل كملاص وحيد في أورام CNS البدئية لكن يستخدم كجزء من علاج متعدد العوامل أقل من 10% من مرضى الورم الأرومي الدبقي يستفيدون من هذا العلاج. العائق الأكبر أمام فعالية العلاج هو الحاجز الدموي الدماغي الذي يصاب عادة بالأورام الكبيرة لكن ليس لدرجة أن يسمح للدوران أن يدخل للورم. وإن المحاولات للتغلب على الحاجز بإعطاء الأدوية عن طريق الشرايين لم تنجح. إضافة لذلك فإن الخلايا الورمية لـ CNS مقاومة للأدوية عادة ويعد Carmustine من أكثر الأدوية المدروسة أما TemoZolomide (دواء فموي) فظهرت فعاليتها في بعض مرضى الأورام الدبقية الجينية الناكسة وهو وجيد التحمل.

وإن أورام الخلايا الدبقية قليلة التفصنات حساسة عادة للعلاج الكيماوي وإن مشاركة Vincristine و procarbazine و Lomustine (CCNU) أعطت استجابة في 80% أو أقل من المرضى المعالجين بها وتعالج لمفوما CNS بمشاركة العلاج الكيماوي والشعاعي.

### أورام خاصة

#### ورم الخلايا النجمية الخبيث

تشير هذه العبارة إلى مجموعة من الأورام المتغايرة وتتضمن الورم الأرومي الدبقي عديد الأشكال - ورم الخلايا النجمية الكشمية ورم الخلايا الدبقية قليلة التفصنات الكشمي. بعض مرضى هذه الأورام لديهم مظاهر نسيجية مختلطة في كلا الأورام عالية ومنخفضة الدرجة.

يتميز الورم الأرومي الدبقي عديد الأشكال بالإنذار الأسوأ من بين الأورام الدبقية الكشمية ومتوسط البقيا أقل من 12 شهراً ويستخدم العلاج الجراحي والشعاعي معاً لتحسين الأعراض ونوعية الحياة. وفي المرضى الصغار وذوي الوظيفة الجيدة فإن العلاج الكيماوي يطيل البقيا. لكن الدراسات أظهرت أن هذه الإطالة قد تعكس بشكل طفيف تأثير الانتقاء المتميز (selection bias) وعندما يهدأ المرض يكون الاستئصال الجراحي والعلاج ضمن الآفة والجراحة الشعاعية والعلاج الكيماوي كلها مفيدة لكن الفائدة قصيرة الأمد.

وبالمقابل فإن أورام الخلايا النجمية الكشمية وأورام الخلايا الدبقية قليلة التفصنات الكشمية تتراق مع وسطي بقيا 4 - 5 سنوات ويستفيد مرضى الأورام الدبقية قليلة التفصنات الكشمية وأورام البنى النسيجية المتعددة على العلاج الكيماوي المعطى بعد الاستئصال

وبعض الذي لديهم استجابة كاملة للعلاج الكيميائي قد يؤجل تشخيص الدماغ لمحاولة تخفيف التأثيرات اللاحقة لتشخيص الدماغ.

### الأورام الانتقالية للدماغ

إن معظم الأورام داخل القحف منتقلة من مناطق أخرى. والأورام التي تنتقل عادة إلى الدماغ هي سرطان الرئة والثدي والميلانوما ولكن تقريباً أي ورم صلب يمكن أن ينتقل للدماغ

يعاني المرضى من صداع ونوبات صرعية وأعراض بؤرية تمكس مكان الإصابة بالإضافة إلى الاكتئاب وتغير الحالة العقلية.

والنقائل عادة عديدة البؤر مع أن سرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الخلية الكلوية يتظاهر كثقيلة وحيدة. إن النمو السريع للأورام قد يسبب وذمة شديدة. علاج النقائل يكون عادة بالاستيروئيدات القشرية والعلاج الشعاعي. وقد تتحسن الأعراض الناجمة عن الوذمة الدماغية خلال ساعات من إعطاء الديكساميثازون. ويستطب العلاج الجراحي في مرضى الانتقال الوحيد أو الورم سهل الاستئصال إذا كان المرض الخبيث الجهازى مسيطر عليه بشكل جيد. معظم العوامل الكيميائية لا تعبر الحاجز الدموي الدماغي لذلك فإن نقائل CNS ما عدا سرطان الرئة صغير الخلايا لا تستجيب عادة للعلاج الكيميائي الجهازى.

### أورام الحبل الشوكي

وهي أقل شيوعاً من أورام الدماغ. وتنقسم إلى أورام خارج الجافية (خارج الكيس السحائي) وأورام داخل الجافية. معظم الأورام خارج الجافية هي نقائل من مواقع أخرى منها سرطان الرئة والثدي والبروستات. وتوصف الأورام داخل الجافية بأنها إما خارج النخاع (تنشأ خارج الحبل الشوكي) أو داخل النخاع (ضمن الحبل الشوكي) ومن الأمثلة على الأورام خارج النخاعية الشوانوما والأورام السحائية

ويعد ورم الخلايا البطانية وورم الخلايا النجمية أشيع الأورام داخل النخاع. وأكثر الأماكن شيوعاً للأورام الشوكية هي المنطقة الصدرية. تحدث أعراض ناجمة عن انضغاط البنى الطبيعية بوزم أو بسبب اضطراب التروية الدموية أكثر من كونها ناجمة عن غزو البارانشيم بالورم.

ومن الأعراض الباكرة ألم الظهر والخدر البعيد يتلوها فقدان الحس والضعف تحت مستوى الورم وفقدان السيطرة على المثانة والشرج.

ويعتبر MRI التقييم الأكثر فائدة في حال الاشتباه بورم في النخاع وقد حل محل تصوير النخاع في معظم الحالات ويستطب التقييم السريع والعلاج في الحالات المتقدمة.

علاج الأورام النخاعية البدئية جراحي. ويتبع استئصال أورام الخلية النجمية عالية الدرجة بالعلاج الشعاعي بينما فائدته في باقي الأورام غير واضحة. وتعالج الانتقالات فوق الجافية بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية والجراحة أو الأشعة. ومع أن فعالية المعالجة الشعاعية هي بنفس فعالية المعالجة الجراحية في العديد من المرضى فإن إزالة الضغط جراحياً مستطب في مرضى لديهم أعراض حديثة البدء وفي أولئك الذين لم يحدد لديهم المظاهر المرضية للورم بعد.

## الأمراض الخيفية للجملة العصية المركزية

الشدة وتظهر علامات بؤرية مثل الخزل الشقي أو الحيسة ويليها تركين وسبات. وقد تكون فترة تطورها قصيرة ساعات أو طويلة أيام لأسابيع في العضويات غير الفعالة. قد تحدث الثوبات الاختلاجية في الخراجات التي تصيب المادة القشرية الرمادية ويجب ألا يجرى فحص CSF من أجل التشخيص لأنه قليل الفعالية وقد يكون طبيعياً. وعلاوة على ذلك فإن الخراجات تمتد بسرعة وقد يحرض البزل القطني التفتق غير الخيمة. ويستخدم CT مع الحقن و MRI للتشخيص ومتابعة الاستجابة للعلاج. ويعتبر MRI أفضل في كشف الخراجات المتعددة وخراجات الحفرة الخلفية. وباستخدام مادة الغادولينيوم الظليلة عبر الوريد فإن MRI أفضل في إيضاح التهاب الدماغ ودرجة تأثير الكتلة المترافق مع الخثار الوريدي والاستجابة للعلاج.

### العلاج

تعالج الخراجات القيقية بالصادات وحدها أو مشتركة مع البزل الجراحي أو الاستئصال. وتستطب الجراحة إذا وجد تأثير كبير للكتلة أو إذا كانت الخراجة تتصل مع سطح البطين (تزيد من احتمال التمزق الخطير إلى الجهاز البطيني) وتستطب إذا كانت الآفة في الحفرة الخلفية (مع احتمال انضغاط جذع الدماغ) أو إذا كانت كبيرة (قطرها < 3 سم) أو إذا كانت معقدة على العلاج الطبي. وإن الصادات وحدها مفيدة في حال الخراجات التي لا يمكن الوصول إليها جراحياً وفي الخراجات المتعددة (تشاهد في 10% من المرضى) أو في المراحل الباكرة من التهاب الدماغ وإذا لم يتم التعرف على العامل المسبب فإن الصادات يجب أن تغطي العضويات الأكثر احتمالاً (العقديات واللاهوائيات) والعلاج الشائع المستخدم هو سفترياكسون (أو أدوية الجيل الثالث من السفالوسبورينات المؤثرة على العقديات مثل السفوتاكسيم) 2 غ وريدياً مرة واحدة يومياً بالإضافة للميترونيدازول 500 مغ وريدياً أو فموياً 3 مرات يومياً. وفي حال الشك بالإصابة بالعنقديات المذهبة المقاومة للميتسللين (مثل الانتان بعد الجراحة أو باستعمال الأدوية الوريدية) فيضاف الفانكوميسين 30 - 40 مغ/كغ/يوم مقسمة على 2 - 3 جرعات.

ويمكن مراقبة زوال الخراجة ب CT أو MRI. وفي حال بزل الخراجة أو استئصالها جراحياً فالمعالجة بالصادات الموجهة للعضويات المعزولة يجب أن تستمر 4 - 6 أسابيع وإذا استعمل العلاج الطبي

يجب إعطاء الجهاز العصبي بالطيف نفسه من الانتانات التي تصيب بقية الجسم وإن كلاً من الانتانات الجرثومية والفطرية والطفيلية الفيروسية مشروحة في الفصل 16. وسنركز هنا على انتانات الدماغ والنخاع الشوكي التي تتركز في CNS إما كخراجات ضمن البارانشيم نفسه أو كإنتانات حول السحايا. وسناقش تظاهرات إنتان CNS في المناطق الأخرى من الجسم. وأخيراً فإن مجموعة من الانتانات ذات العلامات السريرية المقتصرة على الدماغ والنخاع الشوكي - أمراض Prion قد تمت مناقشتها.

### خراجات الدماغ

تؤدي إلى أعراض وموجودات مشابهة للآفات الشاغلة للحيز الأخرى مثل أورام الدماغ ولكنها عادة تتطور بشكل أسرع وتصيب بشكل أكثر شيوعاً البنى السحائية. وهي تنشأ أو تمتد من المناطق خارج المخية وتكون ناجمة عن (1) نقائل محمولة عن طريق الدم من منشأ غير معروف رثة أو قلب (2) انتقالات مباشرة عن إنتانات الأماكن حول السحائية (التهاب أذن - التهاب العظم والنقي القحفي - التهاب الجيوب) ومناطق إنتانات رض رأسي حديث أو عمليات جراحية ومناطق انتانية مترافقة مع أمراض قلبية مزرققة ولادية. ومن أكثر العوامل الممرضة المعزولة الهوائيات والعقديات الهوائية الدقيقة واللاهوائيات سلبية الغرام والعنقديات. أما الفطور الشمية والتوكارديا والمبيضات فهي أقل شيوعاً. وعادة يكون الانتان عديد الجراثيم. وتشاهد الخراجات سلبية الزرع من العينات الجراحية في 30% من المرضى المعالجين بالصادات وفي 5% من المرضى غير المعالجين.

### التشخيص

قد تكون العلامات الجهازية للإنتانات قليلة أو غائبة وحوالي نصف المرضى لا تحدث عندهم حمى أو كثرة الكريات البيض وإن صلابة النقرة نادرة إلا في حال ارتفاع الضغط داخل القحف والأعراض التي يشكو منها المريض ما عدا تلك الناجمة عن امتداد الكتلة داخل القحف (الجدول 127 1) هي الصداع ذو البداية الحديثة وهو العرض الأكثر شيوعاً. وإذا لم تعالج الآلية فإن الصداع يزداد في

الجدول 127 - 1. الخراجات الدماغية المظهر السريري في 4.3 مريض

| الظواهر             | النسبة المئوية |
|---------------------|----------------|
| الصداع              | 72             |
| حمى                 | 71             |
| القيء               | 60             |
| صلابة العنق         | 40             |
| الشلل والأقياء      | 39             |
| الاعتلالات          | 35             |
| شلل العضلات العينية | 30             |
| التخبط              | 26             |
| اضطرابات بصرية      | 21             |
| سوء عيني            | 21             |
| تشنج                | 12             |
| حكة                 | 12             |

هزمة حليمية وحيدة خزل تحتى جوان 40 اراجل

خارج محورية هلالية الشكل ذات حافة معززة للمادة الظليلة تتوضع مباشرة تحت السطح الداخلي للقحف فوق التحديدات الدماغية أو ضمن الشقوق الدماغية. ويكشف MRI الوذمة الدماغية البارانشيمية المسببة بالإضافة للإنتان نفسه. ويحتاج العلاج مشاركة التفجير الجراحي السريع للجوف القحي مع جرعات عالية من الصادات الوريدية الموجهة ضد العضويات التي وجدت عند فتح القحف.

### التهاب الأذن الخارجية الخبيث:

يحدث لدى المسنين المصابين بالداء السكري وينجم عن الزوائف الزنجارية ويتطور بسرعة ويترافق مع ألم بالأذن وتورم وجهي والتهاب عظم ونقي لقاعدة القحف والتهاب سحايا قحي مترافق مع شلل الأعصاب القحفية المتعدد. ومن المهم البدء بالعلاج الفوري بالبندولين المضاد للزوائف أو الجيل الثالث من السيفالوسبورينات بالمشاركة مع الأمينوغليكوزيد أو سيبر وفلوكساسين بالإضافة إلى التضجير الجراحي والتفجير. نسبة الوفيات عالية.

### الخراجة النخاعية فوق الجافية:

قد يسبب الانتان في المسافة فوق الجافية حول النخاع الشوكي الشلل والموت لكنه يستجيب للعلاج عادة. نسبة الحدوث 0.5 - 1 لكل 10 آلاف من مراجعي المشافي في الولايات المتحدة وتزداد نسبته عند مستخدمي الأدوية الوريدية. ويحدث لدى المريض ترفع حروري (38 - 39) ويتظاهر بألم عنقي أو ظهري حاد أو تحت حاد مع مضض بؤري بالقرع وهو علامة ثابتة ويشيع الصداع وصلابة العنق وقد يلتبس الألم مع ألم العصب الوركي أو من سبب بطني حشوي أو ألم جدار الصدر أو أمراض الأقراص الفقرية الرقمية وإذا لم تلاحظ الحالة في هذه المرحلة قد تتطور الأعراض بسرعة خلال عدة ساعات أو أيام لتؤدي إلى ضعف عضلي وأخيراً يحدث الشلل في المنطقة البعيدة عن مستوى الانتان من النخاع وفي مثل هذه الحالة السريرية يجب أن نشك بالخراجة النخاعية فوق الجافية ونبدأ بالصادات الجهازية وإجراء الدراسات الشعاعية العصبية المؤكدة ويتضمن التشخيص التفريقي الآفات الانضغاطية والالتهابية التي تصيب النخاع الشوكي (التهاب النخاع المعترض - انفتاح النواة اللبية. نزف فوق الجافية - الأورام الانتقالية)، والتي يمكن تحديدها بواسطة MRI.

### الفيزيولوجيا المرضية

ينشأ إنتان المسافة فوق الجافية من انتشار العدوى أو بالطريق الدموي من مكان بعيد وتعتبر الانتانات الجلدية من أكثر المصادر وخاصة عند مستخدمي الأدوية الوريدية. والمصادر البطنية والبولية والتفسية شائعة أيضاً. ويشير تشريح المسافة فوق الجافية إلى مكان الخراجة. وتتناسب الانتانات فوق الجافية مع حجم المسافة فوق الجافية. ولأن حجم القناة داخل الفقرية يبقى ثابتاً نسبياً بينما يتغير محيط النخاع

بدون جراحة يجب أن يستمر العلاج 6 - 8 أسابيع ويوجد دائماً تحسن ولكن لا نزول الشذوذات على CT وخاصة في المرضى المعالجين دوائياً. وإن وجود تعزيز في نهاية العلاج يشير إلى خطورة النكس الذي يجب متابعته بدقة بالمسح بعد انتهاء العلاج. وتتناسب النتائج عكسياً مع حجم الخراجة ودرجة الاعتلال الوظيفي العصبي عند المراجعة. وبشكل أقل مع العمر أو السبب أو عدد الخراجات أو استخدام الستيروئيدات القشرية.

### الدبيلة تحت الجافية Subdural Empyema

تشير إلى الانتان في الفراغ الفاصل بين الأم الجافية والعنكبوت وهي مسؤولة عن خمس الانتانات المحددة داخل القحف وتجم عن الامتداد المباشر أو غير المباشر من انتان الجيوب الأنفية عبر انتان الوريد الخثري الراجع أو بشكل أقل من التهاب الأذن المزمن غير المعالج. والدبيلة وحيدة الجانب هي الأكثر شيوعاً لأن المشول المخي يمنع المرور عبر الخط المتوسط ولكن قد تحدث الدبيلات ثنائية الجانب أو المتعددة. وقد يتطور التهاب الوريد الخثري القشري أو خراجات الدماغ في ربع الحالات.

تتكرر الأعراض بشكل أساسي التهاب الأذن المزمن أو التهاب الجيوب حيث يتراكم كل من الصداع الجانبي (تظاهرة دائمة) والحمى وتقيم الوعي ويلي ذلك الإقياء والعلامات السحائية والشذوذات العصبية البؤرية (الخلل الشقي أو النوبات الصرعية) وإذا لم يعالج المرض يتفاقم تقيم الوعي وتؤدي الكتلة الانتانية وتوذم الدماغ الأساسي مباشرة إلى خثار وريدي أو الموت من التفتق. والتشخيص التفريقي الأهم هو التهاب السحايا. وتحدث صلابة النقرة وتقيم الوعي في كليهما ولكن وذمة الحليمية والأعراض الجانبية أكثر شيوعاً في الدبيلة. CT مع حقن أو MRI مشخصان للدبيلة حيث تظهر كتلة

ويتطلب العلاج التشخيص المبكر والتفجير السريع للجيوب المجاورة للألف المصابة بالإضافة إلى الأدوية المضادة للعنقوديات مثل نافسلين أو أوكساسلين وريدياً.

### خثار الجيب الجانبي

ينتج عن الانتان الحاد أو المزمن في الأذن الوسطى وتشمل الأعراض ألم أذني يتلو بعد عدة أسابيع حمى وصداع وغثيان وإقياء ودوار. وتكون موجودات الفحص الأذني غير طبيعية وقد يلاحظ تورم الخشاء وقد يحدث شلل العصب السادس ووذمة حلزمة العصب البصري ونادراً ما تظهر علامات عصبية بؤرية أخرى ونعالج بإعطاء الصادات وريدياً لتفطية العنقوديات واللاهوائيات (نافسلين أو أوكساسلين مع البنسلين أو الميترونيدازول) وقد يتطلب العلاج التفجير الجراحي (حج الخشاء).

### خثار الجيب السهمي الانتاني

غير شائع ويحدث كأحد عقابيل التهاب السحايا القيحي أو إنتان الجيوب الغربالية أو الفكية مع انتشار الانتان عبر الأقفية الوريدية أو إنتان كسور القحف المركبة أو بشكل نادر إنتان الجروح الجراحية العصبية. وتتضمن الأعراض تظاهرات ارتفاع الضغط داخل القحف (صداع - غثيان - إقياء) والتي تتطور بسرعة إلى خبل ثم سبات.

### الاختلاطات العصبية التهاب الشغاف الخمجي

تحدث عند حوالي ثلث المرضى المصابين بالتهاب الشغاف الخمجي وتزيد نسبة الوفيات ثلاثة أضعاف. وتتسبب معظم الحالات عن التنبات الصمامية، ويؤدي التهاب شفاف الصمام التاجي إلى صمات دماغية (وليس جهازية) بشكل أكبر. معظم الصمات بغض النظر عن السبب الجرثومي للإنتان تحدث قبل العلاج أو في بداية العلاج. وتحضر خطورة الانصمام بشكل كبير بالعلاج لمدة أسبوعين. تتوزع الصمات الدماغية حسب الجريان الدموي الدماغى لذلك تتوضع معظم الصمات محيطياً في فروع الشريان الدماغى المتوسط مما يؤدي إلى خزل شقي وأحياناً نوبات صرعية بؤرية.

وتعد أمهات الدم الفطرية إحدى اختلاطات التهاب الشغاف الخمجي في 2 - 10% من الحالات وهي أكثر شيوعاً في المرض الحاد من تحت الحاد. والشريان المخي الأوسط هو الأكثر إصابة حيث تتوضع أمهات الدم في القسم القاصي مما يميزها عن أمهات الدم الولادية. قد يختلط التهاب الشغاف معخراجات الصغيرة ولكنخراجات الكبيرة نادرة الحدوث وتحدث أكثر في المرض الحاد من تحت الحاد، وتؤديخراجات الصغيرة المتعددة إلى اعتلال دماغى

الشوكي فإن تشكل الخراجات أعظمى في المنطقة الصدرية والقطنية وقليل في ضخامة الحبل الرقبى.

### الجراثيم المسببة

يمكن التعرف عليها عن طريق الزرع أو بتلوين غرام للقيح المأخوذ أثناء الاكتشاف (90% من الحالات) أو بزرع الدم (60 - 90%) أو CSF (20%) وتشكل العنقوديات المذهبة معظم الحالات ويليهما العقديات واللاهوائيات سلبية الفرام وتبقى الخراجات السلية شائعة الحدوث وتشكل 25% من الحالات عند عاليي الخطورة.

### العلاج

يجب إعطاء البنسلين المقاوم للبنسليناز (نافسلين 12 غ/يوم أو أوكساسلين 12 غ/يوم) بشكل تجريبي كعلاج مضاد للعنقوديات المسببة للإنتان الجرثومي المفترض ما لم يظهر الزرع والتحسس غير ذلك. وفي حال الشك بالمقاومة للميتسللين يعطى الفانكوميسين 20 - 30 مع/كغ/يوم مقسمة على جرعتين وحسب شدة المرض يضاف تفطية لسلبات الفرام بالجيل الثالث من السيفالوسبورينات أو الكينولون. كان يظن أن إزالة الضغط جراحياً أساسى في كل الحالات ولكن حالياً التشخيص الباكر بـ MRI سمح بتطبيق العلاج الدوائى الفعال قبل حدوث الاختلاطات العصبية.

### خثار الجيب الكهفي الانتاني

يتظاهر بصداع وآلم وجهي جانبي ويتبعها بعد عدة أيام إلى أسابيع حمى وإصابة في الحجاج والتي تؤدي إلى جحوظ ووذمة بالملتحمة بسبب انسداد الوريد العيني ويتلوها بسرعة شلل الأعصاب المحركة العينية ومع الوقت يحدث اضطراب حسي في منطقة الفرعين I وII للعصب مثلث التوائم ونقص في المنعكس القرني. يلي ذلك انتشار الانتان إلى محتويات الحجاج مع وذمة حلزمة خفيفة ونقص قدرة بصرية يترقى أحياناً إلى عمى. وإن الامتداد إلى الجيب الكهفي المقابل أو إلى الجيوب القحفية الأخرى مع احتشاء الدماغ أو ارتفاع الضغط داخل القحف الثانوي واضطراب التصريف الوريدي قد يؤدي إلى خبل وسبات وموت. ويكون CSF غير طبيعي تقريباً في كل الحالات وأحياناً تكون محتوياته مشابهة لالتهاب السحايا القيحي أو الانتان ما حول السحايا. والسبب الأكثر شيوعاً هو العنقوديات وأقل من ذلك العقديات والرثويات وسجلت حالات من الإصابة باللاهوائيات. ويتضمن التقييم الشعاعى تصوير الجيوب مع التركيز على الجيب الوتدي والجيوب الغربالية.

يظهر MRI (مع حقن الغادولينيوم أو بدونه) الخثار الوريدي بإيضاح نقص الإفراغ (Flow Void) الطبيعي ضمن البنى الوعائية.



البكرة اضطراب التوجه والأهلاس وعدم الثبات العاطفي ثم يحدث عند المريض عتاهة سريعة الترقى مترافقة مع رمع عضلي (في حوالي 90% من المرضى) وتحرض الحركات الرمعية العضلية بالمنبهات اللسية والسمعية والبصرية.

وتحدث السكتة ذات البداية المفاجئة في 10 - 15% من المرضى ومن التظاهرات الواضحة الأخرى النوبات الصرعية واعتلال الوظائف الذاتية وأمراض العصبون المحرك السفلي والتي تشير إلى التصلب الجانبي الضموري. ويحدث الرنح المخيخي في ثلث الحالات. الرباعية السريرية التي تدعم تشخيص CJD تتألف من العتاهة المترقية تحت الحادة الرمع العضلي معقدات دورية وصفية على EEG-CSF طبيعي. وتصوير الدماغ طبيعي بشكل وصفي حتى في المراحل المتأخرة من المرض حيث يحدث ضمور دماغي مترق. إن دراسة CSF الروتينية طبيعية بشكل عام ويعتبر فحص CSF للبحث عن البروتين 14 - 3 - 3 في سياق قصة سريرية مناسبة عالي الحساسية والنوعية لـ CJD. لا يوجد علاج فعال ويترقى المرض بشكل منعد وتحدث الوفاة عادة خلال سنة من بداية الأعراض (يتراوح بين 1 - 130 شهراً).

وبالرغم من أن المرض غير معد في الحالات العادية فهناك خطورة عند التعامل مع المواد الملوثة ببروتين البريون. ويجب ارتداء القفازات عند التعامل مع الدم وCSF وسوائل الجسم الأخرى ويجب تعقيم الأدوات بالصاد الموصد البخاري لمدة ساعة بالدرجة 132 أو لمدة 4.5 ساعة بالدرجة 121 أو بنقعها بمحلول I-N-sodiumhydroxide لمدة ساعة في حرارة الغرفة.

منتشر مشابه لما يشاهد في انتان الدم. ومثل هذه الأفات قد لا يمكن مشاهدتها على CT ولا يمكن تقجيرها جراحياً. يستطب علاج المرض البدني بالصادات. وتكون موجودات CSF غير طبيعية في 70% من الحالات وقد تشبه حالة التهاب السحايا القيحي (سيطرة عديدات النوى وارتفاع مستوى البروتين وانخفاض السكر) أو قد تشبه حالة الانتان ما حول السحايا (سيطرة للمفاويات، ارتفاع خفيف في البروتين ومستوى السكر طبيعي).

## أمراض البريون

عزي عدد من الأمراض البشرية إلى بروتين انتاني فريد يدعى Prion وتتضمن أمراضه داء كروتزفيلد جاكوب CJD (يدعى أيضاً اعتلال الدماغ الإسفنجي تحت الحاد) والكورو القاتل. وأمراض البريون أمراض فريدة كونها قد تكون وراثية وقد تحدث عفواً أو قد تكون مكتسبة بالتلوث بالعامل الممرض. وظهور داء CJD في بريطانيا مترافقاً مع اعتلال الدماغ الإسفنجي عند البقر وتلوث لحوم البقر زاد الاهتمام بهذه المجموعة من الأمراض.

## داء كروتز فيلر جاكوب CJD

يشاهد على امتداد العالم مع نسبة حدوث 0.5 - 1 لكل مليون سنوياً. معظم الحالات فرادية 5 - 15% مورثة كنمط سائد جسي. وتحدث نسبة عالية من المرض العائلي في سلالة الشعب اليهودي من ليبيا وشمال إفريقيا حيث تكون النسبة السنوية 31.3 لكل مليون. وقد يكون المرض علاجي المنشأ عند متلقي هرمون النمو من مجموعة غدد نخامية بشرية وقد تحدث بعد زرع القرنية أو الأم الجافية من ميت وقد تلو استخدام الكتروودات التصوير الجسم عميقاً داخل القحف. GJD كثيراً ما يشخص بشكل خاطئ في البداية وتتضمن الأعراض البدئية نماذج نوم مضطربة واضطراب الشهية وفقدان الوزن وتغير السلوك الجنسي واضطراب الذاكرة والتركيز. ومن الأعراض



## الاضطرابات الالتهابية المنزيلة للنخاع

تشابه بين MS والتهاب النخاع الدماغي التحسسي التجريبي. وهو نمط حيواني يحرض بحقن الحيوانات المؤهبة ببروتينات النخاع تساهم كل من العوامل البيئية والوراثية في المرض فهناك شعوب معينة في المناطق الشمالية لديها نسبة إصابة عالية. ولم يوجد له سبب خمجي ولكن ما زال يعتقد أن فيروس أو أكثر قد يحرض الآلية المناعية عند الأشخاص المؤهين. والدور الوراثي مؤكد حيث يتواجد بشكل كبير عند التوائم وحيدة البضة مقارنة بالتوائم ثنائية البضة وكذلك التشعب في العائلات والتغاير العرقي في الخطورة وترافقه مع MHCII مما يؤكد الدور الوراثي

ومن الحديثات الباكورة في MS تحطم الحاجز الدموي الدماغي يتبعه ارتشاح بوحيدات النوى حول الأوردة ومن ثم تظهر مناطق من النخاع مخربة. وبالأممات ضرورية لفقدان النخاعين وتحيط للمفاويات البائية والخلايا البلاسمية بالأوعية الصغيرة J CNS وترشح للمفاويات التائية والوحيدات إلى بارانشيم CNS. وتتضمن منتجات الاستجابة المناعية الغلوبولينات المناعية والانتروكينينات IFNs والعامل المنخر للورم وترافق آفات MS الحادة. يصيب MS المحاور العصبية في CNS وهذه الأذية قد تكون السبب في ضمور الدماغ والأذية الدائمة التي تحدث بترقي المرض.

### التشخيص

يوضع تشخيص MS اعتماداً على المعايير السريرية. وتقيد الفحوص المخبرية في تأكيد التشخيص. قد تنشأ الأعراض من الإصابة الفعلية لأي جزء من CNS لكن هناك عدد من التظاهرات النوعية للمرض (الجدول 128-2). ومن الأعراض المميزة فقد البصر المفاجئ وحيد الجانب والشفع والدوار وحس الوخز والألم وفقدان التوازن وتسيء الحمى الخفيفة للأعراض. وتزول الأعراض البدئية عند معظم المرضى. وتعتمد معايير تشخيص MS -نكس -شفاء - (الجدول 128-3) على وجود اثنين أو أكثر من النوبات التي تصيب المرضى عادة ببدية حادة وتحت حادة لأعراض وعلامات عصبية بؤرية والتي تعكس على الأغلب مرضاً في العصب البصري أو السبل الهرمية أو الحبال الخلفية أو المخيخ أو الجهاز الدهليزي المركزي أو الحزمة الطولية الأنسية. ويشكو كبار السن من اعتلال النخاع المترقي المختل والذي يتظاهر بضعف عضلات الساق التشنجي المترقي وعدم ثباتية محورية واضطرابات في المثانة.

يشير زوال النخاعين إلى الآليات التي يتأذى فيها النخاعين في الجملة العصبية المركزية أو المحيطية. إن أمراض النخاعين في الأعصاب المحيطية قد تمت مناقشتها في الفصل 129. قد تكون أمراض النخاعين CNS وراثية أو مكتسبة. ويعد التصلب المتعدد أشيع أمراض النخاعين المكتسبة. تتضمن أمراض النخاعين الموروثة مشاكل تصنيع النخاعين ويشار إليها أحياناً بعسر تصنيع النخاعين مقابلة لنزع النخاعين. ويدرج (الجدول 128-1) الاضطرابات الشائعة للنخاعين.

### التصلب المتعدد: MS

يعرف سريرياً بأعراضه الوصفية وعلاماته وترقي المرض. تتراوح مع اختلاف الشعوب بين 1.5-11 لكل 100 ألف وقد تكون نسبة الحدوث في ازدياد وتحدث الأعراض الأولية ل MS بين عمر 15 و 50 سنة وهو أكثر شيوعاً عند الإناث وقد ترافق النوبات الشخصية لزوال النخاعين الالتهابي مع أعراض سريرية تسمى النكس Relapse يليها في معظم الحالات درجات من الشفاء مؤدية إلى وصفي شفاء-نكس المشاهد باكراً في سياق المرض. ويتطلب التشخيص الأعراض العصبية المتقطعة أو المترقية مدعومة بدليل على اثنين أو أكثر من آفات المادة البيضاء ل CNS والحادثة في عمر مناسب مع فقدان تفسير بديل مثل السكتات الدماغية المتكررة أو الذئبة الحمامية الجهازية. ويعتمد التشخيص على المظاهر السريرية. أما الفحوص المخبرية فتدعم التشخيص ولكنها ليست مشخصة.

### الأسباب

إن السبب الأساسي ل MS غير معروف لكن الآلية المرضية تتمثل بزوال النخاعين الالتهابي المتواسط بالمناعة الذاتية وتأذي المحاور العصبية. يظهر التشريح المرضي للدماغ رشاحات حول الأوعية من الخلايا للمفاوية والوحيدة. وتظهر الخلايا في الآفة معقدات التوافق النسيجي نمط II (MHC) كما تظهر الكيموكين والليمنوكين التي تنتجها الخلايا المفعلة ولا يوجد دليل على الانتان. ويوجد أيضاً شذوذات مناعية في الدم وCSF وترافق أنماط معينة من MHC II واستجابة مرضى MS إلى التعديلات المناعية. قد يتحسن المرضى بالأدوية المثبطة للمناعة ويسوء بالمعالج بالانترفيرون  $\gamma$  (IFN). وهناك

الجدول 128-1. الاضطرابات المزيلة للنخاعين.

|   |
|---|
| اسباب غير معروفة  |
| التصلب العديدي  |
| داء Devic   |
| التهاب العصب البصري                                     |
| اعتلال النخاع المعترض الحاد                             |
| الاضطرابات نظيرة الخمجية                                |
| التهاب الدماغ والنخاع المنتشر الحاد                     |
| اعتلال المادة البيضاء الدماغية النزلي الحاد             |
| الافتانات الفيروسية                                     |
| اعتلال الدماغ المترافق مع HIV-1                         |
| اعتلال المادة البيضاء الدماغية عديد البؤر المترقي       |
| التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد                   |
| الاضطرابات التغذوية                                     |
| الأمراض الجهازية المركبة (عوز فيتامين B12)              |
| زوال النخاعين من الجسم الثفني (داء Marchiafava Bignami) |
| انحلال النخاعين الجسري المركزي                          |
| حالات نقص التروية ونقص الأكسجة                          |
| زوال النخاعين الدماغية التالي لنقص الأكسجة المتأخر      |
| اعتلال الدماغ بنقص التروية تحت القشري المترقي           |

الجدول 128-2. أعراض وعلامات التصلب العديدي حسب تناقص

## نسبة الحدوث

|                               |
|-------------------------------|
| الأعراض                       |
| اضطراب بصري وحيد الجانب       |
| شفع                           |
| خدر                           |
| رنح أو عدم ثباتية.            |
| الدوار                        |
| التعب                         |
| الضعف العضلي                  |
| الاضطراب البولي               |
| الرتة                         |
| الاضطراب العضلي.              |
| العلامات                      |
| التهاب العصب البصري.          |
| الشلل العيني داخل النوى.      |
| الرأرأة                       |
| التشنج أو فرط المنعكسات       |
| علامة بابنسكي                 |
| غياب المنعكسات البطينية.      |
| خلل القياس أو الرعاش القصدي.  |
| اضطراب السبل الحسية المركزية. |
| تقلقل أو تغير المزاج.         |

الجدول 128-3. معايير لجنة واشنطن لتشخيص التصلب

| المجموعة                                     | الهجمات | الدليل السريري | الدليل حول السريري* | CSF OB/IgG |
|--|---------|----------------|---------------------|------------|
| التصلب المتعدد المؤكد سريرياً                |         |                |                     |            |
| 1  | 2       | 2              | و                   | +          |
| 2  | 2       | 1              | و                   | +          |
| التصلب المتعدد المؤكد بالفحص المخبري الداعم  |         |                |                     |            |
| 1  | 2       | 1              | أو                  | -          |
| 2  | 1       | 2              |                     |            |
| 3  | 1       | 1              | و                   |            |
| التصلب المتعدد الممكن سريرياً                |         |                |                     |            |
| 1  | 2       | 1              |                     |            |
| 2  | 1       | 2              |                     |            |
| 3  | 1       | 1              | و                   |            |
| التصلب المتعدد المحتمل بالفحص المخبري الداعم |         |                |                     |            |
| 1  | 2       |                |                     | -          |

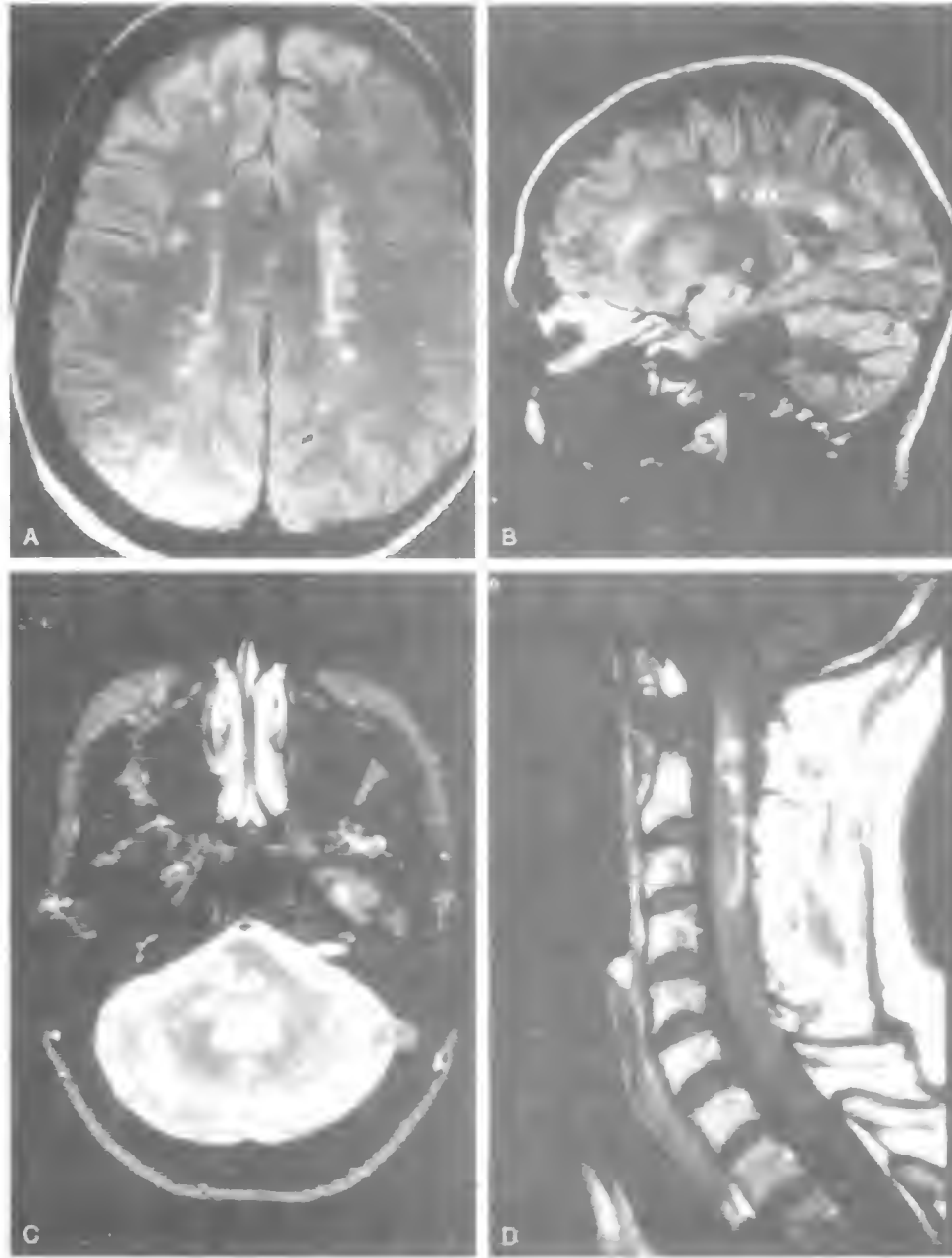
CSF: السائل الدماغي الشوكي. IgG = الغلوبولين المناعي OB, G, الأشرطة قليلة السائل.

\* الرنين المغناطيسي، دراسة الكمونات المحرصة.

## التأكيد المخبري

حول البطينات وفي الجسم الثفني والمخيخ والسويقات المخية وجذع الدماغ والحبل الشوكي. ويظهر MRI العديد من الآفات زائدة الكثافة أكثر مما هو متوقع سريرياً وتعزز الآفات الحادة الغادولينيوم المعطى وريدياً فتظهر مفرطة الكثافة في الزمن الأول. وفحص CSF مفيد في الحالات التي لا يؤكد فيها MRI التشخيص. ويكون فحص CSF الروتيني طبيعياً عادة ما عا ارتفاع بسيط في البروتين وأحياناً ارتفاع خفيف في الكريات البيض (> 50 خلية وجيدة النواة). أغلب مرضى MS لديهم دليل على زيادة IgG وأضداد موجهة ضد البروتين

إن التصوير العصبي هو الخطوة الأولى حيث يظهر CT الدماغ أحياناً مناطق ناقصة الكثافة في المادة البيضاء ولكن CT غير حساس نسبياً وغالباً لا يظهر أي شذوذات. يظهر MRI الشذوذات في 85% من مرضى MS السريريين. وتكون الآفات الوصفية (الشكل 128-1). عديدة البؤر وتظهر على شكل بؤر زائدة الكثافة في الزمن الثاني والزمن المتوسط. وتسيطر هذه الآفات على المادة البيضاء الدماغية



الشكل 128-1: MRI للدماغ والنخاع الشوكي عند مريض لديه تصلب عديد. A: صورة بالزمن T2 مقطع معترض فوق مستوى جسم البطينات الجانبية. لاحظ عدة مناطق ذات إشارة عالية قريباً من جسم البطينات الجانبية عميقاً في المادة البيضاء الدماغية. B: مقطع سهمي في زمن البروتون يظهر آفات بيضوية تمتد من البطين الجانبي إلى عمق المادة البيضاء الدماغية. C: مقطع بالزمن الثاني T2 عبر جذع الدماغ والمخيخ في مستوى السويقات المخيخية المتوسطة يظهر آفات عالية الإشارة متعددة في الجسر والسويقات المخيخية والمخيخ. D: مقطع سهمي بالزمن T1 عبر الحبل الشوكي الرقبى بعد حقن الغادولينيوم. لاحظ آفات متطاوله داخل النخاع الرقبى مع تعزيز الغادولينيوم والتي تتظاهر بالإشارة العالية حول محيط الآفة.

الأساسي للنخاعين ويكون فحص الكمونات المحرصة الحسية وقياس سرعة التثفل عبر الأعصاب البصري والسمعي والأعصاب الحسية الجسمية عادة متأخرة وقد يؤكد وجود مرض عديد البؤر في CMS.

## العلاج

إن التحدي الأكبر في علاج MS هو إيقاف العجز المتروقي الذي يحدث في الهجمات الحادة المتكررة من MS نمط نكس شفاء أو في حالة MS المتروقي المزمن الأقل شيوعاً وإن علاج النوبات الحادة بالستيروئيدات القشرية ذو فائدة قصيرة الأمد وليس لها تأثير كبير على العجز طويل الأمد. وعلى أي حال تم التعرف حالياً على ثلاثة عوامل لها فائدة في تعديل سير MS (الجدول 128-4). نمطان من الانترفيرون المؤشب وهما IFN-β - 1a و IFN-β - 1b (Avonex و Rebif) وإن العلاج بـ IFN-β - 1b قد سمح باستخدامهما في نمط نكس شفاء وإن العلاج بـ IFN-β - 1a انقص من تكرار وشدة MS وأبطأ ترقى العجز وأنقص عدد وحجم الآفات الجديدة المشاهدة على MRI وأنقص تراكم الآفات المرئية في T2. واعتماداً على المعايير السريرية المضبوطة تعطى الكميات الشخصية بجرعات مختلفة (أعلى في Betaseron و rebif مقارنة مع Avonex) التواتر (أسبوعياً في Avonex وثلاث مرات أسبوعياً في Rebif وكل يومين في Betaseron). طرق الإعطاء (عضلياً في Avonex وتحت الجلد في Betaseron و Rebif) وتتضمن التأثيرات الجانبية أعراضاً شبيهة بالانفلونزا عابرة بعد كل حقن وتفاعلات التهابية في مكان حقن Betaseron. يستخدم Glatirameracetate لمرضى نمط نكس- شفاء وهو عديد بيتيد شبيه بالنخاعين قد يثبط التفاعلات المناعية الخلوية للنخاعين. يعطى يومياً حقناً تحت الجلد ينقص النكس ومن تأثيراته الجانبية تورم واحمرار أماكن الحقن

الجدول 128-5. التشخيص التفريقي للتهاب المتعدد.

|   |
|---|
| حالة شفاء. نكس                              |
| أمراض وعائية، السكتة، التهاب الأوعية.       |
| تأخر بهجت                                   |
| ذئبة حمامية جهازية.                         |
| الغرناوية.                                  |
| المتروقي المزمن                             |
| الوعائية: السكتات المتعددة                  |
| تكتسية: رشح مخيخي شوكي. آفات الخناق الشوكي  |
| خمجية HIV HTLV1                             |
| الورمية المصغرة.                            |
| انتقالات: حثل الكريات البيض الحجاجية كثرية  |
| HIV فيروس عوز المناعة البشرية المكتسب       |
| HTLV1 الفيروس شوحه الدمغابات   الشوكي نمط 1 |

وإن تأثير العلاج المناعي على العجز طويل الأمد ما زال قيد الدراسة. تعالج الهجمات الحادة بميثيل بريدنيزولون وريدياً والذي يخفف الهجمات الحادة جرعته 500-1000 مع/يوم لمدة 3 أيام يتبعها بريدنيزون 60 مع بجرعة صباحية وحيدة لمدة 3 أيام يوقف تدريجياً خلال 12 يوم. ويتضمن التشخيص التفريقي (جدول 128-5) عدداً كبيراً من الأمراض وهي تختلف في MS نمط شفاء - نكس عن الشكل الأقل شيوعاً المتروقي. ويجب وضع التشخيص التفريقي الأولي ومن ثم مع كل عرض تال يظهر حديثاً. وفي النوبة البدئية يشخص MS عادة باستبعاد الأسباب الأخرى.

## التهاب النخاع والعصب البصري مرض Device

وهو متلازمة تتميز باعتلال نخاعي معترض جزئي أو كلي والتهاب عصب بصري قد يحدث فقد البصر وشلل نصفي سفلي. وإن مركبتي المرض الأساسيتين قد تكونا متباعدتين بشكل كبير زمنياً. قد تحدث المتلازمة كنتيجة لالتهاب الدماغ المنتشر الحاد أو الذئبة الحمامية الجهازية أو الساركويد وكذلك خلال سير MS أو يكون وحيداً بدون سبب واضح وفي الحالة الأخيرة يعتبر نمطاً من MS.

## التهاب العصب البصري

يشير إلى فقدان البصر الكلي أو الجزئي في عين واحدة أو الاثنتين ويكون عادة حاداً وبسبب الالتهاب. معظم المرضى يعانون من ألم حول أو خلف العين المصابة يتبعه خلال 1-2 يوم فقدان البصر الذي يترقى على مدى أسبوع ويسمى التهاب العصب خلف المقلة عندما تكون الإصابة في الثلثين الخلفيين للعصب. ويسمى التهاب الحليمة عندما تكون الإصابة في الجزء الأمامي من العصب. والمنظر في تنظير قعر العين في حال التهاب الحليمة مشابه لما يرى في وذمة الحليمة الحادة.

الجدول 128-4. علاج التهاب العصب

|   |
|---|
| العلاج النوعي                               |
| الهجمات الحادة: ميثيل بريدنيزولون وريدي     |
| 500-1000 مع/يوم لمدة 3 أيام                 |
| مع حمات نكس. شفاء                           |
| الانترفيرون B-1a                            |
| انتر فيرون B-1b                             |
| Glatirameracetate                           |
| العلاج العرضي                               |
| عوامل مضادة للتشنج باكوفين - بروميديارينات  |
| مصادات ارتفاع الحرارة في الانتانات المتكررة |
| التمب: أماتادين، Pemoline                   |
| الألم (غير شائع) كاربامازيبين               |

تنفسية علوية سابقة أو أمراض تشبه الانفلونزا. وقد يلي التهاب النخاع المعترض العديد من الانتانات مثل المفطورات أو الحصبة. وإن كلاً من التهاب النخاع المعترض واعتلال النخاع المترقي ببطء، هما تظاهرات شائعة في MS إما كتظاهرة سريرية أولية أو ذات تطور متأخر. وعلى أي حال فمن النادر أن تحدث متلازمة انقطاع النخاع التام. وإن علاج التهاب النخاع المعترض مجهول السبب هو متيل بريدنوزولون وريدياً وفي الحالات الشديدة من المهم قنطرة المائدة والدعم التنفسي والوقاية المناسبة من اعتلال الأعصاب الانضغاطي ويختلف الإنذار كثيراً فالشفاء يتراوح من الكامل إلى عدم الشفاء حسب درجة النخر الحاد.

## التهاب الدماغ والنخاع المنتشر الحاد ADEM

وهو اضطراب التهابي مزيل للنخاعين وحيد الطور قد يظهر عقب الانتانات الفيروسية أو التمنيع ويؤدي إلى أعراض شوكية ودماعية عديدة البؤر ولكنها قد تكون محصورة في منطقة محددة وخاصة العصب البصري (اعتلال العصب البصري الحاد) أو الحبل الشوكي (اعتلال النخاع المعترض الحاد) ويحدث عادة بعد 6-10 أيام من ظهور الأعراض الجهازية وذلك عندما يتعلق بانتان فيروسي سابق. أما عندما يتلو التمنيع فإنه يحدث عادة بعد 10 أيام إلى 3 أسابيع بعد الحقن وقد يحدث في غياب أي تعرض ملحوظ.

ويعتقد أن الآلية المرضية هي استجابة الأضداد حيث أن المستضدات هي البروتينات المحقونة أو الفيروسات الخاملة. سريريا يؤدي ADEM إلى صداع وحمى وعلامات عصبية عديدة البؤر في الشكل النموذجي.

وقد يتطور في الاصابات الشديدة هذيان أو خبل أو سبات وتشيع نسبياً النوبات الصرعية. ويكون CSF عادة غير طبيعي حيث يلاحظ كثرة البيض (20-200 لمفاوية/ملم<sup>3</sup>) وارتفاع الغاماغلوبين مع ارتفاع خفيف في البروتين ويكون تركيز السكر عادة طبيعياً. وييدي EEG شذوذات منتشرة على شكل تباطؤ منتشر ولكن لا يظهر الببطء الموضوعي المميز والفعالية الموجبة الحادة لالتهاب الدماغ بالحلأ البسيط. ويؤدي ADEM إلى تظاهرات سريرية وتغيرات في CSF مشابهة لما يشاهد في التهاب الدماغ الفيروسي الحاد ولا يمكن تمييزها اعتماداً على السريريات وعلى الرغم من الآلية المناعية المفترضة لم تعد الستيرويدات ولا كابنات المناعة الأخرى في العلاج. وقد أظهرت بعض التقارير أن إعطاء الغلوكوليدات المناعية وريدياً قد يفيد. ومن أهم الاضطرابات المشابهة التي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار هي التهاب الدماغ بالحلأ البسيط (الفصل 96).

وإن التهاب المادة الدماغية البيضاء النزلي الحاد هو حالة قاتلة وهي شكل نادر من ADEM. ويحدث المرض عادة بعد إلتان تنفسي علوي ويتميز بصداع مفاجئ ونوبات صرعية وتطور سريع نحو السبات. ويموت المرضى عادة خلال عدة أيام. يظهر CSF عادة كريات بيض عديدة النوى أكثر من اللعاقويات ويظهر تشريح الجثة انتفاخ

الناجمة عن ارتفاع الضغط داخل القحف ولكنه يختلف عن وذمة الحليمة بالتدني الواضح في القدرة البصرية. وتشفى الوظيفة البصرية في كل الحالات لدرجة معينة عادة خلال أسابيع. والعمى كنتيجة لزوال نخاعين العصب البصري نادر. تجم هذه المتلازمة عن العديد من الأمراض والتي يعد MS أشيعها على الإطلاق والأسباب الأخرى تتضمن العطش الناجم عن التبع واعتلال العصب البصري الوراثي Leber والتهاب الأوعية وانضغاط العصب البصري من أي سبب والإفرتنجي العصبي واعتلال العصب البصري الإقفاري وفقر الدم الخبيث والفرناوية. ويتطور لدى العديد من مرضى التهاب العصب البصري المعزول المجهول السبب تصلب عديد. وإن الحالات المذكورة في عدد من الدراسات تتراوح بين 13 و 85% وذلك حسب متابعة المريض.

ويحدث شفاء أسرع لنقص البصر ولكن ليس بالضرورة كلي وذلك عند العلاج بالمتبل بريدنوزولون وريدياً لمدة 3 أيام ثم بريد نوزون ويوقف تدريجياً خلال 8 أيام من بدء العلاج قد أنقص حوالي 50% من احتمال التحول من التهاب عصب بصري مجهول السبب إلى MS خلال سنتين من المتابعة.

## التهاب النخاع المعترض الحاد

يشير إلى الخزل أو الشلل الشقي السفلي ذو التطور السريع كنتيجة لاعتلال وظيفة النخاع الشوكي. إذا أصيب الحبل الرقي قد يحدث شلل رباعي وقصور تنفسي. وإن الألم الظهري أو الجذري ذو البداية المفاجئة والسريعة قد يتبعه خدر صاعد وضعف يبدأ من القدمين. ويشيع حدوث الاحتباس أو السلس البولي والبرازي. والتطور يتراوح بين دقائق بشكل يشبه الاحتشار إلى تطور ثابت أو تدريجي على مدى عدة أيام. والتطور على مدى أيام قد يحدث في كل من انضغاط الحبل الشوكي الناجم عن الأورام والتهاب النخاع المعترض. ومن الصعب التفريق بين التهاب النخاع المعترض مجهول السبب واعتلال النخاع الانضغاطي. وإن التهاب النخاع المعترض الحاد يتطلب تقييماً تشخيصياً سريعاً.

وهناك عدد من الاضطرابات قد تسبب اعتلال النخاع المعترض الحاد. من المهم استبعاد الآفات الانضغاطية مثل الخراجات الشوكية أو فوق الجافية والأورام وانفتاق النواة اللبية أو الأذيات مثل الانسداد الوعائي الناجم عن التهاب الأوعية وتسليخ الأبهر وجراحة الأبهر أو التشوهات الشريانية الوريدية أو الانتان بالحلأ النطاقي والأمراض المناعية الذاتية بما فيها MS. ويجب أن يتضمن التقييم التقنيات التصويرية مثل MRI مع التركيز على مستوى الإصابة لاستبعاد انضغاط النخاع. وقد يتظاهر انضغاط النخاع من ورم انتقالي بشكل حاد مع أن الورم موجود منذ أسابيع أو أكثر. قد يؤدي انفتاق القرص بين الفقرات المركزي إلى انضغاط حاد للحبل الشوكي بدون حدوث ألم موضعي. وأمام اعتلال النخاع سريع الترقى عند شخص سليم مسبقاً يجب الشك بالخراجات فوق الجافية أو تحت الجافية أو ضمن البارانشيم أو النزف ويحدث الأخير في التشوهات الشريانية الوريدية أو كاختلاط لمضادات التخثر أو الحثل الدموي. وحالي ثلث مرضى التهاب النخاع المعترض مجهول السبب يذكرون قصة للإصابة بأمراض

# الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات النورون المحرك والصفائر وأمراض الأعصاب المحيطية

للأعصاب المحيطية. وإن أمراض هذه الضفائر (اعتلال الضفائر) تميل لأن تكون بؤرية في أعراضها وإعلاماتها بينما العديد من أمراض الأعصاب المحيطية والعضلات تكون معممة وتنتشر في العديد من العضلات والأعصاب.

ومن الأمراض الهامة للوحدة المحركة الضعف العضلي والضمور والتعب والمعض العضلي والألم والصلابة. وتتضمن أعراض أمراض الأعصاب المحيطية نقص الحس (نقص الحس أو ألم خفيف) إحساس شاذ (خدر) حس ألم (خلل الحس) وتتضمن أعراض وعلامات أمراض الجهاز العصبي الذاتي دوار الوضعة واضطراب الوظائف القلبية والحشوية والعينية وتغير في التمرق وإن أعراض الأمراض العصبية العضلية وخاصة الضعف العضلي والاضطراب الحسي ليس من الضروري أن تميز آفات الجملة العصبية المحيطية عن المركزية. معظم الأمراض العصبية العضلية متناظرة نسبياً عكس العديد من أمراض CNS البؤرية غير المتناظرة.

## الفحوص التشخيصية

### فحص الدم

إن الكرياتينين كيناز CK يتواجد في الهيولى العضلية بتركيز عالية وقد يتسرب إلى الدم ليعمل كدليل حساس على الأذية العضلية. وفي مرضى التخرب العضلي الفعال يرتفع CK المصلي بشكل متغاير وكذلك مستويات LDH (نازعة هيدروجين اللاكتات) وAST (اسبارتات أمينوترانسفيراز) وALT (آلانين أمينوترانسفيراز). ولأن العديد من هذه الأنزيمات تستخدم لتقصي الشذوذات في الأعضاء الأخرى غير العضلات فمن الشائع أن توصف الأمراض العضلية أولاً بارتفاع غير متوقع لأحد هذه الأنزيمات وإن الدليل على المنشأ العضلي للزيادة في الأنزيمات هي أن درجة الشذوذ تتناسب بالترتيب  $CK < LDH < AST < ALT$ . ويعتبر CK المصلي الأكثر حساسية وقد يكون مرتفعاً جداً (أكثر من 10 أضعاف الطبيعي) في الأمراض التي تترافق بنخر ليفي عضلي مثل الحثل العضلي والتهاب العضلات العديد. وتكون عادة مرتفعة بشكل خفيف في مرضى الضمور العضلي

إن الأمراض العصبية العضلية هي اضطراب في الوحدة الحركية والأعصاب المحيطية الحسية والذاتية وتتألف كل وحدة حركية من (1) جسم العصبون المحرك الذي يتوضع إما في القرن الأمامي للنخاع الشوكي (للعضلات المعصبة من النخاع) أو نويات الأعصاب القحفية (للعضلات العينية والوجهية والجهاز العضلي البصلي) (2) محور العصبون المحرك في الأعصاب المحيطية والقحفية (3) الوصل العصبي العضلي (4) الألياف العضلية المعصبة بالعصبون المحرك. وتتضمن الأعصاب الحسية المحيطية (1) جسم العصبون الحسي في العقدة الجذرية الخلفية (2) المحور المركزي الذي يعبر النخاع الشوكي في الجذر الخلفي (3) المحور القاصي في العصب المحيطي (4) العصب الحسي الذي ينتهي في الجلد أو العضلة أو محفظة المفصل أو البنى الأخرى. وتقسم الأعصاب الذاتية إلى جهاز ودي ونظير ودي. تنشأ الألياف قبل العقدية للجهاز الودي من أجسام الخلايا في العمود المتوسط الجانبي للنخاع وتدخل إلى العقد الودية حيث تنشأ الألياف ما بعد العقد لتعصب الأوعية الدموية أو الأحشاء. أما العصبونات نظيرة الودية قبل العقد فتتوضع في جذع الدماغ والجزء العجزي من النخاع الشوكي. وتنتهي محاورها في الأحشاء أو الأعضاء الحسية الخاصة أو الجلد حيث توجد العصبونات ما بعد العقد وأعصابها الانتهائية. وتقسم الأمراض العصبية العضلية إلى أربع مجموعات اعتماداً على الجزء المصاب (الجدول 129-1) ويناقش هذا البحث أمراض العصبون المحرك والأعصاب المحيطية وتناقش الاعتلالات العضلية في الفصل 130 وأمراض الوصل العصبي العضلي في الفصل 131.

إن أعراض وعلامات الاضطرابات العصبية العضلية غير مميزة مع الوقت ولكن هناك مجموعة من القواعد العامة المفيدة. (جدول 129-2)

الألياف المحيطية الناشئة عن الحبل الشوكي قد تتأذى بالانضغاط عن طريق القرص بين الفقري أو الانضغاط العظمي ضمن الثقبة الشوكية مؤدية إلى أمراض الجذر العصبي (الاعتلال الجذري الفصل 118) وتتوضع الجذور الموجودة ضمن المناطق الرقبية والقطنية والعجزية في الضفائر الرقبية والقطنية والعجزية قبل أن تعطي منشأ

الجدول 129-1. تصنيف الأمراض العصبية العضلية

| منطقة الإصابة       | مثال وصفي  |
|---------------------|--|
| خلية القرن الأمامي  |  |
| سدون إصابة نورون    | الضمور العضلي الشوكي   |
| محرك علوي           |  |
| مع إصابة نورون      | التصلب الجانبي الضموري                                       |
| محرك علوي           |  |
| عصب محيطي           |  |
| وحيد المؤدة         | متلازمة نفق الرسغ  |
| عديد المؤدة         | التهاب العصب التوحيدي المتعدد (التهاب الشريان العنيد العقدي) |
| منتشر               | اعتلال الأعصاب السكري  |
| الوصل العصبي العضلي | الوهن العضلي الوخيم  |
| العصنة              | حثل دوشين  |

التعصيب فإن بقية الوحدة الحركية تزداد في الشدة وتصبح الأطول في المدة وتكون عديدة الطور (الشكل 129-1) وبشكل معاكس في التهاب العضلات العديد والحثل العضلي والاعتلالات العضلية الأخرى التي تخرب الألياف المبعثرة في الوحدة الحركية (شكل 129-1) تكون كمونات العمل في الوحدة المحركة صغيرة الشدة وقصيرة المدة وعديدة الطور. وإن نقصان نمط التجديد (الإشارة) من الجهد الإرادي الأعظمي يحدث في فقدان التعصيب خلافاً لذلك في مرضى الآفات العضلية البدئية فإن الفعالية الإرادية تحت الأعظمية تولد نمط إثارة كامل بغض النظر عن الضعف العضلي الواضح ويدرس النقل العصبي بتبنيه العصب المحيطي (مثلاً الزندي) بالكترود سطحي موضوع فوق العصب ويسجل كمون العمل الناتج بالكترودات موضوعة فوق العصب وبشكل أبعد في حال الألياف الحسية العصبية الكبيرة.

وتوضع فوق العضلة بشكل بعيد في حال الألياف العصبية الحركية في العصب الحسي الحركي المختلط. في الأعصاب الحسية تقاس كمونات عمل العصب الحسي (SNAP) وفي الأعصاب الحركية تقاس كمونات العمل العضلية الحركية (CMPA)

### الفحوص التحريضية المتكررة

قد يكون حجم CMPA البدئي المحرض بالتبنيه الكهربائي طبيعياً في أمراض الوصل العصبي العضلي ولكن بعد عدة تبنيات بتواتر 2-3 هرتز فإن شدة CMPA تنخفض ثم ترتفع ثانية بعد التبنيه الرابع أو الخامس. وهذا النمط من الهبوط الذي يتلو ارتفاع مميز للوهن العضلي الوخيم.

### أمراض النورون الحرك (خلايا القرن الأمامي)

تتوضع العصبونات المحركة السفلية في جذع الدماغ والمنطقة البطينية من النخاع الشوكي وعندما تصاب تؤدي إلى انخفاض في القوة والمقوية والمنعكسات مع تقلصات حزمية وضمور عضلي.

الشوكي والتصلب الجانبي الضموري ALS واضطرابات العصبون المحرك الأخرى لكنه عادة طبيعي في مرض الاعتلالات العصبية المحيطية وأمراض الوصل العصبي العضلي.

### تخطيط العضلات الكهربائي

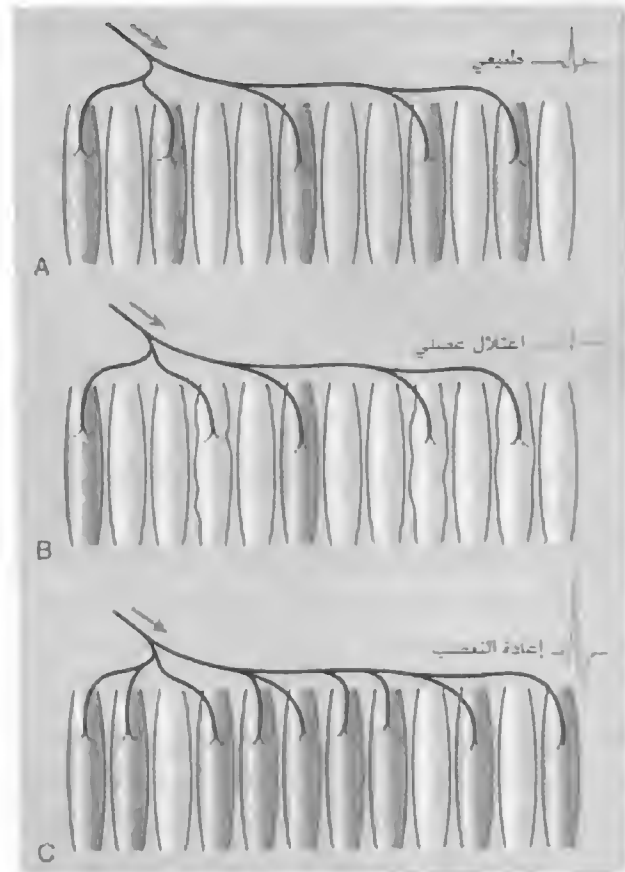
إن قياس الفعالية الكهربائية الناجمة عن الألياف العضلية يجري بإدخال الكترود إبري عبر الجلد إلى العضلة. وتكون العضلات الطبيعية صامتة كهربائياً أثناء الراحة وتحدث الفعالية العفوية خلال الاسترخاء التام في الاضطرابات المقوية العضلية وفي الاعتلالات العضلية الالتهابية وفقد التعصيب العضلي. وتدعى الفعالية في ليف عضلي وحيد الرجفان والفعالية التي تشمل جزءاً أو كل الوحدة العضلية تدعى التقلصات الحزمية وفي التشنج العضلي التوتري يكون غمد الليف العضلي متهيجاً ويحدث زوال الاستقطاب وتقلصات عضلية متكررة بغض النظر عن الاسترخاء الإرادي وتحدث الشذوذات في كمونات الوحدة الحركية خلال سير زوال التعصيب. وخلال تطور عسود

الجدول 129-2. المظاهر السريرية للأمراض العصبية العضلية.

| المظاهر السريرية      | خلية القرن الأمامي                                 | العصب المحيطي                      | الوصل العصبي العضلي   | العضلة  |
|-----------------------|--|------------------------------------|---|---|
| - انتشار الضعف العضلي | توزع غير متناظر في الطرف أو بصلي                   | متناظر قاصر                        | عضلات خارج عينية، بصلي القسم الداني من الطرف (بصلي عند البعض، في القاصي نادراً) | بشكل متناظر في القسم الداني من الطرف (بصلي عند البعض، في القاصي نادراً) |
| - الضمور              | بشكل باكر ومميز                                    | متوسط                              | لا يوجد (أو متأخر جداً)   | خفيف باكر، واضح لاحقاً لا يوجد غالباً غير مؤلم                          |
| - الإصابة الحسية      | لا يوجد  | حذر أو فرد حسي                     | لا يوجد   | لا يوجد   |
| - العلامات المميزة    | التقلصات الحزمية، انقباض                           | شذوذ حسي وحركي مختلط               | تموج نهاري  | غالباً غير مؤلم   |
| - المنعكسات           | متنوع (ترتكز على درجة إصابة النورون المحرك العلوي) | متناقص غير متناسية مع الضعف العضلي | طبيعية في الوهن العضلي الوخيم متناقصة في امتلازمات الوهنية                      | متناقصة حسب نسبة الضعف  |



|   |
|---|
| الجدول 129-3، أمراض خلايا القرن الأمامي                       |
| الوراثية  |
| الوراثة السائدة الجسمية                                       |
| التصلب الجانبي الضموري العائلي (FALS)                         |
| التصلب الجانبي الضموري مع حرف جبهي صندغي (حالات متعددة فردية) |
| الوراثة المتنحية الجسمية                                      |
| ضمور عضلي شوكي  |
| نمط I: حاد، طفلي (داء Werdnig-Hoffmann)                       |
| نمط II: طفولة متأخرة  |
| نمط III: نمط شبابي أو عند البلوغ (داء Kugelberg-Welander)     |
| مرتبط بالصبغي X   |
| الضمور العضلي الشوكي البصلي (متلازمة كندي)                    |
| المكتسبة  |
| حادة: التهاب سنجابية النخاع الأمامي                           |
| مزمنة:  |
| التصلب الجانبي الضموري الفردي                                 |
| متلازمة ما بعد التهاب سنجابية النخاع                          |
| المتلازمات الشبيهة بالتصلب الجانبي الضموري                    |
| داء العصبون المحرك الأمامي مع                                 |
| Hexosaminidase A  |
| التصلب الجانبي اليديش نادر                                    |



وإن الضمور العضلي البصلي الشوكي هو اضطراب تكرر ثلاثي النكليوتيد (انظر الفصل 1) مع امتداد تشفير CAG لمسار عديد الفلوتامين في المنطقة المشفرة الأولى للمورثة المستقبلة للأندروجين على الصبغي Xq11-12. ومن غير المعروف لماذا يؤدي تخرب مورثة مستقبل الأندروجين إلى اضطراب وظيفة العصبونات المحركة البصلية والشوكية. إن BSMA هو اضطراب مرتبط بالصبغي X مقهور والعمر الوسطي للبدء هو 30 سنة والمدى يتراوح بين 15-60 سنة. ويحدث التثدي في 50% من المرضى المصابين ويتظاهر المرض بضعف وجهي ولساني وضعف العضلات الدانية، وإن عسرة البلع والرتة شائعة الحدوث وتكون التقلصات الحزمية منتشرة.

يشكل ALS الفردي حوالي 80% من كل حالات أمراض النورون المحرك المكتسبة والباقي 20% لديهم إما علامات عصبون محرك سفلي فقط أو الشكل العائلي من ALS (FALS). 80% من المرضى الذين لديهم ALS فردي يعانون من التشنج وفرط المنعكسات (علامات عصبون محرك علوي) في سياق الضمور العضلي المتري والضعف العضلي (علامات عصبون محرك سفلي) إن FALS ذو الوراثة السائدة الجسمية هو مرض يبدأ في البلوغ ولا يميز عن ALS الفردي سريريا ولا تشريحيًا مرضيًا. وينجم FALS عن الطفرات في super oxide dismutase gene (SOD1) في عدد قليل من الحالات. والأسباب المورثية الأخرى معروفة أيضاً (الجدول 129-3). والعلامة الشائعة لـ ALS هي الضعف العضلي المتري غير المؤلم. ويكون البدء عادة بؤرياً ثم ينتشر إلى المجموعات العضلية الأخرى وبترافق الضعف مع الضمور العضلي ويعتبر ALS مرضاً مترياً شديداً والذي ينتهي بشلل العضلات التنفسية. وإن دواء riluzole يؤخر تطوره بشكل خفيف.

الشكل 129-1: كمونات الوحدة المحركة. الألياف العضلية المظلمة هي الأجزاء الفعالة من وحدة حركية واحدة. المحور العصبي الذي يدخل من الأعلى واليسار يتفرع ليمصب الألياف العضلية الخاصة. وإن كمون الوحدة المحركة الناجم عن كل وحدة حركية يشاهد في الأعلى واليمين وتقاس مدتها بين خطين عموديين صغيرين والألياف ذات الظهور الطبيعي ولكن غير المظلمة تنتمي إلى وحدات حركية أخرى. A: الوضع الطبيعي مع خمسة ألياف عضلية في الوحدة الفعالة. B: وحدة اعتلال عصلي حيث بقي ليفين فقط مفعلين والثلاثة الباقية (متقلصة ولكن غير مظلمة) قد دمرت بهذا المرض العصلي. C: أربعة ألياف تنتمي لوحدة حركية أخرى قد كانت زائلة التمعيب والآن أعيد تمصيبها عن طريق المحور العصبي الانتباهي المتمد من الوحدة الحركية السليمة. وإن كلاً من الوحدة الحركية وكمون العمل أكبر من الحالة الطبيعية. ولاحظ أنه فقط تحت هذه الظروف غير الطبيعية تتوضع الألياف في الوحدة نفسها بجانب بعضها البعض.

التصلب الجانبي الضموري (ALS) هو أشيع أمراض العصبون المحرك المكتسبة ويتضمن اعتلال وظيفة كل من العصبون المحرك العلوي والسفلي إذا كان فقط العصبون المحرك العلوي هو المصاب تستخدم عبارة الضمور العضلي الشوكي (SMA) اضطرابات عصبون محرك مترقية مورثة تبدأ في الحياة الرحمية أو الطفولة أو البلوغ ولها ثلاثة أنماط 1-2-3 تمثل المجموعة الأولى من الاضطرابات العصبية حيث أن الاضطرابات التطورية للموت المبرمج العصبي هو السبب المؤدي غالباً للمرض. ويوجد مورثان مسؤولتان عن SMA وهما البروتين المثبط للموت العصبي المبرمج NAIIP ومورثة نجاة العصبون المحرك (SMN) (SMN).



**اعتلال الضفائر العصبية****اعتلال الضفيرة العضدية**

تتألف الضفيرة العضدية من اتحاد الجذور العصبية من C5 إلى C8 والتي تتحد لتشكل الجذع العلوي والمتوسط والسفلي فوق مستوى الترقوة ثم تتوزع إلى الحبل الوحشي والخلفي والأنسي تحت تلك المنطقة. وتتضمن الأعراض الضعف العضلي والألم وفقدان الحس في الكتف أو الذراع ويحدث اعتلال الضفيرة العضدية في رضوض العنق الشديدة وعند غزو الأورام الخبيثة وكتيجة للعلاج الشعاعي وبشكل أكثر شيوعاً في الاضطرابات المناعية الذاتية أو في الأمراض الالتهابية التالية للانتانات والضمور العضدي (التهاب العصب العضدي).

**التهاب العصب العضدي****المناعي الذاتي الحاد**

يتميز بالبداية المفاجئة لألم شديد عادة على جانب الكتف ولكن مع الوقت يمتد إلى كل الذراع ويصاب الذكور الشباب بشكل أساسي ويزول الألم الحاد عادة بعد عدة أيام إلى أسبوع وعندها يصبح ضعف العضلات الدائية للذراع واضحاً ومن أكثر العضلات إصابة بالشلل هي العضلة المنشارية الأمامية وفوق الشوكية لكن قد تصاب عضلات الزنار الكتفي الأخرى، في حالات نادرة فإن معظم الذراع وحتى الجانب الموافق من الحجاب الحاجز يصاب بالشلل ويكون فقدان الحس عادة خفيفاً. وقد يستمر الضعف أسابيع لأشهر ويترافق مع ضمور شديد في الزنار الكتفي ويحدث الشفاء الكامل عند معظم المرضى خلال عدة أشهر إلى سنتين ويحدث هذا الاضطراب عادة عقب انتان تنفسي علوي أو التمنيع ولكن عادة لا يوجد سابقة مرضية ويكون أحياناً ثنائي الجانب وقد يشفى أحياناً. وفي حالات نادرة قد يحدث ضمن حالات عائلية.

**اعتلال الضفيرة القطنية العجزية**

تشكل هذه الضفيرة من اتحاد الجذور الشوكية من C12 حتى C3 والتوزع الأساسي يذهب إلى الأعصاب الفخذية والورك والساددي. وتتضمن التظاهرات السريرية الألم والضعف في عضلات الفخذ الأمامية أو الخلفية والإليّة. ومن أشيع الأسباب الداء السكري والخبائث والمعالجة الشعاعية والنزف وهناك شكل مناعي ذاتي ولكنه أقل شيوعاً من التهاب العصب العضدي.

**أمراض الأعصاب المحيطية**

وهي من أكثر الحالات العصبية شيوعاً وتتراوح في شدتها بين الشذوذات الحسية الخفيفة المشاهدة في 70% من المرضى المصابين بالداء السكري منذ زمن طويل إلى اضطرابات شللية شديدة مهددة للحياة مثل متلازمة غيلان بارييه (GBS) وإن الاعتلال العصبي قد يصيب عصب وحيد (اعتلال عصب وحيد) مثل العصب المتوسط في متلازمة نفق الرسغ أو قد يصيب عدة أعصاب كما في الاعتلالات

العصبية الاستقلابية مثل اعتلال الأعصاب السكري أو اليوريميائي.

وإن الوظيفة الطبيعية للألياف العصبية المغمدة بالنخاعين تعتمد على تكاملية كل من المحور العصبي وغمد النخاعين. والنمط الأبسط من الأذية العصبية هو انقطاع المحور العصبي حيث يتكسر المحور العصبي البعيد عن مكان القطع بينما بنجو القسم الداني ويكون له القدرة على إعادة التشكل. وحالما يتكسر المحور العصبي يتخرب نخاعين القطعة البعيدة ويزال بآليات خلوية متنوعة. وإن التكسر المحوري الناجم عن الأذية العصبية البؤرية يحدث على سبيل المثال في الانضغاط الشديد في أذية نقص التروية العصبية البؤرية. وفي حالة اعتلال الأعصاب العديد المتناظر فإن الآلية المرضية المسببة عادة هي تكسر محوري بطيء التطور يصيب نهايات الألياف العصبية الطويلة أولاً وبشكل مفضل. ومع الوقت تصيب الحديثة التكتسية المناطق الأقرب من الليف العصبي وتصاب الألياف الأقصر. وهذا النمط من التكسر المحوري القاصي (dying back) للألياف العصبية ينجم عن أسباب مختلفة استقلابية وسمية وأسباب وراثية. وتتضمن الصورة السريرية الناتجة فقدان باكراً لمعكس التمعطط العضلي في الكاحل والضعف الذي يصيب بشكل أساسي العضلات العميقة في القدم وبأسطوانات أصابع القدم والعطف الظهري للكاحل.

وتترافق العلامات الحركية مع نقص قاص مسيطر في الألياف الكبيرة الحسية المختلفة مثل حس الاهتزاز في الأصابع. وخلال تطور المرض تصاب اليدين بشكل مماثل حس الاهتزاز في الأصابع وقد تمتد هذه العملية بشكل دان أكثر في الساقين والذراعين. وإن النموذج الناجم عن فقدان الحس يسمى عادة نمط الجورب والقفاز ويتطلب الشفاء من التكسر المحوري عودة تشكل العصب الذي يحتاج عادة 2-3 سنوات.

إن زوال النخاعين في العصب المحيطي حتى لو كان في مكان واحد قد يحصر النقل العصبي مؤدياً إلى خلل وظيفي مشابه لما يشاهد بعد التكسر المحوري. وخلافاً للإصلاح يعود التعصيب فإن الإصلاح يعود تشكل النخاعين قد يكون سريعاً. وتحدث الهجمات المناعية الذاتية على الغمد النخاعيني في حال الاعتلال العصبي المزيل للنخاعين الالتهابي وبعض الاعتلالات العصبية المترافقة مع شذوذ بروتينات الدم Paraproteinemia. وإن الاضطرابات الوراثية للنخاعين هي العنوان الآخر لاعتلال الأعصاب المزيل للنخاعين. وتتضمن الأسباب غير الشائعة بعض الأديات السمية والميكانيكية والفيزيائية للعصب. وبالرغم من أن هذه الأمثلة يحدث فيها خليط من التكسر المحوري وزوال النخاعين وهذه الأمراض المختلفة تمكس العلاقة المتبادلة بين المحور العصبي وخلايا شوان المشكلة للنخاعين. وبشكل عام فإن التكسر المحوري ينقص من شدة CMPA بفرض النظر عن درجة نقصان سرعة النقل في العصب المحيطي بينما يؤدي زوال النخاعين إلى نقصان واضح في سرعة النقل.

يقدم (الجدول 129-4) تصنيفاً للاعتلالات العصبية المحيطية مع العديد من أسبابها، وتعتمد أعراض الاعتلالات العصبية المحيطية على

الجدول 129-4 تصنيف واسباب الاعتلال العصبي المحيطي

| نمط الاعتلال العصبي           | أسبابه                         |
|-------------------------------|--------------------------------|
| اعتلالات الحبل الواحد         | متلازمة نفق الرسغ الناصب.      |
| تضارطي                        | التهاب العائلي للشلل المتناقص. |
| وراثي                         | وحشي شلل بال الحبل المخطط.     |
| التهاب انتا                   | التهاب وعية                    |
| اعتلال الأعصاب الوحيد المتعدد |                                |
| اعتلال أعصاب متعدد            |                                |
| وراثي                         | داء Charcot-Marie-Tooth        |
| استقلابي                      | سكري بوزيميا                   |
| التهابي                       | الحزام الفقري                  |
| قال ثنائي (ساحي ذاتي)         | متلازمة غيار بارو              |
| سمي                           | لسمم بالرصاص                   |
| عائلي                         | ميتوكوندري - بيرينغيس          |
|                               | لسمم سادة التولوين             |

الجدول 129-5 الموالع الشائعة لاضطرابات الأعصاب

|   |
|---|
| العصب الخامس                              |
| العرق الرسغي: المعصم                      |
| العصبة الكاحلية: المرفق.                  |
| العصب الزندي                              |
| المرفق                                    |
| المعصم                                    |
| العصب الكعبي: التلمة العصبية              |
| العصب الشظوي خلف الركبة                   |
| لعصم الجليدي الخشبي: الرباط الأمامي       |
| الحبل الفقري والفتحة الأمامية بين العنقية |

بالعصب المتوسط مترافقة مع ضمور في الجزء الوحشي من إلية اليد. وإن قرع العصب المتوسط في المعصم غالباً يحرض الخدر في توزع العصب (علامة Tinel) وإن عطف المعصم لمدة 30-60 ثانية قد يحرض الألم أو الخدر (علامة Phalen) وتتضمن العوامل المحرصة الفعاليات التي تتطلب حركات المعصم المتكررة مثل العمل الميكانيكي والزراعة وطلاء المنازل وتغليف اللحوم والطباعة. ومن الأسباب المؤهبة الحمل والوذمة المخاطية وضخامة النهايات والتهاب المفاصل الروماتوي والنشواني البدني.

ويعتمد التشخيص على الأعراض السريرية والعلامات وعلى إظهار حصار التوصيل في الرسغ بدراسة سرعة التوصيل في العصب المتوسط والتخطيط العضلي الكهربائي. إذا فشلت الراحة وفشل التثبيت بالجبس فإن العلاج الجراحي بقطع الرباط الرسغي المعترض لإزالة الضغط عن العصب. ويوضع التشخيص عادة بشكل غير صحيح فلا ألم اليد والساعد وحده ولا الموجودات التشخيصية الكهربائية تفيد لوحدها بل لابد من تواجد الاثنين معاً.

### شلل العصب الزندي

قد ينحصر العصب الزندي في المرفق أو المعصم. وقد تحدث الأذية أيضاً بعد سنوات من الاندمال الميب لكسر فوق اللقمتين العضديتين مع فرط نمو عظمي. وعلى خلاف موجودات متلازمة نفق الرسغ فإن الضعف العضلي والضمور يكون أكثر وضوحاً من الأعراض والعلامات الحسية. حيث يلاحظ المريض الضمور في العضلة بين العظمية الظهريّة الأولى مع صعوبة إجراء حركات الأصابع الناعمة. قد يوجد خدر في الخنصر والنصف الأنسي للبنصر والحافة الزندية لليد.

### ألم الفخذ المذلي

وهو من أشيع اعتلالات العصب الوحيد الحسية المعزولة. تتجم عن انضغاط العصب الجليدي الوحشي للفخذ عند مروره أسفل أو عبر الرباط الإربي ويحدث الخدر أو حس الحرق فوق الجزء الوحشي للفخذ وأحياناً فإن الوقوف الطويل أو المشي قد يحرض الأعراض. والمريض عادة بدين وقد يفيد إنقاص الوزن ولكن في العديد

موقعها التشريحي وعلى فيزيولوجيتها المرضية. ويؤدي الاعتلال العصبي الوحيد إلى نقص حس أو ضعف أو كليهما في توزع العصب. إن اعتلال الأعصاب العبد إذا كان مزبلاً للنخاعين فيؤدي إلى الضعف القاصي وفقدان الحس في الأجزاء المعصبة بواسطة الألياف العصبية المحيطية المفعمة بالنخاعين مثل حس الاهتزاز والحس العميق. وفي الاعتلال العصبي المحوري يحدث اضطراب قاص في حس الألم والحرور وقد يكون مؤلماً بشدة. أما الوظائف الحسية والحركية المعصبة من الألياف المحاطة بالنخاعين الكبيرة بما فيها المنعكسات تبقى سليمة. والاستثناءات تتضمن اعتلال الأعصاب الالتهابي المزمن والحاد المزبل للنخاعين GBS واعتلال الأعصاب الالتهابي المزمن المزبل للنخاعين CIDP والذي يسبب عادة ضعف عضلي دان.

## اعتلالات العصب الوحيد الشائعة

(الجدول 129-5)

### متلازمة نفق الرسغ

إن هذه المتلازمة هي السبب الأهم في ادعاءات العجز. وفي الحالات التقليدية ينضغط العصب المتوسط لسبب مرضي في المعصم حيث يمر تحت قيد القابضات وتتضمن الأعراض الخدر والوخز وحس الحرق في الراحة والأصابع التي تنعصب بالمتوسط وتتضمن الإبهام والسبابة والوسطى والنصف الوحشي من البنصر. ويشكو بعض المرضى من خدر في جميع الأصابع. وأكثر ما يكون الخدر والألم أثناء الليل حيث تمنع المريض من النوم. ويكون الألم واضحاً في المعصم ولكنه قد ينتشر إلى مقدم الساعد وأحياناً إلى الكتف ويزول كل من الخدر والألم بتحريك اليد. وقد تستمر الأعراض لسنوات دون علامات موضوعية لإصابة العصب المتوسط. وقد يظهر فقدان الحس في نهاية الأصابع. وقد يتطور الضعف العضلي في عضلات الإبهام المعصبة

الضعف العضلي وتسوء الحالة كثيراً خلال 30 يوم عادة خلال 14 يوم. وقد يكون تطور المرض سريعاً بشكل مهدد ولذلك قد تفقد وظائف مهمة مثل التنفس خلال عدة أيام أو حتى ساعات. وإن القصور التنفسي بالإضافة إلى صعوبة البلع واضطرابات التنظيم الذاتي قد تهدد الحياة.

### العلاج

هناك نوعان من العلاج المفيد وهما فصادة البلازما - تبديل مصورة المريض بالألبومين - وهي العلاج الأول المفيد حيث أظهر أنه ينقص الزمن اللازم للشفاء. وإن حقن جرعات عالية من الغلوبولينات المناعية (Ig) وريدياً قد تفيد أيضاً وهذه العلاجات متكافئة في فائدتها ولا يوجد فائدة إضافية للمشاركة بينها. في المرضى الذين لديهم صعوبة في التداخل الوريدي فإن إعطاء Ig أسهل لديهم.

### الأشكال المختلفة لمتلازمة غيلان باريه

هناك شكلان من الاعتلالات عديدة الأعصاب المناعية الحادة تشبه GBS في بدئها الحاد نسبياً وعلاقتها مع حوادث مرضية صغيرة سابقة وتناظر الإصابة. الاعتلال العصبي الشللي العيني الرنحي (متلازمة ميلرفيشر) يصيب بشكل أساسي الأعصاب المحركة للعين والأعصاب القحفية الأخرى والأعصاب الحسية العميقة التي تنشأ من الأطراف السفلية.

وإن الشكل الآخر والأكثر شدة يسبب اعتلال عصبي محوري غير التهابي حاد ونمط البدء وتطور الأعراض يشبه GBS التقليدي. وأظهرت المعالجة المناعية السريعة أنها توقف العملية ولكن عندما يحدث الشلل الشديد فإنه يستمر فترة طويلة وأحياناً بشكل دائم. وأظهرت الدراسات الوبائية علاقة وثيقة مع الانتان باللولبيات الصائمية يسمى CIDP أحياناً GBS المزمن لأنه يشبه GBS الحاد في صورته السريرية والمخبرية ويختلف مبدئياً في زمن الحدوث وعدم إمكانية إيجاد عوامل مرضية سابقة. ويشير الاختلاف في الاستجابة للعلاج إلى أن الآلية المرضية المناعية قد تختلف. يحدث CIDP في أي عمر والصورة المعتادة عادة عبارة عن ضعف عضلي بطيء يبدأ في الساقين مع زوال منعكسات منتشر وفقدان حساسية الألياف الكبيرة (الاهتزاز) وأظهرت التجارب أن معظم حالات CIDP تستجيب للعلاج بالستيروئيدات القشرية وحدها.

ويستجيب بعض المرضى للعلاج بفصادة البلازما أو Ig وريدياً وفي معظم الحالات يكون الخيار العلاجي الأول هو الستيروئيدات القشرية تبدأ بجرعات عالية ثم تخفض تدريجياً للوصول لأقل جرعة مطلوبة للحفاظ على الاستجابة الكافية وعلى الرغم من أن فصادة البلازما بسيطة وسليمة إلا أنها مكلفة وعادة يجب أن تمدد كل 4-6 أسابيع للحفاظ على فائدتها.

### الاعتلال العصبي الحركي عديد البؤر

إصابة غير شائعة تحدث كاعتلال عصبي وحيد متعدد (حركي فقط) قد يصف المريض على سبيل المثال تطور هبوط معصم وحيد الجانب (إصابة العصب الكعبري) يتبعها هبوط قدم في الجانب الآخر (إصابة العصب الشظوي) بالإضافة إلى ذلك فقد تفقد منعكسات التمعطط العضلي خارج توزع الضعف العضلي. لكن يكون فحص الحس طبيعياً

من المرضى تزلزل الحالة بشكل عفوي. إذا وجد دليل فيزيولوجي كهربائي على حصار النقل عند مستوى الرباط الإربي فيستلزم إزالة الضغط جراحياً. ويمكن أن تصيب متلازمة حسية مماثلة الجزء الظهري من الإبهام عندما ينضغط المعصم بساعة يد مشدودة تضغط الفرع الجذلي للعصب الكعبري.

### التهاب العصب الوحيد المعتدد

تحدث هذه المتلازمة الشائعة عند المرضى المصابين باعتلال الأعصاب المحيطي المتناظر (اعتلال العصب العديد) وبشكل خاص مرضى السكري والتهاب المفاصل الرثياني والجذام والتهاب الشريان العديد العقد والتهابات الوعائية الأخرى ويوجد عادة بداية مفاجئة لخلل بؤري مثل هبوط القدم أو شلل العصب الزندي ويكون عادة مؤلماً. وبالرغم من أن الدليل حالياً يشير إلى نقص التروية الكامل في الضفيرة القلبية أو القطنية العجزية حسب موقع الإمبراضية فإن المرضى عادة يتظاهرون سريرياً بإصابة اثنين أو أكثر من الأعصاب الوحيدة. وتنعكس هذه الظاهرة حقيقة أن الأعصاب المحيطية تبدأ بالتشكل ضمن الأقسام الدانية من الضفائر العصبية.

### اعتلالات الأعصاب العديدة

#### متلازمة غيلان باريه

#### (اعتلال الأعصاب العديد)

#### الالتهابي الحاد المزمل للنخاعين GBS

تتميز بالضعف العضلي والشلل الذي يصيب الأطراف عادة بشكل متناظر وبترافق مع نقص منعكسات التمعطط العضلي وزيادة بروتين CSF بدون زيادة الخلوية ومنذ اكتشاف لقاح شلل الأطفال أصبح GBS السبب الأشيع للشلل الرخو الحاد في العالم.

GBS هو اضطراب مناعي بشكل مؤكد يحدث بعد اضطراب إنتاني في حوالي 60% من الحالات. ومن أكثر السوابق المرضية له الانتان باللولبيات الصائمية وإنتان وحيدات النوى الخمجي وفيروس الخلايا المرطلة وفيروسات الحلا والمفطورات. وإن اللولبيات الصائمية تترافق مع حالات أشد (محورية) وعلى الأغلب أنها تسبب تحسس الجهاز المناعي لمستضدات متشابهة بين العضويات ومستضدات الأعصاب المحيطية (التشابه المستضدي).

#### المنظارات السريرية

إن الأعراض الأولية لـ GBS تتألف من حس وخز (مسامير وإبر) في الأقدام وقد تترافق مع ألم كليلى أسفل الظهر. وعند مراجعة المريض التي تتم عادة بعد ساعات إلى 1-2 يوم من أول الأعراض يكون الضعف العضلي عادة قد حدث. ويكون الضعف أكثر وضوحاً في الساقين ولكن قد تصاب عضلات الذراع وعضلات الجمجمة في البداية وتفقّد منعكسات التمعطط العضلي باكراً حتى في المناطق التي تبقى فيها القوة العضلية سليمة. ولأن الجذور العصبية تصاب عادة بشكل واضح فإن GBS يمكن أن يصيب الأعصاب القصيرة (الأعصاب الإبطية وبين الضلعية بالإضافة للأعصاب القحفية) والطويلة. يتطور

## الفصل 129- الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات النورون المحرك والصفائر وأمراض الأعصاب المحيطية 1081

احتمال السرطان الخفي الذي قد يكون السبب في الاعتلال العصبي الرنحي المناخي (نظير الورمي) يتطلب التشخيص التفريقي السريع. وإن أكثر المرافقات حدوثاً هو سرطان الرئة صغير الخلايا وسرطان الثدي والمبيض. بالإضافة للمسح السريري لهذه التشوهات يوجد فحوص مصلبة مفيدة خاصة أضداد (Anti-Ila).

### الاعتلالات العصبية الوراثية

وهي من أكثر الأمراض العصبية الوراثية شيوعاً ولأن العديد منها يحدث في أواسط العمر ولأن القصة العائلية عادة غير مميزة فإن الاضطرابات الوراثية تشكل جزءاً هاماً من التشخيص التفريقي لأي اعتلال عصبي عديد مزمّن.

#### متلازمة شاركو - ماري - توث CMT

تشير إلى مجموعة من الاضطرابات الوراثية في الأعصاب المحيطية والتي تتشابه في مظاهرها السريرية ولكن تختلف في تشريحها المرضي وفي الشذوذات الصبغية الخاصة كما هو موضح في (الجدول 129-6). ومجموعة واحدة من الاضطرابات قد صنفت مع بعضها (CMTI) تتميز تشريحياً مرضياً بشذوذات في النخاعين المحيطي وعلى المستوى الجزيئي بشذوذات في بروتينات خاصة موجودة في غمد النخاعين أو خلايا شوان وCMTII يتميز بالتكس المحوري. وجميع أشكال CMT تميل لأن تتظاهر خلال العقدين الثاني والرابع مع تطور مختل لهبوط القدم. ويظهر الفحص السريري ضعف عضلي قاص وضمور العضلات الداخلية في القدم والعضلات الشظوية والظنوبية الأمامية وربلة الساق. والدرجات المختلفة من اضطرابات وظيفة الألياف الحسية الكبيرة تؤدي إلى ارتفاع عتبات الاهتزاز في أصابع القدم. تفقد منعكسات تمطط العضلة في الكاحلين بداية. ويوجد تشوه في القدم بشكل مميز التقوس العالي (القدم الخمضاء) والأصابع المطرقة وهو تعكس عدم التوازن العضلي طويل الأمد في الأقدام. معظم مرضى CMT لديهم فعاليات وظيفية يومية طبيعية تقريباً ويكون متوسط العمر عندهم طبيعى ويمكن أن يشفى هبوط القدم بالحصص المناسب للكاحل بمثبتات القدم كاحل.

وإن الاستشارة الوراثية وتثقيف المرضى المصابين وعائلاتهم مهم من أجل الاطمئنان ونفي التشخيص غير الضروري للأفراد المصابين في الأجيال اللاحقة. ومن أشكال CMT الاعتلال العصبي الوراثي مع احتمال حدوث الشلل الانضغاطية (الجدول 129-6) ويحدث اعتلال الأعصاب الوحيد المتكرر خاصة في الأطراف العلوية (وخاصة الزند) ومن النادر التعرف على السبب الوراثي (سائد جسي).

### الاعتلالات العصبية النشوانية

تتجم عن الترسبات خارج الخلية للمواد النشوانية البروتينية الليفيّة في الأعصاب المحيطية والعقد الحسية والذاتية وكذلك حول الأوعية الدموية في الأعصاب والأنسجة الأخرى. وفي كل أشكال الداء النشواني فإن الشذوذات الكبيرة والبدئية تصيب الألياف الذاتية والحسية الصغيرة. وإصابة الألياف الصغيرة مسؤولة عن حس الألم والحرور الذي يؤدي إلى اضطراب القدرة في التنبؤ بالأذيات الحرارية

حتى في الأطراف الضعيفة. وإن المميزات المرضية وزوال النخاعين الالتهابي تشبه ما يحدث في CIDP لكنه يكون موضعاً بشكل أكبر ولا يصيب الألياف العصبية الحسية وإن التظاهرة الكهربائية المميزة هي تواجد حصار النقل في العصب الحركي وهذا يعكس زوال النخاعين البؤري. ويستجيب هذا المرض بشكل جيد لـ Ig وريدي بالإضافة إلى المعالجة السامة للخلايا ولكن لا يستجيب للستيروئيدات القشرية أو فصادة البلازما وكثيراً ما يشبه تشخيصه مع ALS.

### الاعتلالات العصبية المترافقة مع اعتلالات غاما وحيدة النسيلة

قد يختلط الاعتلال العصبي المحيطي بمعظم اعتلالات غاما وحيدة النسيلة وإن البروتينات وحيدة النسيلة IgM و IgG و IgA مع كل من سلاسل غاما ولامدا الخفيفة تترافق مع اعتلال الأعصاب. وفي بعض الحالات فإن البروتينات وحيدة النسيلة قد يكون له دور في الاعتلال العصبي فعلى سبيل المثال بعض بروتينات IgM-Kappa وحيدة النسيلة تتفاعل مع السكريات الموجودة في بروتينات خلايا شوان أو الفليكوبروتين المترافق مع النخاعين MAG.

وتتنوع الصورة السريرية للاعتلال العصبي فتتفاعل الأضداد وحيدة النسيلة IgM-Kappa مع Anti IgM يؤدي إلى اعتلال عصبي مع فقدان حس واضح في الألياف الكبيرة مع رنح حسي بالإضافة إلى الضعف العضلي الخفيف. وإن الفحوص التشخيصية الكهربائية تشير إلى زوال النخاعين ولكن مع فقدان ليفي عصبي وفي الحالات الأخرى من البروتينات IgM وحيدة النسيلة يوجد صورة سريرية مميزة تتضمن تغيرات جلدية تشبه صلابة الجلد وضخامة كبدية وشذوذات غدية بالإضافة إلى الاعتلال العصبي (متلازمة POEMS) وبعض مرضى البروتينات وحيدة النسيلة لديهم صورة سريرية مشابهة CIDP ويبقى آخرون مصابون بالتكس المحوري المسيطر.

ويجب التفكير بثلاثة اضطرابات في المرضى المصابين بالاعتلال العصبي ونظائر البروتينات. أولاً هناك ترافق خاص بين الاعتلال العصبي وأورام الخلايا المصورية الوحيدة المصورة للعظم عادة وإن متلازمة POEMS-اعتلال الأعصاب العديدة وضخامة الأعضاء والاعتلال الغدي (الشعرانية - الضمور الخصوي) وبروتين IgM وحيد النسيلة وتصيب الجلد -ترافق عادة مع الأورام النقوية المصلبة للعظم. ومن المهم مسح الهيكل العظمي شعاعياً في مرضى البروتينات وحيدة النسيلة والاعتلال العصبي. ثانياً الفلوبولينات القرية مع أو بدون اعتلال غاما وحيد النسيلة قد تؤدي إلى اعتلال عصبي. ثالثاً البروتينات وحيدة النسيلة قد تؤدي إلى توضعات نشوانية في العصب وبذلك تؤدي إلى اعتلال عصبي بشكل غير مباشر.

### الاعتلالات العصبية

#### الرنحية ذات الآلية المناعية

يدخل ضمن هذه المجموعة ثلاثة اضطرابات: الاعتلال العصبي الحسي السرطاني والتهاب العقد الحسية المترافق مع مظاهر متلازمة جوغرن والتهاب العقد الحسي مجهول السبب. تتميز هذه الأمراض الثلاثة سريرياً بفقدان حس عميق ذي تطور تحت حاد أو بطيء، مؤدياً إلى رنح في المشي وعدم القدرة على تحديد موقع الأطراف. وإن

الجدول 129-6. اعتلالات الأعصاب الوراثية الكبرى

| الاضطراب                           | التمدد | المظاهر السريرية   | الفيزيولوجيا المرضية                           | الوراثة         | الاضطراب المورثي                             |
|------------------------------------|--------|--|--|-----------------|--|
| داء Charcot-Marie- tooth CMTL      |        | تطور بطيء للاعتلالات العصبية الحسية الحركية مع تقوس عدل وأورام عابية وتضخم أعصاب | زوال النخاعين وعودة النخاعين بشكل طبقات البصل. |                 |  |
| a                                  |        |  |  | قاهرة           | تصاعف القطعة من الصبغي 17 المسمرة ل PMP-22   |
| b                                  |        |  |  | قاهرة           | طفرة نقطية في بروتين النخاعين PO             |
| x                                  |        |  |  | مرتبط بالصبغي x | طفرة في connexin 32                          |
| التأهب للشلل الانصفاطية            |        |  | الاعتلال الأعصاب بشكل ثنائق                    | قاهرة           | فقدان المنطقة PMP-22 من الصبغي 17            |
| CMTII                              |        | مشابه بدون صخامة أعصاب   | تكسر محوري مسيطر في الأماكن انقاصية            | قاهرة           | معتدد. يتضمن طمرات خفيفة في اللييفات العصبية |
| CMTIII (داء Dejerine sotias)       |        | بداية باكراً. اعتلال عصبي حسي حركي شديد.   | نقص نخاعين شديد بشكل طبقات البصل               | متنحية          | طفرة في Po                                   |
| النشواني العائلي (أربعة تحت أنماط) |        |  |  |                 |  |
| بورفيريا                           |        |  |  |                 |  |
| أسباب أخرى                         |        |  |  |                 |  |
| الحتل الأبيض                       |        |  |  |                 |  |
| داء Fabry                          |        |  |  |                 |  |
| داء Refsum                         |        |  |  |                 |  |
| داء Tangier                        |        |  |  |                 |  |
| غياب البروتين الشحمي بيتا          |        |  |  |                 |  |
| الاعتلال العصبي المتقدري           |        |  |  |                 |  |

الجدول 129-7. اعتلالات الأعصاب السكرية الهامة

اعتلال العصب السكري الوحيد واعتلال الضفائر  
شلل العصب الثالث (عادة يتجنب الحدقات)  
شلل الأعصاب القحفية الأخرى  
اعتلال الأعصاب الجذعي  
اعتلال الضفيرة العجزية القطعية  
اعتلال العصب السكري المتعدد  
اعتلال العصب العديد المتناظر  
حسي حركي

الألياف الصفيرة اضطرابات ذاتية مستقلة. ألم حارق قاص

والميكانيكية وخطورة أذية النسيج وبالتالي فالأذيات غير المؤلمة تشكل الإزعاج الأكبر لهذا الاضطراب وقد تؤدي في المراحل المتقدمة إلى انتانات مزمنة أو ذات عظم ونقي في القدم واليدين مما قد يتطلب البتر.

### اعتلال الأعصاب السكري

هو السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال العصب المحيطي في العالم وتعتمد نسبة الحدوث على التعريف المستخدم فعلى الأقل بعض الشذوذات العصبية المحيطية يمكن كشفها في حوالي 70% من مرضى السكري طويل الأمد. ويصيب الاعتلال العصبي المرضي 5-10%. ويأخذ اعتلال الأعصاب السكري العديد من الأشكال السريرية بما فيها الاعتلال العصبي العديد المتناظر ومجموعة مختلفة من الأذيات العصبية أو الضفيرية (الجدول 129-7).

### اعتلال الأعصاب العديد السكري

يكون متناظر وقاص بشكل مسيطر يبدأ بفقدان الحس في القدمين.

وهو من أشيع أنماط اعتلال الأعصاب السكري غير شائع وقت تشخيص السكري ولكن نسبة حدوثه تزداد خلال سير الداء السكري. الآلية المرضية الدقيقة غير محددة لكن مثل الاختلالات العينية

## الفصل 129- الأمراض العصبية العضلية: اضطرابات النورون المحرك والضعف وأمراض الأعصاب المحيطية 1083

العلاج إن تصحيح سكر الدم لقيم قريبة من الطبيعي مهم في كل من الوقاية الأولية وإبطاء تطور المرض (الفصل 68) والأعراض المؤلمة عادة تستجيب لمضادات الاختلاج مثل Gabopentine أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة مثل Desipramine

### الاعتلال العصبي الغذائي الكحولي

إن الاعتلال العصبي العديد عند الكحوليين المزمنين يحدث عادة في سياق العوز الغذائي المرافق ومعظم الأشخاص المصابين لديهم دليل على عوز غذائي عديد العوامل وأحياناً فإن الخلفية الغذائية تبدو كافية والعلاقة المباشرة للكحول لا يمكن استبعادها. ويظهر التشريع المرضي تموت المحاور العصبية للألياف الحسية والحركية معاً. والأعراض البدئية هي الألم والخدر الذي يبدأ في أخمص القدمين وأحياناً يتطور لحسن حرق في القدمين وفقرط حسي شديد وعادة يترافق مع ألم ومضض في الربلتين ومن النادر أن يكون الضعف العضلي شديداً ويكون عادة قاصياً وتزول منعكسات التمعطط العضلي بداية في الكاحلين. والعلاج بالدعم الغذائي المتضمن التيامين والفيتامينات المتعددة وإيقاف تناول الكحول ذو فائدة كبيرة في المراحل المبكرة من المرض. وفي الحالات المتقدمة من المرض قد يستمر في التطور لفترة بعد بدء المعالجة وقد يكون الشفاء غير كامل.

والكلوية قد تنقص نسبة حدوثه وشدة الحفاظ على مستويات سكر الدم قريبة من الطبيعي. ويتوافق هذا التأثير للضبط المحكم مع النظرية التي تقول أن فرط سكر الدم نفسه يؤدي إلى أذية العصب. وإن اختلاطات فرط سكر الدم الذي يؤدي العصب قد تتضمن واحداً أو أكثر مما يلي: شذوذات في النوعية العصبية والجريان الدموي وتأثيرات استقلابية من شذوذات سبل Polyو وضع الفلوكوز لبروتينات العصب غير الأنزيمي.

التظاهرات السريرية: الاعتلال العصبي عادة غير عرضي في البداية لكن الشذوذات في الحس والمنعكسات يمكن كشفها بالفحص السريري البروتيني. وتبدأ الأعراض عادة بشكل مخاتل ولكن في بعض الحالات تكون البداية مفاجئة. وفي نسبة قليلة من المرضى يتحرض لبدء العلاج بالأنسولين وخلافاً لمعظم الاعتلالات العصبية الأخرى فإن الحس في الألياف الصغيرة والكبيرة ينقص بشكل مميز في مرضى السكري مما يؤدي إلى ارتفاع عتبات الألم والحرور والاهتزاز. ويتظاهر بسوء وظيفة الألياف الصغيرة عادة بالألم العصبي العفوي وهذا يتضمن الحذر وهو شعور غير جيد يتحرض بمنبهات طبيعية مثل آغطية الفراش على الأصابع في الليل. وقد يحدث حس حارق أو واخر مستمر ويكون المشي الطويل مزعجاً.

ويوضع التشخيص مباشرة لدى مرضى السكري مع صورة سريرية وصفية ويمكن للدراسات التشخيصية الكهربائية أن تكشف الاعتلال العصبي وتكون بروتينات CSF مرتفعة بشكل متوسط. وبالمقابل فإن الاعتلال العصبي السكري عادة لا يشخص. وبشكل عام فإن التشخيص يجب أن يوضع فقط في حالات السكري طويل الأمد والذي يحتاج عادة العلاج بالأنسولين وإذا وجد فقط فرط سكر دم خفيف يتطور حديثاً فإن تشخيص اعتلال الأعصاب العديد السكري يعتبر محتملاً ولقما يسبب هذا المرض ضعفاً عضلياً ما لم يترافق مع ألم شديد من التهاب العصب الوحيد المتعدد المرافق له.

## أمراض العضلات

مرتخية ومن شفع الرؤية وذلك من ضعف العضلات المعصبة بالأعصاب القحفية.

وإن درجة الضعف خلال سير المرض مهمة فقد يتواجد طوال الوقت (ثابت) أو يكون متقطعاً (متناوب). ويمكن للاعتلالات العضلية أن تتظاهر بضعف ثابت أو متناوب وقد تكون الاضطرابات العضلية حادة (>4 أسابيع) أو تحت حادة (4-8 أسابيع) أو مزمنة (<8 أسابيع) وتتضمن الأمثلة (1) حادة أو تحت حادة في الاعتلالات العضلية الالتهابية (التهاب العضل والجلد (DM) والتهاب العضلات العديد (PM) (2) مزمنة مع تطور بطيء، خلال سنوات (معظم الحثول العضلية) (3) ضعف ثابت مع تغير طفيف خلال عقود (الاعتلالات العضلية الخلقية). ويتعرض مرضى اعتلالات الأقفية أو الاعتلالات العضلية الاستقلابية لهجمات ناكسة من الضعف لعدة ستن. بينما يتعرض المريض المصاب بتخرب العضلات الحاد الناجم عن الانسمام كما في الكوكاين لهجمة حادة واحدة.

والمريض الذي يشكو من ضعف شامل معمّم أو تعب نادراً ما يكون مصاباً باعتلال عضلي وخاصة إذا كان فحصه العصبي طبيعياً. والتعب هو شكوى مريض الوهن العضلي الوخيم لكنه عرض غير نوعي والألم العضلي كذلك شكوى غير نوعية تترافق مع بعض الاعتلالات العضلية بشكل نادر قد يكون الألم العضلي نوبياً (مثل الاعتلالات العضلية الاستقلابية) أو مستمراً تقريباً (مثل الاعتلال العضلي الالتهابي العرضي) لكن الألم العضلي غير شائع في معظم أمراض العضلات وتجم آلام الأطراف بشكل أكثر احتمالاً عن الاضطرابات المفصليّة أو العظمية ومن النادر أن تكون الآفات العضلية مسؤولة عن ظهور آلام مهمة وعدم ارتياح في العضلة إذا كانت القوة الطبيعية. وإن التشنج العضلي اللاإرادي قد يشير إلى مرض عضلي. ويكون التشنج موضعاً في عضلة وحيدة ويستمر من ثوان لدقائق. وعادة ما تكون سليمة وطبيعية. ولا تعكس اعتلالاً عضلياً. وتحدث التشنجات مرافقة للجفاف ونقص الصوديوم وفرط أزوت الدم والوذمة المخاطية وأمراض الأعصاب مثل التصلب الجانبي الضموري. والتقفعات العضلية نادرة وتشبه التشنج وتستمر لفترة أطول من التشنج وتحدث بالجهد العضلي في اضطرابات الأنزيمات الحالة للسكر. ويتخطيط العضلات الكهربائي EMG فإن التقفعات صامتة كهربائياً بينما التشنج العضلي يعطي انفراغات سريعة للوحدات الحركية. ويجب ألا تختلط التقفعات العضلية مع تقفع الوتر الثابت. وإن التشنج العضلي التوتري (التأثر العضلي) هو ظاهرة تعب عن اضطراب الاسترخاء العضلي بعد تقلص إرادي قوي. يذكر المرضى صلابة عضلية أو تقلص مستمر في أي مجموعة عضلية تقريباً لكن بشكل خاص في الأيدي والأجفان. يمكن للضعف المحرض بالجهد والآلام العضلية أن تترافق مع بول أحمر أو غامق (بيلة الخضاب العضلي والتي تتلو التخرب العضلي السريع).

في أمراض العضلات الهيكلية (الاعتلال العضلي) هي اضطرابات تتميز بلفاً أولياً بنوياً أو وظيفياً في العضلات. ويمكن تصنيفها بشكل واسع إلى اضطرابات وراثية وأخرى مكتسبة (الجدول 130-1)

## تصنيف العضلات وبنيتها

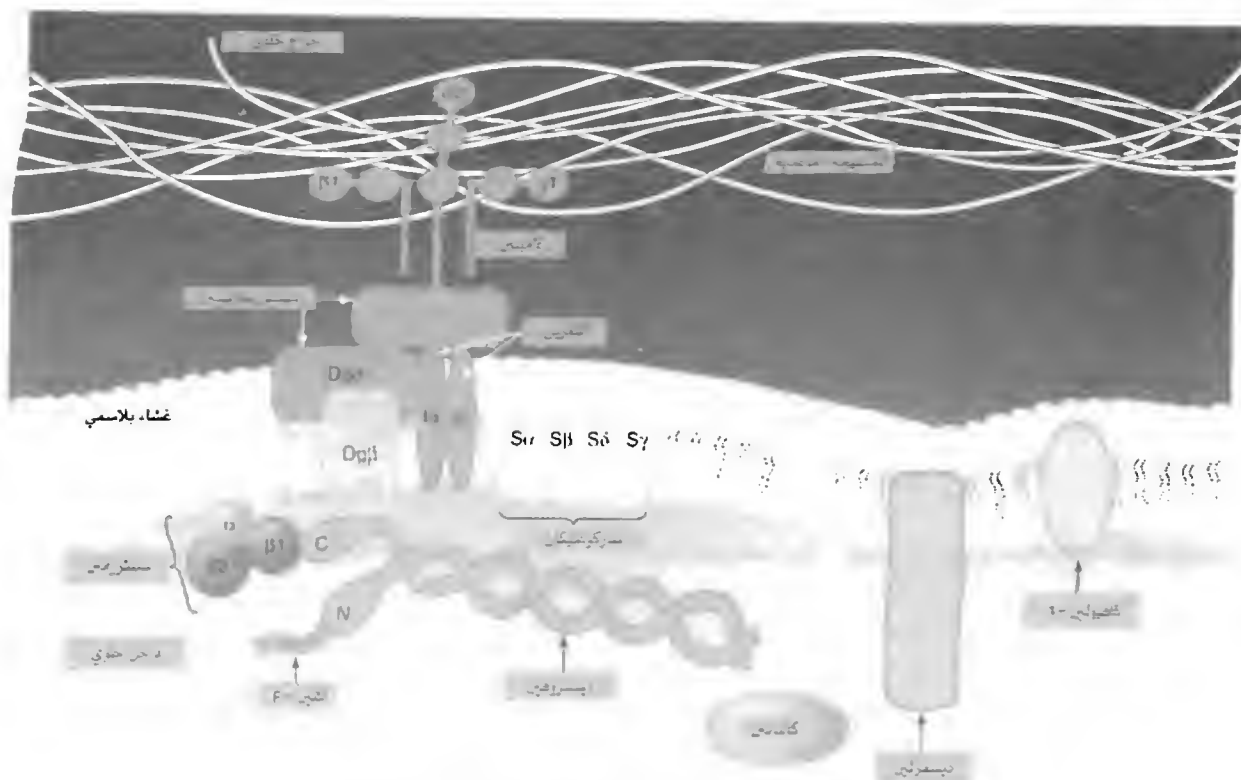
تحتوي العضلة العديد من الوحدات الحركية ويختلف عدد الألياف العضلية المعصبة بوحدة محرك واحدة من عضلة لأخرى. تحوي العضلات التي تساهم بحركات التناسق الدقيقة كمضلات المقلة أقل من 10 ألياف لكل وحدة حركية بينما تحوي عضلات الأطراف الدانية القوية وحدات حركية كبيرة حيث يتعصب 1000-2000 ليف بوحدة محرك واحدة.

تتألف الألياف العضلية من ليفيات عضلية ثخينة ورفيعة وتحاط الليفيات العضلية بغشاء غمد الليف العضلي والصفيفة القاعدية. ويعرف الآن أن عدداً من الضمورات العضلية تحدث بسبب خلل وراثي في هذه المنطقة (الشكل 130-1) وإن مكونات غمد الليف العضلي تعرف بمعقد الديستروفين-غليكوبروتين (Dge) وهو معقد عبر غمد الليف العضلي من البروتينات والبروتينات السكرية التي تربط الهيكل الخلوي لما تحت غمد الليف العضلي بالحمّة خارج الخلية. وإن الديستروفين هو البروتين الأول الذي عرف من معقد DGC. وتتضمن المكونات الأخرى معقد الديستروغليكان ( $\alpha$  و  $\beta$ ) ومعقد الساركوغليكان ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ) ومعقد السنيتروفين ( $\alpha$ ,  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ ) والصفيفة القاعدية تلتصق قريباً من البروتين خارج الخلوي لغمد الليف العضلي وتعرف مكوناتها باسم اللامينين.

## التقييم

تعتبر القصة المرضية الأهم في تقييم مريض مصاب باعتلال عضلي والمرض الأكثر شيوعاً هو الضعف العضلي. إذا كان الضعف في الساقين يشكو المريض من صعوبة صعود الدرج والنهوض من الكرسي المنخفض أو من دورة المياه أو من الأرض. وعندما يصاب الذراعان يلاحظ المريض اضطراباً في رفع الأجسام (وخاصة فوق رؤوسهم) وفي غسل وتسريح شعرهم. تشير هذه الأعراض لضعف دان وهو الموضع الأكثر شيوعاً للضعف في اعتلال العضلات. وفي حالات نادرة يشتكي المرضى بداية من ضعف إجراء قبضة باليد (صعوبة في فتح الأغذية وفي فتح مقابض الأبواب) أو من تعثر كنتيجة لضعف الكاحلين من الضعف العضلي القاصي أو تغير في الكلام أو البلع أو من أجفان





الشكل 130-1. معقد الديستروفين - الغليكوبروتين والبروتينات المتعلقة

ويجب تأمل العضلات للبحث عن الضمور أو الضخامة . يحدث الضمور في العضلات الدائية للأطراف عادة في الاعتلالات العضلية طويلة الأمد. وقد تتضخم العضلات بشكل معمّم في الحالات الحثلية وتشنج العضلات التوتري. وفي حثل دوشن وبيكر تتضخم الربلتان كنتيجة للضخامة الكاذبة الناجمة عن الاستبدال بالنسيج الضام والشحمي. ويكون فحص الحس طبيعياً في أمراض العضلات. وتبقى المنعكسات سليمة في بداية المرض ولكن عندما تصبح العضلات ضعيفة بشدة تصبح المنعكسات ناقصة الفعالية أو غير قابلة للإثارة. ويتواجد دليل على إصابة نورون محرك علوي (مثل التشنج وعلامة بانسكي والرمم) فقط إذا كان هناك مرضاً مرافقاً في CNS.

## نماذج الضعف

تحدث ستة نماذج واسعة من الضعف في الاعتلالات العضلية:

- 1- الأكثر شيوعاً يحدث في العضلات الدانية للأطراف توزع زنار الطرف وقد تصاب العضلات العاطفة والباسطة في العنق ومن غير المعروف لماذا تبدأ معظم الاعتلالات العضلية في العضلات الدانية.
- 2- يمكن أن يحدث الضعف القاصي في الأطراف العلوية (مجموعة العضلات الباسطة) أو في الأطراف السفلية (مجموعة عضلات المسكن الأمامي أو الخلفي) إن مثل هذا الضعف العضلي الانتقائي غالباً ما يكون مظهراً للاعتلالات العصبية.
- 3- الضعف الكتفي الشظوي يتضمن ضعفاً في العضلات حول الكتف وضعفاً في العضلات القاصية في المسكن الأمامي

## الفحص

يجب فحص وظائف عضلية خاصة. ولقد تم تقييم القوة العضلية كمياً بواسطة نظام MRC (جمعية بريطانيا العظمى للأبحاث الطبية) وهي

تدرج من 0 إلى 5

- 0: لا تقلص.
- 1: تقلص ضئيل.
- 2: حركة فاعلة فقط عند إلغاء الجاذبية.
- 3: حركة فاعلة ضد الجاذبية.
- 4: حركة فاعلة ضد الجاذبية والمقاومة.
- 5: قوة طبيعية.

الجدول 130-1. تصنيف الاعتلالات العضلية

- الوراثية
- الصعودات العضلية
- الخلقية
- تشنج العضل التوترى واعتلالات الألياف الأخرى
- الاستقلابية
- المتقدرة
- المكتسبة
- الانتهازية
- السموية / الاستقلابية
- المتراكمة مع أمراض جهازية
- المحروسة بالأدوية السامة



(حتل بيكر)، نسبة حدوث حثل دوشن (1/3500) ولادة ذكر ثلث هذه الحالات ناتج عن طفرة جديدة. يتظاهر الحثل باكراً قبل عمر 2-3 سنوات بتأخر المعالم الحركية وصعوبة الركض وتأثر العضلات الدانية بشكل أشد ويترقى المرض بسرعة. يبدأ المريض بالوقوع بعمر 5-6 سنوات بشكل متكرر ويجد صعوبة في صعود الدرج بعمر 8 سنوات وعادة يعتمد على الكرسي المتحرك بعمر 12 سنة. يموت أغلب المرضى بسبب المضاعفات التنفسية في العشرينات من عمرهم. ويمكن أن يحدث قصور القلب الاحتقاني والانظميات بشكل متأخر. تصاب العضلات الملساء للسبيل المعدي المعوي مؤدية إلى انسداد معوي كاذب ويكون IQ منخفضاً مما يشير لإصابة CNS. وإن حثل بيكر هو شكل أخف من الاعتلال الحثلي والاختلاف في الشدة يعتمد على الآفة الوراثية وهو أقل شيوعاً من حثل دوشن نسبة حدوثه 100000/5.

يشكل الحثل التوتري اضطراباً جسيماً سائداً متعدد الأجهزة يؤثر على العضلات الهيكلية والقلبية والمساء وأعضاء أخرى مثل العينين والجهاز الفدي الصماوي والدماغ وهو الشكل الأكثر شيوعاً للحثل العضلي نسبة حدوثه 13.5/100000 ولادة حية. يحدث في أي عمر مع بداية مقادة للأعراض في أواخر العقد الثاني أو الثالث. ولكن قد يبقى بعض المرضى المصابين بدون أعراض طوال حياتهم. ويطلق على الشكل الشديد الذي يبدأ في الطفولة اسم الحثل التوتري الخلقي وتسوء شدة المرض عادة من جيل لآخر (توقع). يبدي المرضى بشكل وصفي ضعفاً عضلياً في الوجه مع ضمور العضلة الصدغية وصلاح جبهي وإطارق. وضعف في عطف العنق. ويبدأ ضعف الطرف عادة بشكل قاص ويتطور ببطء ليصيب عضلات زنار الطرف الدانية. والتشنج العضلي التوتري القرعي يمكن أن يثار بالفحص في معظم الحالات وخاصة في العضلات الباسطة للمعصم والراحتين. وتتضمن التظاهرات المرافقة الساد والضمور الخصوي والعنانة واضطراب الذكاء وكثرة النوم المترافقة مع توقف التنفس المركزي والانسداد. وقد يكون ضعف العضلات التنفسية شديداً مع اضطراب في دينمية التهوية ومن الشائع حدوث اضطرابات في النقل القلبي يمكن أن تسبب موتاً مفاجئاً. وقد نحتاج تركيب ناظم قلبي. ويجب إجراء تخطيط كهربائي قلبي سنوي. وقد يؤدي نقص الأكسجة المزمن إلى صمة رئوية.

والخلل الجزيئي للحثل التوتري (DM-1) هو امتداد شاذ في تكرار CTG على الصبغي 13q19.2. والمكان الثاني للحثل التوتري تم تحديده على الصبغي 3q وهو امتداد شاذ في تكرار رباعيات النكليوتيد. والآلية المرضية الدقيقة لـ DM<sub>1</sub> و DM<sub>2</sub> غير معروفة ولكن من المحتمل أنه نسخ شاذ لـ RMA بتكرار مرضي. يشبه DM<sub>2</sub> الحثل التوتري ويكون الضعف عادة دان ويشكو المريض من التوتر والألم العضلي. مرضى الاعتلال العضلي التوتري قد يكون لديهم إصابات أقل شدة في القلب والأعضاء الأخرى.

للطرف السفلي ويطرافق ضعف عضلات الكتف مع تجنح الكتف.

4 - ضعف قاص في الطرف العلوي في العضلات القاصية للساعد (العضلات القابضة للمعصم والأصابع) وقد يحدث ضعف دان في الطرف السفلي يصيب باسطات الركبة (مربعة الرؤس) وهذا النمط نموذجي في التهاب العضلات بالأجسام الاندخالية وقد يشاهد في الحثل العضلي التوتري.

5 - ويمكن أن تسيطر إصابة عضلات المقلة والبلعوم.

6 - ضعف بسط العنق (متلازمة الرأس الساقط) قد يكون هو المسيطر.

وهذه النماذج الستة للاعتلال العضلي مفيدة في التشخيص التفريقي. ولكن الأمراض العضلية العصبية قد تتظاهر أيضاً بواحد من هذه النماذج على سبيل المثال بينما يكون الضعف الداني مميزاً للاعتلالات العضلية أكثر من القاصي فإن مرضى الاعتلال العصبي المكتسب المزيل للنخاعين (غيلان بارية والتهاب الأعصاب العديد التهابي المزيل للنخاعين المزمن) يتظاهرون باعتلال عضلي دان وقاص. مثل هذه الاعتلالات العصبية تكون مترافقة مع فقدان الحس والمنعكسات. ويكون ضعف عضلات المقلة والبلعوم والعضلات الدانية للطرف مميزاً لاضطرابات النقل في الوصل العصبي العضلي مثل الوهن العضلي الوخيم ولكن يشكو هؤلاء المرضى أيضاً من شفع وضعف متردد ومظاهر مخبرية إضافية تقود للتشخيص الصحيح.

## الخزعة العضلية

للخزعة العضلية المثبتة قيمة قليلة في التشخيص ويجرى فحص النسيج العضلي تحت المجهر بشكل مبدئي باستخدام العينة المجمدة. ويمكن أن تثبت الخزعة العضلية وجود دليل على اعتلال عصبي أو عضلي. ويمكن أن تعطي تشخيصاً دقيقاً للكثير من الاعتلالات العضلية الوراثية أو المكتسبة.

## الحثل العضلية

وهي اعتلالات عضلية وراثية تتميز بضعف عضلي مترق وتكس واستبدال لاحق بنسيج ضام شحمي وليفي. صنعت الحثول العضلية قديماً حسب توزع الضعف فيها وعمر البدء ونمط التوريث. وإن تقدم الفهم الجزيئي للحثول العضلية قد بين الطفرة المورثية والنواتج غير الطبيعية للمورثات في معظم هذه الأمراض الجدول (130-2). والاعتلالات الحثلية هي اضطرابات مرتبطة بالصبغي X تنتج عن طفرة في مورثة الديستروفين الكبيرة المتوضعة في X p<sub>21</sub>.

والديستروفين هوبروتين هيكلية تحت الغمد الليفي العضلي والذي يدعم الغشاء العضلي مع المكونات الأخرى لـ DGC أثناء التقلص. وتقوم الطفرات بتعطيل الترجمة المورثية مما يسبب فقداً شبه كلي للديستروفين (حتل دوشن) بينما الطفرات ضمن الهيكل (in-frame) تؤدي لترجمة ديستروفين نصف وظيفي ذو حجم أو كمية غير طبيعية

الجدول 130-2. الحثول العضلية الكبرى

| المرضى                                 | نظام التوريث | موقع الطفرة المورثية | البروتين                   |
|--|--------------|----------------------|----------------------------|
| مرتبط بالصبغي X                        |              |                      |                            |
| دوشن/بيكر                              | XR           | Xp21                 | ديستروفين                  |
| ايميري-دريفور                          | XR           | Xq28                 | ايميرين                    |
| حزام الطرف: الزنار الطرقي.             |              |                      |                            |
| LGMD 1A                                | AD           | 5q22-34              | غير معروف.                 |
| LGMD 1B                                | AD           | 1q11-21              | غير معروف                  |
| LGMD 1C                                | AD           | 3p25                 | كافيونين-3                 |
| LGMD 2A                                | AR           | 15q15                | كالهاتين-3                 |
| LGMD 2B                                | AR           | 2p12                 | ديسفرلين                   |
| LGMD 2C                                | AR           | 13q2                 | غاماساركوغليكان            |
| LGMD 2D                                | AR           | 17q12                | الفاساركوغليكان            |
| LGMD 2E                                | AR           | 4q12                 | بيتا ساركوغليكان           |
| LGMD2F                                 | AR           | 5q33                 | دلتا ساركوغليكان           |
| LGMD 2G                                | AR           | 17q11                | غير معروف                  |
| وجهي كنفى عضدي                         | AD           | 4q35                 | غير معروف                  |
| عيني بلعومي                            | AD           | 14q11                | Poly (A) binding protein 2 |
| الحثل العضلي التأتري نمط 1             | AD           | 19q13                | ميوتونين بروتين كيناز      |
| الحثل العضلي التأتري نمط 2             | AD           | 3q                   | غير معروف                  |
| خلقي                                   |              |                      |                            |
| مع إصابة CNS                           |              |                      |                            |
| فوكوياما                               | AR           | 9q31-33              | فوكوتين                    |
| بدون إصابة CNS                         |              |                      |                            |
| نمط عوز ميروزين الكلاسيكي              | AR           | 6q2                  | لامينين 2 (ميروزين)        |
| نمط إيجابية ميروزين الكلاسيكي          | AR           | 5                    | غير معروف                  |
| عوز انتي غرين                          | AR           | 12q13                | انتغرين α7                 |
| قاص                                    |              |                      |                            |
| بداية في الكهولة المتأخرة 1A (ميلاندر) | AD           | 2q12-14              | غير معروف                  |
| بداية في الكهولة المتأخرة 1B (UDD)     | AD           | 2p                   | تيتين                      |
| بداية في الكهولة المبكرة 1A (نونكا)    | AR           | 9p1-q1               | GNE                        |
| بداية في الكهولة المبكرة 1B (ميوشي)    | AR           | 2q12-14              | ديسفرلين                   |
| بداية في الكهولة المبكرة 1C (لاينج)    | AD           | 14                   | غير معروف                  |

AD: سائد جسي، AR: مقهور جسي، XR: مرتبط بالصبغي X مقهور.

## الاعتلالات العضلية الخلقية

في سن البلوغ وقد لا يشخص المرض حتى العقد الثاني أو الثالث والوجودات السريرية الشائعة تتضمن نقصاً في الكتلة العضلية، وبنية جسمية نحيلة ووجه طويل ونحيف مع تشوهات هيكلية (حنك ذو تقوس عال، صدر مجوّف، حذب جنفي، خلع ورك، قدم خمصاء) وغياب أو نقص منعكسات التمعط العضلي، العيوب المورثية الجزيئية للعديد من الاعتلالات العضلية الخلقية أصبحت معروفة الآن. وقد أعيد تصنيف هذه الأمراض بالإضافة للحثول العضلية.

## الاعتلالات العضلية الاستقلابية

(الجدول 130-4) وتتضمن (1) اضطرابات استقلاب الفلوكوز / غليكوجين (2) اضطراب استقلاب الشحوم (3) الاضطرابات المتقدرة.

الجدول 130-3. الاعتلالات العضلية الخلقية

|                                 |
|---------------------------------|
| اللب المركزي                    |
| Nemalin                         |
| نووي مركزي (أنبوبي عضلي)        |
| عدم التماسق الخلقي النمط الليفي |
| أنبوبي غرني                     |
| الأجسام المرجفة                 |
| ليفي عضلي                       |

من الراحة حيث يستطيعون متابعة العمل بنفس مستوى الضغالية السابق وتحدث التشنجات بتقلبات صامتة كهربائياً. وتكون القوة والمستوى الدموي للكرياتينين كيناز CK و EMG بين النوبات طبيعية عادة في بدء المرض. ولكنها قد تصبح غير طبيعية مع تقدم العمر. بعد هجمات شديدة من بيلة خضاب العضلات يظهره EMG وحدات عضلية معتلة ورجفانات. ويظهر EMG المجرى أثناء التشنج (التففع) صمناً كهربائياً. وفي اختبار إجهاد الساعد فإن مستوى اللاكتات الوريدي يفشل في الارتفاع في عوز كل من الفوسفوريلاز العضلي والفوسفوفركتوكيناز وفوسفوغليسيرات كيناز ويرتفع لما تحت الطبيعي في عوز فوسفوريلاز  $\beta$  كيناز وفوسفوغلوكوناز ونازعة هيدروجين اللاكتات ويتم التشخيص بدراسة أنزيمات الخزعة العضلية أو بتحديد طفرات مورثية خاصة.

### داء الفليكوجين مع ضعف ثابت

#### دون عدم تحمل جهد

(الجدول 130-4) يتظاهر كملازمة ضعف دان مترق ويحتاج التشخيص خزعة عضلية أو تحديد طفرة مورثية.

### اضطرابات استقلاب الحموض الدسمة

إن الشحوم مهمة لحاجة العضلات من الطاقة الهوائية خلال الجهد الطويل حيث تشكل الحموض الدسمة المصلية طويلة السلسلة الوقود الشحمي البدني لاستقلاب العضلات حيث تنتقل إلى المتقدرات كإسترات الكارنتين وتستقلب بواسطة الأكسدة  $\beta$ . يحول الكارنتين بالميتويل ترانسفيراز I (CPT) أسيتل تميم الأنزيم A (COA) إلى أسيتل كارنتين والذي ينقل فيما بعد إلى المتقدرة بواسطة ناقل الأسيتل كارنتين بالتبادل مع الكارنتين. ويقوم (CPTII) في الفشاء الداخلي المتقدري بإعادة تشكيل أسيتل (COA). وإن عوز الكارنتين أو CPT أو أي من أنزيمات الأكسدة  $\beta$  قد يؤدي إلى اضطراب الاستقلاب العضلي للشحوم.

وكما في عيوب سبيل الفليكوجين فإن الاستقلاب الشاذ للحموض الدسمة يؤدي إلى عدم تحمل الجهد مع بيلة خضاب العضلات أو إلى ضعف عضلي سكوني مع اعتلال تخزين الشحوم العضلي بالإضافة إلى بعض الاضطرابات في استقلاب الشحوم مما قد يؤدي إلى أزمات استقلابية في أعضاء متعددة مع قصور كبدي واضطراب الحالة العقلية. ويعتقد أن معظم اضطرابات الشحوم هي ذات وراثة جسمية مقهورة (الجدول 130-4)

### الاعتلالات العضلية المتقدرية

(الجدول 130-4). تؤدي إلى ضعف عضلي بطيء التطور لعضلات الأطراف الدانية وعضلات العين الخارجية والعضلات القحفية الأخرى وقابلية التعب غير الطبيعية بالجهد الطويل. والبعض منها يؤثر على أعضاء وأجهزة متعددة بالإضافة إلى العضلات. وفي العديد من الاعتلالات العضلية المتقدرية تحوي بعض الألياف العضلية

### الجدول 130-4. الاعتلالات العضلية الاستقلابية والمتقدرية

| اعواز استقلاب الفليكوجين |                                 |
|--------------------------|---------------------------------|
| نمط II                   | انفا 1-4 عليكويداز (acidmaltae) |
| نمط III                  | الأنزيم المتكامل للعضلات        |
| نمط IV                   | الأنزيم المكون للعضلات          |
| نمط V                    | فوسفوريلاز* (McArdle's)         |
| نمط VII                  | فوسفور هركتوكيناز* (Tarui's)    |
| نمط VIII                 | فوسفوريلاز h كيناز*             |
| نمط IX                   | فوسفوغليسيرات كيناز             |
| نمط X                    | فوسفوغليسيرات*                  |
| نمط XI                   | نارعة فيدروجين اللاكتات         |

اعواز استقلاب الشحوم:

ناقل الكارنتين بالميتويل

عوز الكارنتين العضلي/الهوائي البدني

عوز الكارنتين الثانوي

الاعتلالات العضلية المتقدرية

عوز معتد نازعة هيدروجين البيروفات

الشلل العيني الخارجي المتوقفي (PEO)

جسمي سالد مع فقد DNA متقدري حميد

انفي تليونيديرانسفيراز I (ANTI)

FWINKLE

بوليميراز غاما

ملازمة Kearns-sayre

الصراع العضلي لرمي والألياف الحمراء العريضة (MLRFF)

اعتلال الدماغ المتقدري مع حمض لبني وفحفات شبيهة بالسكر

(MFAS)

اعتلال عضلي سماعي معوي معدني عصبي متقدري (MNGIE)

ملازمة النصبوب المتقدري

ملازمة Leigh والاعتلال العصبي الروح. التهاب شبكية صباغ (NARP)

عوز نازعة هيدروجين لموكسينات\*

تقد يؤدي العوز إلى عدم تحمل الجهد وبيلة خضاب لعضلات

### اضطرابات استقلاب

#### غلو كوز / غليكوجين

إن الفلوكوز وشكله التخزيني الفليكوجين ضروري لمتطلبات العضلة من الطاقة بالطريق اللاهوائي قصير الأمد وإن اضطراب استقلاب الفلوكوز والفليكوجين (المسماة أدواء الفليكوجين) تتوضع في متلازمتين (1) أعراض ديناميكية لعدم تحمل الجهد والألم وتشنجات وبيلة خضاب العضلات (2) أعراض سكونية لضعف ثابت بدون عدم تحمل جهد أو بيلة خضاب العضلات. ومن بين المكونات الفليكوجين الأحد عشر فإن عوز غلو كوز 6 فوسفات (نمط 1) و الفوسفوريلاز الكبدي (نمط 4) لا يؤثران على العضلات.

### داء الفليكوجين مع عدم تحمل

#### الجهد وبيلة خضاب العضلات

يبدأ عدم تحمل الجهد (الجدول 130-4) في الطفولة ويراقد في العقد 2-3 مع ألم عضلي بالجهد وتشنجات وبيلة خضاب العضلات. ويلاحظ العديد من المرضى ظاهرة (الدورة الثانية) بعد فترة قصيرة

والرنح والسبات بالإضافة للسكري). بينما يكون الإطراق و PEO غير شائعين.

## اعتلالات الأقفنية (التشنج العضلي التوتري غير الضموري والشلل الدوري)

يصنف التشنج العضلي التوتري إلى اضطراب حثلي وغير حثلي وإن الشكل غير الحثلي والشلل الدوري تنتج عنه طفرات في العديد من الأقفنية الشاردية في العضلات (الجدول 130-5) وغالباً ما تستخدم عبارة اعتلال الأقفنية لوصف هذه المجموعة من الاضطرابات.

### اعتلال أقفنية الكلور

تنتج التشنجات العضلية التوترية الخلقية عن طفرة محددة في مورثة أقفنية الكلور العضلية وهناك نوع وراثي جسدي سائد وآخر متنحي وهما متخالفتان صديقاً فالشكل ذو الصبغي الجسدي السائد (داء Thomsen) والشكل ذو الصبغي المتنحي (التشنجات العضلية التوترية الخلقية لبيكر) كلاهما حميد ويزداد التشنج المقوي بالبرد ويتحسن بالجهد مقوية بالجهد أو القرع ويزداد التشنج المقوي بالبرد ويتحسن بالجهد ولا يوجد إصابة للقلب والأعضاء الأخرى. ولا يعاني مرضى (داء Thomsen) من الضعف بينما مرضى التشنج العضلي التوتري الخلقي لبيكر لديهم تموج في القوة وقد يتطور لديهم ضعف زنار الطرف الدائم والعديد من المرضى لا يحتاجون للعلاج ولكن الأدوية مثل الكينين والبروكاين أميد والفينوتئين والميكسليتين تنقص التوتر العضلي وتحسن القوة.

### اعتلال أقفنية الصوديوم

العديد من الاضطرابات الصبغية الجسدية السائدة تنجم عن طفرة محددة في مورثة قناة الصوديوم المعتمدة على الفولتاج ويحدث لدى كل المرضى أعراض تبدأ في العقد الأول من العمر. وإن نظير التشنج العضلي التوتري الخلقي يتميز بتشنجات متناقضة تزداد مع التمرين. وتسوء التشنجات بالحرارة المنخفضة ويمكن معالجتها بحاصرات أقفنية الصوديوم مثل الميكسليتين.

تأتي النوب الشللية المترافقة مع فرط بوتاسيوم على شكل هجمات يستمر الضعف فيها 1-2 ساعة وتحرض النوبات بالصيام والراحة بعد الجهد أو بتناول الأغذية الغنية بالبوتاسيوم. وخلال الهجمات يكون لدى المريض نقص منعكسات مع حس طبيعي ولا يوجد ضعف عضلي عيني أو ضعف بعضلات التنفس. وقد يكون مستوى بوتاسيوم المصل طبيعياً خلال الهجمات ولذلك فالتعبير الأكثر دقة عن المرض هو النوب الشللية الحساسة للبوتاسيوم وإن نوب الضعف نادراً ما تحتاج للعلاج وإن كلاً من الكاربوهيدرات الفموية أو الغلوكونز تحسن الضعف. ويتضمن العلاج المانع للنوب المدرات التيازيدية ومشابهات بيتا والحمية المنخفضة البوتاسيوم والفنية بالكاربوهيدرات مع تجنب الصيام والفعاليات المجهدة والبرد.

وفي نسبة قليلة من المرضى فإن الشلل الدوري بانخفاض البوتاسيوم ينتج عن طفرات في أقفنية البوتاسيوم.

متقدرات شاذة وتبدو هذه الألياف بأصيغة الخزعة (ثلاثي الكروم) حمراء ممزقة. وقد تقشل في التفاعل مع السيوتوكروم أوكسيداز. وترتفع عادة المستويات المصلية لحمض اللبن أثناء الراحة في الاعتلالات العضلية المتقدرة. وتنجم أمراض المتقدرات عن طفرات في DNA النووي أو المتقدري. وخلال الإلقاح تأتي جميع المتقدرات من الأم لذلك فإن كل الطفرات في DNA المتقدرات إما منقولة من الأم أو ناشئة من جديد في مبيض الأم أو بشكل باكر في الحياة الجنينية. ولما كان القسم الأعظم من بروتينات المتقدرات (95%) مرمزة من مورثات بويوية فإن الاضطرابات المتقدرة قد تكون أيضاً وراثية جسمية سائدة أو مرتبطة بالصبغي X وتسبب الاضطرابات المتقدرة عيوباً كيميائية حيوية قريباً من السلسلة التنفسية (متضمنة نقل الركائز والاستهلاك) أو ضمن السلسلة التنفسية.

## الاضطرابات المتقدرة الخاصة التي تصيب العضلات

### الشلل العيني الخارجي المترقي PEO

إن PEO والإطراق الشديدة هي السمات المميزة سريرياً لأمراض المتقدرات. وغالباً ما يكون الإطراق العرض الذي يراجع من أجله المريض ويلاحظ عادة في الطفولة. وإن كلاً من الإطراق و PEO (نقص حركات العين) قد يتم إغفاله من قبل المريض والفاحص. ولا يذكر المرضى عادة الرؤية المزدوجة ويمكن أن يحدث ضعف دان خفيف. وإن PEO الناجم عن إصابة المتقدرات يترافق مع فقد صبغي وحيد أو متعدد من DNA المتقدرات. فالمرضى الذين لديهم فقد صبغي وحيد يكون عندهم متلازمة Kearns-Sayre والتي تتظاهر قبل عمر 20 سنة وتتضمن العديد من الشذوذات في أجهزة متعددة مثل التهاب الشبكية الصباغي والحصار القلبي وفقدان السمع والقامة القصيرة والرنح وتأخر البلوغ واعتلالات عصبية محيطية واضطراب تهوية. وتنتج هذه المتلازمة عن حذف صبغي كبير ووحد في المتقدرات وتحدث بشكل إفرادي دون قصة عائلية. أما المرضى المصابين ب PEO ولديهم حذف صبغي متقدري متعدد يكون لديهم نموذج وراثي جسدي سائد. والعديد من المورثات المسؤولة قد تم وصفها (الجدول 130-4).

### الصرع الرمعي العضلي والألياف

#### الحمراء الممزقة MERRF

لدى المرضى أعراض متعددة من النوبات الصرعية والمعممة والرنح والعمالة وفقد السمع الحسي العصبي والضمور البصري بالإضافة لضعف زنار الطرف. وبعض المرضى لديهم اعتلال عصبي محيطي واعتلال عضلة قلبية وأورام شحمية جلدية أما الإطراق و PEO فلا يظهران عادة.

### اعتلال العضلات والدماغ المتقدري مع الحمض

#### اللبني مع النوب الشبيهة بالسكتة الدماغية MELAS

إن مرضى MELAS لديهم تطور باكر طبيعى ويتعرضون لنوبات صداع تشبه الشقيقة وسكتات دماغية قبل عمر 40 سنة ولديهم حمض لبنى مزمن وتشمل التظاهرات الأخرى (العمالة وفقد السمع والإقياء النوبي

الجدول 130-5. اعتلالات الأقفبة والاضطرابات المتعلقة بها

| الاضطرابات                            | التظاهرات السريرية                             | المورثة      | التصنيف      | المورثة                     |
|---------------------------------------|--|--------------|--------------|-----------------------------|
| اعتلال أقفبة الكلوريد                 |  |              |              |                             |
| النشجات العضلية التوتيرية الخلفية     |  |              |              |                             |
| مرض Thomsen                           | تشنجات عضلية توتيرية                           | حسمية سائدة  | 7q35         | CLC-1                       |
| مرض Becker                            | تشنجات عضلية توتيرية وضعف                      | حسمية متنحية | 7q35         | CLC-1                       |
| اعتلال أقفبة الصوديوم                 |  |              |              |                             |
| نظير التوتر العضلي الخلفي             | نظير التوتر العضلي                             | حسمية سائدة  | 17q13.1-13.3 | SCNA4A                      |
| الشلل النوبي المترافق مع فرط بوتاسيوم | شلل نوبي توتيرات تضاعية ونظير التوترات العضلية | حسمية سائدة  | 17q13.1-13.3 | SCNA4A                      |
| اعتلال أقفبة الكالسيوم                |  |              |              |                             |
| شلل نوبي مع نقص بوتاسيوم الدم         | شلل نوبي                                       | حسمية سائدة  | 1q31.0-32    | مستقبلات ديهيدروجين بيريدين |
| فرط الحرارة الخبيث (بعض الحالات)      | الاسترخاء المتأخر انحرص بالتشنج                | حسمية سائدة  | 19q13.1      | مستقبلات بيافودين           |
| مرض العضلات المنفوحة (Rippling)       | انتباز العضلات / صلابة                         | حسمية سائدة  | 1q41         | كاسوليير                    |
| متلازمة Andersen                      | شلل نوبي لانظميات قلبية سحنة مميزة             | حسمية سائدة  | غير معروف    | غير معروف                   |
| داء Bruch                             | استرخاء متأخر-لانظميات عضلية توتيرية على EMG   | حسمية متنحية | 16p11.2      | كالسيوم ATPase              |

### اعتلال أقفبة الكالسيوم

تنتج معظم حالات الشلل الدوري المترافقة بانخفاض البوتاسيوم عن طفرات في أقفبة الكلس العضلية. تبدأ النوب مع البلوغ وتعرض بالجهد والنوم والشدة والأطعمة الغنية بالكاربوهيدرات والصوديوم وتستمر النوب من 3-24 ساعة. وقد تحدث أعراض باكرة مبهمة مثل الصلابة والثلث في الطرفين ويمكن إجهاض هجمة كاملة بالقيام بعمل خفيف. وإن العضلات العينية والبصلية والتفسية نادراً ما تصاب. ويكون فحص المريض في المراحل الباكرة وفي المراحل المتأخرة يقل تواتر الهجمات ويحدث لدى العديد من المرضى ضعف دان والإجراءات الوقائية تتضمن حمية قليلة الكاربوهيدرات والصوديوم والأدوية مثل اسيتازولاميد وأدكلورفيناميد. وتعالج الهجمات الحادة بالصوديوم الفموي. والمرضى الذين لديهم طفرات في أقفبة الصوديوم غالباً ما تسوء حالتهم بمثبطات carbonic anhydrase.

وإن النوب الشللية بالانسمام الدريقي تشبه الشلل الدوري بانخفاض البوتاسيوم وهي شائعة عند البالغين الآسيويين الذكور. وتقص حاصرات  $\beta$  الأدرينرجية تواتر وشدة الهجمات وأما المعالجة الأساسية فتوجه للانسمام الدريقي. ولم تعرف بعد عيوب الأقفبة.

يتميز ارتفاع الحرارة الخبيث بصلابة عضلية شديدة وحصى وتسرع قلب تحرض بالمرخيات العضلية النازعة للاستقطاب واستثاق المواد المخدرة مثل الهالوتان. وتحدث الأعراض عادة أثناء الجراحة ولكن يمكن أن تلاحظ لأول مرة في الفترة ما بعد الجراحة. ويمكن أن يكون المريض قد خضع لجراحة سابقة بدون ظهور أعراض. خلال الهجمات يكون مستوى CK مرتفعاً بوضوح وتحدث لدى المريض

بيلة خضاب العضلات. وينجم الاضطراب من التحرر الزائد للكالسيوم بواسطة أقفبة الكالسيوم الشبكية الهيولية- مستقبلات الريانودين- لدى بعض المرضى طفرات في مورثة مستقبلات الريانودين على الصبغي 19q3 وهي نفس المورثة الطافرة في أمراض اللب المركزي. تعالج الأعراض بالدانترولين. ويجب تجنب المواد المخدرة التي تثير الهجمات لدى المرضى عاليي الخطورة. وحدوث المرض في فرد من العائلة يجب أن يلفت النظر لإمكانية حدوثه عند باقي أفراد العائلة.

### أشكال أخرى من الصلابة العضلية

إن متلازمة مضادات الذهان الخبيثة والصلابة العضلية واضطراب الحالة العقلية وفرط الحرارة الناجمة عن حصار دوباميني مركزي من مضادات الذهان، وقد تؤدي الصلابة العضلية إلى بيلة خضاب العضلات.

إن متلازمة الرجل المتصلب stiff-person هي حالة مناعية ذاتية مكتسبة تتظاهر بصلابة عضلية شديدة في العضلات الدائية وخاصة العضلات ما حول العمود الفقري. ويؤدي التشنج العضلي إلى فرط بزخ ويطء وإجهد في جميع الحركات. ويوجد زيادة في فعالية الوحدات الحركية ناجمة عن وجود أجسام ضدية ذاتية لنازعة كربوكسيل الحمض الغلوتاميني والذي يعتبر الأنزيم الأساسي في تركيب حمض  $\gamma$  أمينوبوتيرات (GABA) وهذا يؤدي إلى عدم وجود تثبيط في CNS. وبعض المرضى لديهم أيضاً أضداد لخلايا جزر البنكرياس حيث يتطور لديهم الداء السكري والعلاج يتضمن الديازيبام. وقد تتحسن الحالة بالأدوية المثبطة للمناعة.

## الاعتلالات العضلية الالتهابية

وهي اعتلالات عضلية مكتسبة غير مورثة (الجدول 6-130) تتميز بضعف عضلي وعلامات التهابية بالخزعة العضلية. ومعظم المرضى لديهم مستويات عالية من CK ويدل EMG لديهم على اعتلال عضلي ولديهم ضعف منتشر في حزام الأطراف وأحياناً يكون لدى المرضى إصابات بؤرية في مناطق عديدة أو إصابات تشمل عضلات خاصة.

## الاعتلال العضلي الالتهابي مجهول السبب

وله ثلاثة أشكال DM و PM و IBM التهاب عضلات الجسم المشتل.

الجدول 6-130، الاعتلالات العضلية الالتهابية الكبرى

|  |
|--|
| مجهول السبب  |
| التهاب العضلات المتعدد   |
| التهاب العضلات والجلد  |
| التهاب عضلات الجسم المشتل  |
| تشارك المتلازمات مع أمراض أخرى في النسيج الضامة (مثل الذئبة الحمامية الجهازية)   |
| الغريابوية   |
| اعتلال العضلات الالتهابي مع فرط الحمضات  |
| التهاب العضلات المتعدد بالحمضات  |
| التهاب اللقافة المنتشر مع فرط الحمضات.   |
| التهاب العضلات المكون للعظم.   |
| الأخماج  |
| جرثومية (مثل العقنوديات - العقديات - التحرة الغازية المثلثات الحاطمة)  |
| فيروسية التهاب العضلات الحاد بعد الإصابة بالأنفلونزا أو أخماج فيروسية أخرى - اعتلالات العضلات المتعلقة بالفيروسات القهقرية (HIV, HTLV-L) |
| طفيلية: الإصابة بداء المقوسات - داء المثقبيات - داء الكيميات المثبية داء الشعيريات الحلزونية   |
| فطرية  |

(الجدول 7-130) يتميز PM و DM ببداية ضعف عضلي متناظر تحت حد خلال أسابيع أو أشهر. وقد يحدث ألم عضلي ولكن نادراً ما يكون الألم العضلي والمضض هما الشكوى الرئيسية والمرضى الذين يشكون من ألم عضلي بدون وجود ضعف ملحوظ يكون لديهم على الأغلب ألم عضلي متعدد رئوي أو ألم الليف العضلي أكثر من PM. وتصاب عضلات المري في أكثر من 30% من حالات PM و DM مما يؤدي إلى عسرة بلع.

قد يترافق طفح DM بضعف عضلي أو يسبقه وقد يكون طفحاً ضوئياً (نقص تصبغ وردي في الأجنان غالباً ما يترافق مع وذمة الأجنان) أو علامة Gottron (أفات ندىية حطاطية محمرة على البراجم) و الحمامي البقعية واندفاعات تحسس ضيائي على الوجه والعنق ومقدم الصدر والكتفين وأعلى الظهر والمرفقين والركبتين أو احمرار حول الأظفار ناجم عن العرى الوعائية الشعرية المتوسعة نتيجة خثرة أو نزف.

ويتظاهر IBM ببداية مخاتلة وتطور بطيء لضعف عضلي دان وقاص بشكل وصفي بعد عمر 50 سنة وهو الاعتلال العضلي الالتهابي الأشيع عند المسنين وهؤلاء لديهم نموذج معين من إصابة العضلات مع ضعف باكراً وضمور في مربعة الرأس (باسطة الركبة) وعضلات راحة اليد (قابضة للمعصم والأصابع) والظنبوبية الأمامية (عطف ظهري للكاكل).

وينتج عن الإصابة القلبية قصور قلب احتقاني واضطرابات النقل وقد تتطور أمراض الرئة الخلالية في عدد قليل من مرضى BM و DM (ولكن ليس IBM). وقد يختلط DM (وليس PM) بالتهاب أوعية القناة الهضمية والكليتين والرنئين والعينين وخاصة عند الأطفال وهناك زيادة في نسبة حدوث الخباثة عند الكبار المصابين بـ DM.

إن EMG لدى مرضى DM و PM و IBM يظهر وحدات حركية قصيرة معتلة عضلياً وزيادة الاستنفار وكمون الرجفان وترتفع غالباً المستويات المصلية لـ CK وتكون سرعة التثفل طبيعية عند معظم المرضى وارتفاعها يشير إلى مرض آخر أو مرافق. ويجب إجراء

الجدول 7-130، اعتلالات العضلية الالتهابية مجهولة السبب: المظاهر السريرية والخبرية

| الاعتلال العضلي               | الجنس       | العمر النموذجي      | نموذج الضعف  | CK                          | الخزعة العضلية  | الاستجابة للعلاج |
|-------------------------------|-------------|---------------------|--|-----------------------------|---|------------------|
| التهاب العضلات والجلد DM      | إناث > ذكور | الطفولة وعند البلوغ | دان-خاص  | يرتفع إلى 5 ضعف الطبيعي     | ضمور حول الحزم MAC, IgA ترسبات المتممة على الأوعية  | نعم              |
| التهاب العضلات المتعدد PM     | إناث > ذكور | البلوغ              | دان-قاص  | يرتفع إلى 5 ضعف الطبيعي     | التهاب الغلاف العضلي.   | نعم              |
| التهاب عضلات الجسم المشتل IBM | ذكور > إناث | الكبار > 50 سنة     | الداني والقاصي يعيل لإصابة الأصابع وقابضات المعصم وباسطات الركبة | يسزداد إلى 10 أضعاف الطبيعي | التهاب الغمد العضلي ترسب مواد بشوانية حواف فجوية بالمحهر الإلكتروني شاهد السياط الأنزيمية | لا               |

MAC المعقد المهاجم للغشاء Ig: اتقوليبيات الشاعية

ألم شديد ومضض وتورم. يظهر MRI الفخذ تغيرات تتوافق مع الاحتشاء العضلي وتشفى المتلازمة تلقائياً خلال أسابيع.

### اعتلالات العضلات الانسامية

يترافق استخدام العديد من الأدوية مع أذية عضلية والشائعة منها مذكورة في (الجدول 130-8) ومعظمها يسبب ضعف عضلي دان وارتفاع مستوى CK و EMG يدل على اعتلال عضلي وموجودات غير طبيعية بالخزعة. وتحسن الأعراض غالباً بإيقاف الدواء. قد تسبب بعض الأدوية تخرب عضلي مترق سريع وحاد وبيلة خضاب العضلات وخصوصاً خافضات الكوليسترول: كلوفبرات - جيمفيبروزيل - لوفاستاتين - سيمفاستاتين - برفاستاتين - نياسين. كما أن الاعتلال العضلي النخري الحاد المترافق مع بيلة خضاب العضلات يحدث في الكحولية المزمنة بعد شرب كمية كبيرة. وإن نقص بوتاسيوم الدم الناجم عن التعرق والإقياء والإسهال والضياع الكلوي يمكن أن يكون سبباً.

وفي الاعتلالات العضلية للأمراض الخطيرة يمكن أن يحدث اعتلال عضلي شللي رباعي حاد عند مرضى العناية المشددة و غالباً ما يكتشف عندما يصبح المريض غير قابل للقيام عن المنفسة. وسبب الضعف المنتشر هو الاستخدام اليومي المطول لكل من (غالباً كلاهما) الستيروئيدات السكرية الوريدية بجرعات عالية (غالباً ميتيل بريدنوزولون) أو العوامل الحاصرة العصبية العضلية غير النازعة للاستقطاب (مثل فيكوروبوم) والمرض غالباً لديهم إنتانات وقصور في عدة أعضاء. ويمكن إثبات التشخيص بخزعة العضلات والتي تظهر فقداً في نخانة خيوط الميوزين بالمجهر الضوئي. والمعالجة داعمة بعد إيقاف العامل المسبب وتحسن القوة خلال فترة أسابيع لأشهر ويمكن فطام المريض عن جهاز الإنعاش.

### بيلة خضاب العضلات

قد بسبب التخرب العضلي تصبغاً بني اللون للبول بسبب الخضاب العضلي الذي هو جزيء بروتيني وزن حوالي 17000 دالتون ويتألف من جزيء الهيم والذي يتواجد في العضلات بتركيز 1 غ. وإن التلون المرتي

الخزعة العضلية عند كل المرضى. الذين يشك لديهم بالاعتلال العضلي الالتهابي لتأكيد التشخيص (الجدول 130-7).

وتشير المظاهر النسيجية والدراسات المناعية أن DM يتواسطه خلطياً اعتلال أوعية دقيقة حيث أن الاعتلالات الوعائية الدقيقة تؤدي إلى أذية إقفارية في الألياف العضلية بينما يميل PM لأن يكون اضطراباً متواسطاً بالخلايا. وإن سبب IBM غير معروف. وإن كلاً من الستيروئيدات القشرية والمعالجات المناعية الأخرى قد تحسن من القوة والوظيفة في DM و PM. خلافاً ل IBM الذي يكون معنداً على العلاج المثبط للمناعة.

### التهاب العضلات الحمجي

يمكن أن يحدث التهاب العضلات الفيروسي الحاد في حال إصابة الطرق التنفسية العلوية بفيروس الانفلونزا. بالإضافة إلى الألم العضلي النموذجي يتطور لدى المرضى ضعف عضلي دان وارتفاع مستوى CK ويدل EMG على اعتلال عضلي. والمرض محدد لذاته ولكن عندما يكون شديداً فإنه يترافق مع بيلة خضاب العضلات وأحياناً مع قصور كلوي وقد تحدث متلازمة مشابهة كاختلاط للإصابة بفيروسات أخرى.

يمكن أن يحدث الاعتلال العضلي الالتهابي كنتيجة للإصابة بفيروس الإيدز إما باكراً أو في المراحل المتأخرة من متلازمة نقص المناعة. وتكون التظاهرات السريرية مشابهة لتلك عند المصابين ب PM وقد يتحسن المرض بالستيروئيدات القشرية ويجب تمييز المرض عن اعتلال العضلات السمي الناجم عن الزيدوفودين والذي يستجيب لتخفيض الجرعة.

### الاعتلالات العضلية الناجمة عن الاضطرابات الغذائية والجهازية

يمكن أن تنتج زيادة الستيروئيدات القشرية عن مصدر داخلي مثل داء كوشنغ أو عن إعطاء الستيروئيدات القشرية الخارجية. وإن الاعتلال العضلي (الضمور) الناجم عن الستيروئيدات القشرية علاجية المنشأ هو أشيع أشكال الاعتلالات الناجمة عن الغدد والضعف العضلي ليس الظاهرة الرئيسية في مرض كوشنغ. وفي حوادث الاعتلال العضلي بسبب الستيروئيدات القشرية تكون جميع العوامل المساهمة في الضعف العضلي موجودة أيضاً ويتألف العلاج من إنقاص جرعة الستيرويد إلى الحدود الدنيا الممكنة. وكل من التمارين والتغذية المناسبة تمنع وربما تحسن الضعف العضلي.

مرضى فرط نشاط الدرق لديهم عادة بعض الدرجات من الضعف العضلي الداني ولكنه نادراً ما يكون التظاهرة الأساسية لفرط نشاط الدرق ويترافق اعتلال العضلات في قصور الدرق مع ضعف عضلي دان وألم عضلي وضخامة عضلية وبطء واسترخاء المنعكسات وارتفاع ملحوظ (حوالي 100 ضعف) في مستويات CK المصلية.

إن الضعف العضلي الداني غير المؤلم المترقي لدى مرضى السكري نادراً ما يكون نتيجة للاعتلال العضلي السكري ويجب الشك بالتهاب العضلات الالتهابي المزمن المزمل للناخعين. ويمكن أن يحدث ضعف عضلي دان في الساق مؤلم وغير متناظر ناجم عن اعتلال جذور الضفائر العصبية الإقفاري. وفي حالات نادرة قد يحدث احتشاء عضلي حاد في مربعة الرؤوس أو العضلات المأبضية يشكو المرضى من

الجدول 130-8. الاعتلالات العضلية الانسامية

|   |
|---|
| التهابية - سيميتين - 2 نسلا                                   |
| عدم الشهية - خلية العوامل الحاصرة للستيروئيدات                |
| كوليستير  |
| نخر عضلي حاد وبيلة خضاب العضلات - ألم من الحاصرة للستيروئيدات |
| الكحول - الكوليستير   |
| فرط الحرارة - خلية هاتون - ميتيل - ماسترل كوك                 |
| ستيروئيدات - ريدوفودين  |
| فقد الميوزين - العوامل الحاصرة العصبية العضلية غير النازعة    |
| للاستقطاب - الستيروئيدات السكرية                              |

أو التقلص المستمر أو الصلابة (كما في الحالة الصرعية وارتفاع الحرارة الخبيث والمتلازمة الخبيثة لمضاد الذهان). وتتضمن الأسباب الخمجية الأخماج الفيروسية والجراثومية. تعالج النوبات الحادة بالجراحة والحفاظ على جريان بولي طبيعي بإعطاء السوائل والمدرات وقلونة البول بواسطة بيكربونات الصوديوم. ومن الإجراءات الأخرى معالجة القصور الكلوي وإزالة العامل المسبب إن أمكن.

للبول بالخضاب العضلي يشير إلى تخرب عضلي حاد وشديد ويحذر من حدوث أذية كلوية والصباغ يجب أن يميز عن الصباغ الناجم عن الخضاب الدموي. وإذا لم يوجد بيلة دموية فإن إيجابية اختبار البول للكشف عن الدم تشير بقوة إلى بيلة الخضاب العضلي.

ويسبق الألم العضلي والضعف والتورم بيلة الخضاب العضلي بعدة ساعات. بالإضافة إلى الخضاب العضلي فإن الفوسفات والبوتاسيوم والكرياتينين وأنزيمات العضلات يتم طرحها في الدوران ويكون مستوى CK المصلي أعلى من الطبيعي بـ 1000 مرة ويرشح الصباغ الهيمي من خلال الكبة الكلوية ويتجمع في الأنابيب الكلوية مسبباً بيلة بروتينية أوبيلة دموية أو نخر أنبوبي ويحدث القصور الكلوي بشكل أكبر إذا ترافقت الحالة مع انخفاض الضغط الدموي أو الحمض أو نقص الحجم.

ومع زيادة القصور الكلوي يظهر فرط فوسفات الدم ونقص الكلس والتكزز وفرط البوتاسيوم المهدد للحياة وقد يحدث الموت نتيجة القصور الكلوي أو التنفسي تتجم بيلة الغلوبين العضلي عن إقفار شديد في العضلة لأي سبب مثل الأذيات المحطمة أو الضغط المستمر



# أمراض الوصل العصبي العضلي

يلاحظ التعب في العيون (علامة الستارة Curtain sign) والانسداد الجفني مع الحملقة العلوية أو הראفة غير المتناظرة في حال الحملقة الأنسية أو الوحشية وتصاب العضلات الدانية للأطراف بشكل أكبر من القاصية وفي الحالات المتقدمة يكون الضعف العضلي معممًا. تكون الأعراض البدئية عينية في 40% ومعتمة في 40% وتصيب الأطراف فقط في 10% وتصيب العضلات البصلية أو البصلية والعينية في 10%. وتصاب العضلات العينية تقريباً في كل المرضى بعد مرور سنة على المرض. وتبقى الأعراض عينية فقط في 15% ويصبح المرض معممًا عادة خلال سنة من بدئه. وحوالي ثلثي المرضى لديهم فرط تسج تيموسي و 10-15% لديهم ورم تيموسي. وفي حوالي 10% يترافق MG مع مرض مناعي ذاتي آخر. ويمكن كشف أضداد مستقبلات Ach الجائلة في الدوران عند معظم أولاد أم مصابة بالوهن ولكن فقط 12% من هؤلاء الأطفال يتطور لديهم MG عادة خلال الساعات الأولى من الحياة. وينجم هذا المرض عن انتقال أضداد مستقبلات Ach.

## التشخيص

### فحوص مضادات الكولين استيراز

إن مادة ايدروفونيوم المعطاة وريدياً تعمل خلال عدة ثوان وتستمر لعدة دقائق. تحقق 2 مع من الدواء وريدياً خلال 15 ثا وإذا لم تحدث أي استجابة خلال 30 - 45 ثانية يضاف 8 ملغ أخرى. وإن تقييم الاستجابة يتطلب التقييم الموضوعي لعلامة واحدة أو أكثر لا تتأثر بسهولة بالتحريض مثل درجة الانسداد وسعة الحركات العينية ومن التأثيرات الجانبية الكولنرجية المحتملة التقلصات الحزمية والتوهج والدماع والمغص البطني والغثيان والإقياء والإسهال ويجب إعطاء الدواء بحذر لمرضى الاضطرابات القلبية لأنه قد يسبب بطء قلب جيبى أو حصار أذيني بطيني وبشكل نادر توقف القلب.

### تخطيط العضلات الكهربائي

إن التحريض ما فوق الأعظمي للعصب المحرك ب 2-3 هرتز يؤدي إلى تناقص 10% أو أكثر في شدة الكمون الفعال العضلي المركب المحرض من الاستجابة الأولى إلى الخامسة. ويكون الفحص إيجابياً عند معظم مرضى MG المعمم بحيث يتم فحص عضلتين دائيتين أو أكثر وعضلتين قاصيتين أو أكثر.

أمراض الوصل العصبي العضلي تؤثر على نقل النبضات الكهربائية من العصب المحيطي إلى العضلة وقد تكون مكتسبة أو وراثية وتترافق مع الضعف والتعب بالجهد (الجدول 131-1) وفي كل من هذه الاضطرابات تضطرب سلامة النقل عبر الوصل العصبي العضلي باضطراب نوعي واحد أو أكثر: تركيب الأسيتل كولين (Ach) أو تخريبه ضمن الحويصلات المشبكية أو تحرره من النهاية العصبية كاستجابة للسيلة العصبية أو كفاية المتحرر منه لتحريض زوال استقطاب ما بعد المشبك.

## الوهن العضلي الوخيم: MG

وهو اضطراب مناعي ذاتي مكتسب حيث تؤدي الأضداد المرضية الذاتية إلى عوز مستقبلات Ach في اللوحة المحركة الانتهازية. تتواجد أضداد مستقبلات Ach الدورانية في 80-90% من الحالات وتترسب IgG والمتعمة في الغشاء ما بعد المشبك. وينجم عوز مستقبلات Ach عن انحلال الطيات الوصلية وتخرب مستقبلات Ach بالأضداد الذاتية المتصالية مع الأضداد التي تحصر ارتباط Ach مع مستقبلاته. نسبة الحدوث السنوية 2-5/ مليون شخص وتبلغ نسبة الانتشار 13-64/ مليون. ونسبة الإناث / الذكور: 4/6 ويحدث المرض في أي عمر ولكن نسبة الحدوث عند الإناث تكون أعلى ما يمكن في العقد الثالث وعند الذكور في العقد السادس إلى السابع.

## المظاهر السريرية

قد يصيب MG العضلات العينية الخارجية بشكل انتقائي (MG العينية) أو يصيب الجهاز العضلي الإرادي بشكل عام (MG المعمم). وقد تتموج الأعراض من ساعة لساعة أو من يوم ليوم أو على فترات أطول. وتعرض الأعراض أو تسوء بالجهد أو التعرض للحرارة العالية أو بالانتانات الفيروسية أو الانتانات الأخرى أو الطمث أو الإثارة. عادة ما تكون إصابة العضلات العينية ثنائية الجانب وغير متناظرة وتترافق بشكل نموذجي مع الانسداد الجفني والشفع. وينجم عن ضعف العضلات الأخرى المعصبة بالأعصاب القحفية فقدان تمايير الوجه والابتسامة التي تشبه الغضب وهبوط الفك وقلس السوائل للأنف والاختناق بالأطعمة أو المقرزات والكلام المتلعثم الأنفي. ويسبب التعب غير الطبيعي في عضلات الطرف صعوبة في تسريح الشعر أو رفع الأجسام بشكل متكرر أو صعود الدرج أو المشي أو الجري وبالفحص

## الجدول 131-1. اضطراب الوهن العصبي العضلي

مناهي ذاتي

الوهم العضلي الوهم

متلازمة الوهم العضلي التوحيص لامرأة-إيتو

حلقية

اضطراب ما قبل مشبكي في إعادة تركيب ACh أو تحريره أو تحريره

اضطراب مشبكي عور خلقي في AChE في الصفائح الانتهاية

اضطراب ما بعد مشبكي متلازمة الأضيق البطينية

اضطراب ما بعد مشبكي نقص الاستجابة للاستيل كولين

متلازمة الأضيق السريعة

عور مستقبلات ACh بدون اضطراب حركي

وهن زناير الطرف العائلي

سمي

الشمع الوهمي

المحرض دوتيا

الشمع بالخوضات العضوية

Eaton - Miller تولين استيراز

الكولين أستيراز يجب استخدام أشكال أخرى من العلاج. يزيد استئصال التيموس نسبة الشفاء ويحسن السير السريري ل MG. وبالرغم من أن الدراسات السريرية لاستئصال التيموس لم تجر بعد يوجد اتفاق عام على أن الاستجابة الأفضل تحدث عند النساء الشابات اللاتي لديهن قنطرة تنسج غدة التيموس ومعدلات عالية من الأضداد والورم التيموسي هو استئصال لاستئصال التيموس لأن هذا الورم يغزو موضعياً. وإن العلاج بالبريدنيزون اليومي بشكل متناوب يؤدي إلى الشفاء أو تحسن المرض في أكثر من نصف المرضى. وإن الأزيتوبرين بجرعة 2-3 مع/كغ/يوم تؤدي إلى الشفاء أيضاً أو التحسن في حوالي نصف المرضى المعالجين. والوقت اللازم للتحسن حوالي 12-15 شهراً. ولا بد من الوقاية من التأثيرات الجانبية (نقص عناصر الدم الشامل - نقص الكريات البيض أذية الخلية الكبدية) خلال المعالجة. وإن استخدام الأزيتوبرين كملاحي إضافي مع البريدنيزون المتناوب ينقص من جرعة الصيانة للبريدنيزون ويترافق مع تأثيرات جانبية أقل. ويقرر أحياناً إعطاء الميكوفينولات وسيكلوسبورين ومثبطات المناعة الأخرى. وتفيد فصادة البلاسما عند مرضى التدهور المفاجئ وتستطب في حالات MG المعمم الشديد والمعدن على أشكال المعالجة الأخرى. وإن التبديل 3 أو 5 مرات ب 2 لتر من البلاسما يؤدي إلى تحسن موضوعي وينقص مستوى أضداد مستقبلات Ach خلال عدة أيام. فصادة البلاسما مكلفة جداً وليست مناسبة دائماً للعلاج طويل الأمد. Ig وريدياً 2 غ/كغ مقسمة على 2-5 أيام قد تحسن حالات MG الشديد خلال 2-3 أسابيع من المعالجة. فترة الاستجابة الوسطية هي 9 أسابيع عند المرضى المعالجين أيضاً بالاستيروئيدات القشرية و 5 أسابيع عند غير المعالجين.

### متلازمة الوهن العضلي الوخيم لا برت إيتون

وهي اضطراب مناعي ذاتي مكتسب بحيث تسبب الأضداد الذاتية المرضية عوز في أفضية الكالسيوم الحساسة للكمون في النهايات العصبية الحركية. وبين المرضى الأكبر من 40 سنة 7% من الذكور و 30% من الإناث لديهم كارسينوما مرافقة وعادة سرطانة صغرية الخلايا في الرئة. وقد تبكر المتلازمة كشف الورم حوالي 3 سنوات. والمتلازمة غير المترافقة مع خباثة لها علاقة باضطرابات المناعة الذاتية الأخرى أضداد ILA8 و Drw3 والأضداد الذاتية النوعية العضوية. ويعاني المرضى من ضعف وتعب في القسم الداني من الأطراف والجذع مع الحفاظ النسبي على العضلات العينية الخارجية والبصلية. وتصاب الأطراف السفلية بشكل أشد من العلوية. وفي التقصص الإرادي الأعظمي فإن القوة الناجمة عن العضلة الضعيفة تزيد لعدة ثوان ثم تتناقص ثانية. تكون المنعكسات الوترية ناقصة الفعالية عادة أو غائبة. وتحدث التظاهرات الذاتية (جفاف الفم - الغثانة - نقص التعرق - هبوط الضغط الانتصابي - واضطرابات المنعكس الحدقي) في 5% من الحالات. وفي EMG فإن شدة كمون العمل العضلي المركب المحرض بالتثبيط العصبي الوحيد من العضلة بوضع الراحة تكون صغرية بشكل شاذ. وإن التثبيط المتكرر ب 2 هرتز يعرض نقصان إضافي. لكن التحريض بتواترات أعلى من 10 هرتز أو

### الفحوص الدموية

إن اختبار أضداد مستقبلات Ach يقيس ارتباط الأضداد إلى مستقبلات Ach الموسومة ب  $\alpha$ -bungaro toxin. وإن فحص ارتباط الأضداد يكون إيجابياً عند جميع البالغين المصابين ب MG الشديد أو متوسط الشدة وفي حوالي 80% من حالات MG المعمم وفي 50% من الشكل العيني. وبعض المرضى بدون مستقبلات Ach لديهم أضداد شاذة ل Musk (التيروزين كيناز العضلي النوعي) التي لها دور في تحريض مستقبلات Ach في الصفائح الانتهاية وقد تتواجد أضداد العضلات المخططة لدى مرضى MG ولكن دورها غير معروف وترافق مع الورم التيموسي.

### العلاج

يستخدم في علاج MG كل من مضادات الكولين استيراز واستئصال التيموس والبريدنيزون بشكل متناوب يومي وأزيتوبرين وسيكلوسبورين وفصادة البلاسما و Ig وريدياً. وتفيد مضادات الكولين استيراز في جميع أشكال المرض. ويعمل بروميدبيريدوستمفين (حبوب 60 مع) لمدة 3-4 ساعات وبروميدنيوستمفين 15 مع لمدة 2-3 سا وإن بروميد البريد وستمفين له تأثيرات موسكارينية أقل ولذلك يستعمل بشكل واسع. ويعطى نصف حبة إلى أربع حبات كل 4 ساعات خلال اليوم. ويتوفر هذا الدواء بحبوب 180 مع (مديدة التأثير) تستخدم وقت النوم. ومتوفر كشراب للأطفال ومرضى التغذية الأنفية المعدية. وفي المرضى المتعبين أو بعد العمل الجراحي يمكن استعمال بروميدبيريدوستمفين حقناً عضلياً (الجرعة 30/1 من الجرعة الفموية). ومثيل سلفات النيوستمفين (15/1 الجرعة الفموية) وعند المرضى المصابين بزيادة صعوبة التنفس وتناول الطعام والتعامل مع المفرزات وغير المستجيبين للجرعات العالية نسبياً من مضادات الكولين استيراز فأفضل معالجة هي السحب الدوائي والتثبيط الرغامي والدعم التنفسي.

وعند مرضى MG المعمم وغير المستجيبين بشكل كاف لمضادات

مريض يتلو إعطاء الدواء توقف التنفس المطول والذي يستمر لمدة ساعات ومعظم هؤلاء المرضى لديهم اضطرابات مورثية جسمية متحية في الكولين استيراز المصوري الكاذب. وإن الكورار والمركبات المتعلقة به والمستخدمه خلال الجراحة وعند المرضى المتعبين بشدة لتحريض الارتخاء العضلي تؤدي إلى حصار في الوصل العصبي العضلي. وإن استخدمها عند مرضى الوهن الخيم والأوهان العضلية الأخرى تترافق مع ضعف عضلي مديد وشديد.

### التسمم بالفوسفات العضوية

إن مبيدات الحشرات الفوسفاتية العضوية تثبط بشكل غير عكوس الكولين استيراز. وتناولها يؤدي إلى اضطراب في الحس واختلاجات وسيات وتأثيرات موسكارينية شديدة ومعض عضلي وتقلصات حزمية وضعف عضلي من حصار زوال الاستقطاب.

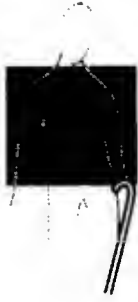
التمازين الإرادية لفترات قصيرة تسهل من الاستجابة للشدة الطبيعية. وتتضمن استراتيجيات العلاج الستيرويديات القشرية والأزيتوبرين و Ig وريدياً، وبغيد 3-4 ثنائي أمينو بيريدين لكنه غير متوفر بشكل واسع في الولايات المتحدة ويمكن أن يسبب نوبات صرعية وتأثيرات جانبية أخرى.

### متلازمات الوهن العضلي المرض دوائياً

إن الأمينوغليكوزيد والعوامل المضادة لاضطرابات النظم (بروكاين أميد وكيندين) وحاصرات  $\beta$  الأدرينرجية (بروبرا نولول وتيمولول) وفينو تيازينات وليتيوم وتريميكتا فان وميتوكسي فلوران والمغنزيوم المعطى حقناً أو عبر القشطرة تنقص من حد الأمان للنقل العصبي العضلي. وعلى أي حال فإن الأعراض الوهنية لا تظهر عادة ما لم تعط جرعة عالية من الدواء أو حدث اضطراب في الطرح الكبدي أو الكلوي. والأدوية قد تسيء لمتلازمة الوهن العضلي الخيم أو متلازمة لامبرت إيتون.

ويستخدم السوكسينل كولين وهو دواء حاصر لزوال الاستقطاب ليعرض الارتخاء العضلي خلال التخدير. وجرعة وحيدة من الدواء كافية لتسبب توقف التنفس العابرة يزول تأثيرها بواسطة الكولين استيراز الكاذب المصوري خلال 10-20 دقيقة وفي حوالي 1/2500

# المريض المسن



132 - المريض المسن

# الهریض المسن

## التقدم بالعمر الطبیعی

### نظریات التقدم بالعمر

یتشارك التقدم بالعمر مع تبدلات فی الكیمیاء الحیویة ونقص فی السعة الفیزیولوجیة وزیادة فی احتمالیة المرض وفی الوقیات. إن آلیات هذه التفریات غیر مؤكدة. ولكن یتبرر عموما متعددة العوامل (Multifactorial). هنالك تصنیفان ممثلان لنظریة التقدم بالعمر : إجهاد المؤكسد (Oxidative Stress) و التقدم بالعمر المنظم وراثیا (Genetically Regulated Aging).

نظریة تأثیر المؤكسدات (oxidative stress) تشير إلى أن الاستقلاب الطبیعی یولد جذور أوكسجینیة حرة (Oxygen-free radicals) والتي تقود مع الوقت إلى تآذی تراكمی لـ (DNA) والبروتینات واللبدات. لقد دعمت هذه النظریة مبدئیا بملاحظة أن المستویات المنخفضة من الجذور الأوكسجینیة الحرة أو فرط فعالیة الأنزیمات الواقیة من المؤكسدات یقود إلى فترة حیاة أطول فی بعض الأنواع Species. كما أن تحدید الحریرات Caloric Restriction أظهر أنه یطیل فترة الحیاة lifespan لدى القوارض ذلك محتمل بشكل ثانوی لنقص الاستقلاب وتأثیر المؤكسدات. التقدم بالعمر ربما یحدث كنتیجة لطفرات تراكمیة فی الـ DNA وأخطاء فی النسخ أو الترجمة. ربما یحدث هذا كنتیجة لأذیة المؤكسدات أو تلقائیا. ولكن غیر كاف لیفسر جمیع التفریات الفیزیولوجیة المرتبطة بالعمر.

نظریة التقدم بالعمر المنظم وراثیا تشير إلى تحكیم مبرمج فی عملیة التقدم بالعمر. إحدى الملاحظات المثیرة كانت تآكل القطع النهایة telomere attrition. القطع النهایة telomeres هی متوالیات الـ DNA الزائدة فی نهایات لصبیغیات والتي تعتبر أساسیة فی الانقسام الخیطی. لوحظ أن صفوف خلویة محددة مع الوقت تمتلك فعالیة أقل لأنزیم TELOMERASE الذي ینظم عملیة تضاعف القطع النهایة telomere replication الأمر الذي یؤدي إلى قصر مترقی فی القطع النهایة إلى الحد الذي یصبح فی الانقسام غیر ممكن هذا ربما یفسر بشكل جزئی ظاهرة Hayflick Phenomenon وهي ملاحظة أن عدد التضاعفات لخلیة مزروعة یتحدد ینقص كلما زاد عمر المانع لها. وعلاقة هذه الملاحظات بالتقدم بالعمر لدى البشر ما زالت غیر واضحة.

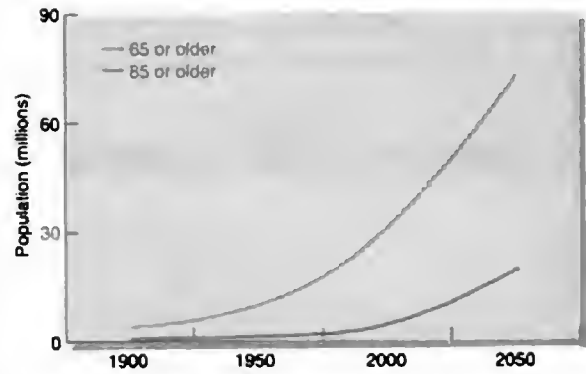
### النتائج السریریة للتقدم بالعمر

إن النتائج الفیزیولوجیة والوظیفیة لعملیات التقدم بالعمر الجزئیة تفهم بشكل أفضل وذات صلة بشكل أكبر بالرعاية السریریة للمرضی

تحت معرفة المشاكل السریریة للتقدم بالعمر مهمة بشكل فی الطب الباطنی بشكل ثانوی لزیادة النسبة المئوية للمرضی المسن فی الممارسات السریریة. لمدة سنوات فی الولايات المتحدة المسنون یتمتعون بأعمارهم المماثلة لـ 65 سنة أو أكثر. و لقد اقترح بعض الأخصائیین فی طب المسنین (geriatricians) إن تحدید العمر هذا مر بما یتحتاج لإعادة النظر مع اعتبار التفریات المرتبطة بالمجموعات السکانیة. لقد ازدادت النسبة المئوية للأشخاص الأكبر من 65 سنة من 4% تقریبا عام 1900 إلى 12.4% عام 2000. والعدد الكلی للمسنین ازداد من 3.1 ملیون فی عام 1900 إلى 35 ملیون فی عام 2000. الحسابات التقریبیة تشير بأنه على الأقل 20% من السکان سیتكون أعمارهم فوق 65 سنة فی العام 2030 وستكون الزیادة الملحوظة الأكبر لدى هؤلاء الذين تتجاوز أعمارهم 85 سنة (الشكل 132-1).

إن معدل النمو یعتمد بشكل مبدای على عدة عوامل. متضمنة نقص فی وقیات الرضع وزیادة العمر المتوقع (life expectancy) بشكل عام وانخفاض تدریجی فی معدل الولادة. ولكن على الرغم من التقدم الطبی لتحصین البقاء حتى سن متأخر. فإن التطور السریع لنسبة السکان المتقدمین بالعمر خلق حاجة ماسة لفهم أكثر لعملیة التقدم بالعمر وتدبیر كل من الأمراض الحادة والمزمنة لدى المسنین. لدى المسنین انتشار واسع للأمراض المزمنة. وبشكل متناقض یتم استثمائهم بشكل كبیر من دراسات البعث السریریة (clinical research trials). لكن الإدراك المتزاید للتفریات السکانیة وتشكیل اختصاص طب المسنین أدت إلى تنامي فی بحوث التقدم بالعمر فی السنوات الآخیرة.

تقریبا 345 من الاعتمادات المالیة لرعاية الصحة العامة تتفق على المرضی المتقدمین بالعمر. وإن التأمین الخاص وما ینفق من أجل الرعاية الصحیة لدى المسنین هو أمر ضخم واقعی (substantial). بینما یجب على الطبییب الداخلی أن یمتلك المعلومات حول عملیة التقدم بالعمر ومتلازمات الشیخوخة من أجل رعاية مناسبة للمسنین. فإن التألف مع نظامنا فی رعاية هؤلاء المرضی ومع المواضیع الحدیثة فی الموارد المالیة للرعاية الصحیة یعتبر أساسیا فی التطبيق السریری. هذا الفصل یوجز النتائج السریریة للتقدم بالعمر الطبیعی والأمراض لدى المسنین. ومبادئ تقییم الشیخوخة ومتلازمات الشیخوخة الشائعة وبعض المظاهر العملیة لخدمة الرعاية الصحیة التي تقدم للمرضی المسنین فی الولايات المتحدة.



الشكل 1-132: زيادة في التعداد السكاني للمسنين بالعمر من 190 إلى 2050 بالاعتماد على المعطيات المأخوذة من الإحصاء الحكومي لـ U.S.

المسنين. أنه من الصعب التمييز غالباً بين التقدم الطبيعي بالعمر 'normal aging' وبين أمراض مشاركة مع عملية التقدم بالعمر. على الرغم من وجود اختلاف بين الأشخاص المسنين تبعاً لتأثيرات الشيخوخة وحتى اختلاف ضمن الشخص الواحد من جهاز عضوي إلى جهاز عضوي آخر يجب على الأطباء السريريين أن يكونوا حذرين من مشاركات معينة للتقدم بالعمر مع تغيرات في الوظائف الفيزيولوجية (جدول 1-132).

## تقييم الشيخوخة

### الطب الباطني لدى الكهول

يتشارك التقدم بالعمر مع زيادة بالأمراض تحدث عدة حوادث مرضية بشكل شائع لدى المتقدمين بالعمر مثل ارتفاع الضغط - مرض تصلب العضدي - قصور القلب الاحتقاني - الخباثات - الأورام - وتخلل العظام. يعتبر المريض المسن مع تغيير مرضي وحيد الاستثناء وليس القاعدة، الأمراض المتعددة المشاركة المتعددة تتطلب مقارنة منظمة وهادفة. إن الأدوية المتعددة والحالة الوظيفية الضعيفة والانتشار الواسع يضعف القدرة العقلية لدى المسنين كل ذلك يزيد من تعقيد المرض. لذلك يعتبر التقييم الدقيق للمريض المسن مع التأكيد على القصة السريرية والفحص السريري الدقيق أكثر الأمور أهمية.

تحدث أعراض وعلامات المرض لدى المسنين بشكل لا نموذجي غالباً خاصة في الضعيفين منهم. مثلاً أي انتان ربما يأتي على شكل هذيان delirium وبدون أي دلالة سريرية خاصة لتحديد الجهاز العضوي أو المنطقة المتأثرة من الجسم. ربما تأتي ذات الرئة بدون الأعراض النموذجية من السعال والزلة والحرارة المرتفعة وإذا كان المريض أيضاً متجفف من انخفاض في الورد القوي يتشارك ذلك مع الانخفاض في الوظائف العقلية وإن الموجودات الكلاسيكية بالفحص السريري الرئوي ربما تغيّب أيضاً. الاحتشاء القلبي أو الصحة الرئوية ربما تظهر كضعف، تعب، وانخفاض وظيفي وربما تحدث بدون الأعراض التقليدية للألم الصدري والزلة. التضيق الأبهرى ربما يظهر كتخليط متقطع بسبب الورد الدموي المخي الضعيف بدلاً من المتوالية المعتادة من خناق الصدر والغشي وقصور القلب الاحتقاني.

الجدول 1-132. التغيرات في الوظيفة الفيزيولوجية مع العمر

|                       |   |
|-----------------------|---|
| الحهاز العضوي         | انخفاض الوظيفة المرتبط بالعمر   |
| الحواس الخاصة         | (اقصص البصر) مد البصر الضيق<br>تكتف العدسة<br>نقص السمع<br>نقص في الذوق والشم   |
| الحهاز القلبي الوعائي | ضعف الوظيفة انقباضية القلب<br>نقص الناقلة<br>نقص الإمداء الطبيعي<br>زيادة ضغط الدم الانقباضي<br>ضعف في وظيفة مستقبلات الضغط   |
| الحهاز التنفسي        | نقص المرونة الرئوية<br>نقص السعة انقباضية العظمى<br>نقص في التخلص من المعاط<br>نقص $po_2$ الشرياني  |
| الحهاز الهضمي         | نقص في حركة المري والكولون<br>نقص في معد الرشح الكبي<br>نقص المناعة الخلوية<br>نقص في عدد خلايا T   |
| الغدي                 | زيادة في عدد الخلايا النابتة مُثبطة T-suppressor<br>نقص في عدد الخلايا النابتة المساعدة I-helper<br>نقص في الخلايا الذاكرة<br>انخفاض في معدلات الأضداد تجاه مستضدات معروفة<br>زيادة المناعة الذاتية autoimmune<br>نقص الاستجابة الهرمونية للتخريص<br>ضعف تحمل الغلوكوز<br>نقص في الاندروجينات و لانسروجينات.<br>ضعف استجابة النورإيفرين<br>انحسار العصبي الذاتي ضعف استجابة للحرمان من سوائل.<br>انخفاض في مستقبلات الضغط<br>نقص الاستعداد لانخفاض الحرارة<br>نقص حس الأفترا<br>نقص الحس العميق proprioception<br>نقص في الكتلة العضلية |

بشكل مشابه فإن الشكوى الرئيسية للمريض المسن عادة ما تولد تشخيصاً تفريقياً أوسع مما لو كانت من قبل مريض شاب بسبب زيادة الأمراض والشكاوى غير النموذجية لمشاكل شائعة. مثلاً شكوى عدم توازن المشية يمكن أن يتضمن أمراضاً عدة من الانتان إلى السكتة الدماغية stroke إلى استشفاء الدماغ طبيعياً الضغط NPH. إن احتمالية التأثيرات الجانبية للأدوية أو الإصابة بمرض أو اثنين التي تساهم بنفس العرض توسع كذلك بحالة التشخيص التفريقي.

### الحالة الوظيفية والعجز

النتيجة النهائية للتقدم بالعمر والمرض هي نقص بشكل عام في الحالة الوظيفية والعمر المتقدم يتشارك مع زيادة في خطر الاعتماد الوظيفي على الآخرين الانتماء للمؤسسات الصحية institutionalization الشكل

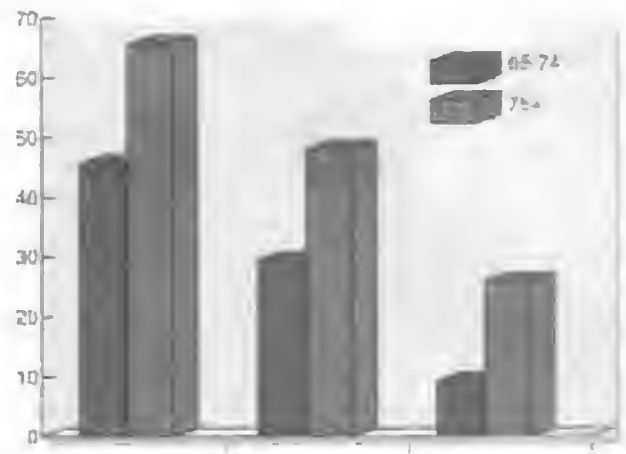
التي تمنع أو تبطئ الترقى في الانخفاض الوظيفي والنقص المضلي. لقد اقترحت الآن دراسات عدة قائمة من تمرين الطرف السفلي المنتظم في منع العجز، كما أن العلاج الفيزيائي والمهني ذو فائدة في علاج العجز لدى المرضى الخارجيين، وأيضا خلال الاستشفاء الحاد لتحديد الاحتياجات الوظيفية ولتحريض الاستقلال الوظيفي في وقت يكون المرضى المسنون بشكل خاص معرضين للإصابة بنقص الوظيفية.

### الضعف الحسي

إن الانخفاض المرتبط بالعمر في الوظائف العصبية مثل نقص الحس العميق وحس الاهتزاز ربما يساهم في بطل ملحوظ في معالجة المحرضات المحيطية، بشكل خاص لدى هؤلاء الذين تزيد أعمارهم عن 80 سنة. أن فحص عصبي مفصلا يمكن أن يساعد لتحديد هذه الاضطرابات. وبشكل شائع يشكو المرضى والعائلات من مشاكل نقص السمع بالإضافة لنقص حجة الرؤية، لكن اختبارات المسح يجب أيضا إجرائها في تقييم المرضى المسنين لأن هذه الاضطرابات ربما تكون بطيئة في تطورها والمرضى ربما لا يشكون في الحقيقة منها. ربما يلاحظ الطبيب السريري ببساطة بأن المريض وبشكل متكرر يسيء الفهم أو لا يستطيع سماع الأسئلة الصادرة بصوت عادي. اختبارات مكتوبة بسيطة للسمع وأدوات مسح Hearing handicap inventory for the elderly-screening version مثل النسخة المعدلة لمسح المسنين بقائمة العوائق السمعية يمكن تطبيقها كما أن مخطط Jaeger العين الملأ handheld jaeger eye chart يعتبر مفيد في تحديد الضعف البصري. الاشتباه بوجود هذه الاضطرابات يستوجب تفكير مباشر في إحالات بصرية/ قياسات بصرية optometry أو سمعية من أجل تقديرات أكثر للضعف والمعالجة الممكنة بالأجهزة المصححة مثل النظارات أو المينات السمعية تستطيع هذه الأجهزة تحسين نوعية الحياة بشكل عام وتستطيع تحسين مكافحة العوامل الأخرى المخفضة لنوعية الحياة مثل الضعف العقلي واضطرابات الوجدان

### المعرفة

بسبب الانتشار الواسع لأمراض الاستعراف لدى الكهول فإن التقييم للمسنين غير كامل بدون بعض أشكال المسح لاضطراب المعرفة. إن لضعف المعرفة تدخلات مهمة في كل مظاهر الرعاية والوظيفة لدى المريض ويمكن التنبؤ بمدى الحاجة لمراكز الرعاية الصحية institutionalization. يجب أن يسأل كلا من المرضى والعائلات عن مشاكل الوظيفة المعرفية بشكل خاص الذاكرة قصيرة الأمد. الأسئلة العملية حول تدخلات في السلامة خلال رعاية المريض التي تتضمن فيما إذا كان المريض يجد صعوبة بنسيانه أن يتناول الأدوية أو نسيانه للمواعيد أو أن يضل الطريق خلال القيادة. يجب أن يحدد بشكل واضح التطور الزمني لضعف الذاكرة للمساعدة في التشخيص. الاختبار الماسح الذي يطبق بشكل شائع هو الفحص المختصر للحالة العقلية لفولشتين the folstein mini-mental state examination والذي يختبر ميادين الذاكرة قصيرة الأمد والتركيز واللغة والمهارات البصرية. النتيجة العظمى في هذا الاختبار 30 ومن المقبول عموما أن درجة أقل من 24 تشير إلى وجود ضعف واضح في الاستعراف ولكن مستوى



الشكل 132-2. النسبة المئوية للمسنين مع عجز في الولايات المتحدة 2001.

2 - 132 لهذا السبب يتركز التقييم في طب الشيخوخة على أثر المرض والتقدم بالعمر على مقدرة المريض ليكون وظيفي في الحياة اليومية. يجب على الطبيب السريري أن يسأل المريض والعائلة فيما يتصل بمستوى المريض في اعتماده في فعاليات اليوم الاعتيادي (ADLs) activities of daily living والفعاليات اليومية التي يستعمل فيها الآلات المساعدة instrumental activities of daily living (IADLs) لقياس المستوى الوظيفي بشكل عام. إن ADLs يتضمن الانتقال من السرير إلى الكرسي، الدخول إلى المرحاض، الاستحمام، ارتداء اللباس، النظافة الذاتية بينما IADLs تتضمن فعاليات أكثر تقدم كالطبخ، التسوق، تدبير الموارد المالية المنزلية، استعمال الهاتف والقيادة. تقريبا 28% من الأشخاص الذين أعمارهم بين 65 و74 سنة و78% من الذين أعمارهم 85 عام أو أكثر لديهم صعوبة في الـ IADLs وفي واحد أو أكثر من ADLs. حوالي 5% من الأشخاص الذين أعمارهم بين 65 و74 سنة و36% من الذين أعمارهم 85 سنة أو أكثر لديهم صعوبة في 3 حتى 5 ADLs. تقريبا 1.4% من الأشخاص الذين أعمارهم 65 و74 سنة و20% من الذين أعمارهم 85 سنة أو أكثر يعيشون في بيوت التمريض بشكل ثانوي بهذه الصعوبات.

يجب أن يتضمن الفحص السريري للمرضى المسنين فحصا عصبيا كاملا مع اختبار قوة العضلات. لكن اختبار قوة العضلة القياسي لوحده يقيم مجموعات عضلية معزولة ولا يقيم الوظيفة العضلة بشكل متكامل بشكل عام. مقياس مسح جيد لقوة العضلات متكاملة هو اختبار (قف وامشي getup and go) المؤقت والذي فيه ينهض المريض من الكرسي ويمشي 10 أقدام ويستدير ويعود إلى السرير ويمشي ثانية. إن الأشخاص الذين يستغرقون مدة أطول من 10 ثانية لإكمال هذه المتواليات تبين أنهم على خط متزايد للسقوط. يجب ألا يركز الفاحص فقط على زمن الاختبار وإنما الملاحظة الدقيقة لهذه الفعالية يمكن أن تكون مفيدة جدا لتدخلات هادفة.

يعتبر العجز لدى المسنين متعدد العوامل ولم يفهم جيدا بعد، ولكن هنالك ملاحظة موحدة بأن المرضى المسنين حتى في غياب الحالات المرضية المتشاركة يعانون بعض الانخفاض المرتبط بالعمر في الكتلة العضلية، غالبا ما يشار له بالنقص العضلي sarcopenia. أبحاث واسعة مستمرة لكشف الآليات والعوامل المؤهبة وأخيرا العلاجات



أن يعدد وكيل متحمل للرعاية الصحية قبل هجمة الضعف الفكري من أجل اتخاذ القرارات حول مصلحة المريض (بالنيابة عنه) في حال كون المريض لا يستطيع ذلك. ومن ناحية أخرى فإن متخذي القرارات القصيرة عادة ما يكون الزوج أو الأقارب من الدرجة الأولى.

### الفريق متعدد المهام

إن الاحتياجات الطبية و الوظيفية و المعرفية و النفسية و الاجتماعية للمرضى المسنين يمكن أن تكون معقدة ومن المستحيل لممارس واحد لأن يقيّمها ويديرها. غالباً ما يتطلب المرضى المسنون الضعفاء مراكز خدمة متعددة المهام معاً. وتتشكل التقييم والمعالجة الأفضل للمسنين من تكامل المعلومات الواردة من الاختصاصات المتعددة.

لقد تبين أن مقارنة الفريق متعدد المهام مفيدة في الحفاظ على حالة وظيفية وعلى نوعية الحياة في مواطن متعددة تعتبر هذه المقربة مع كل المرضى المسنين المقعدين ولكنها أكثر استعمالاً في مقارنة المسنين الدقيقة خاصة في العيادة. شبكات الرعاية الصحية المنزلية، التسهيلات التمريضية وحدات العناية تحت الحادة و العناية الحادة لمرضى المشافي في وحدات المرضى المسنين أعضاء الفريق متعدد المهام عادة ما يكونوا أطباء سريريين، مراكز الخدمات الدوائية، طاقم تمريض معالجة فيزيائية ومهنية والعمل اجتماعي social work يتضمن أعضاء مهمون آخرون في الفريق، في التغذية، معالجة بالاستجمام، الطب النفسي، النفسي العصبي، في طب الأسنان، في السمعيات، وبعض تحت الاختصاصات الطبية الأخرى إن اللقاء المتكرر المنتظم مع الفريق متعدد المهام يؤكد مشاكل المعلومات الواردة من أعضاء الفريق جميعهم في خطة عناية موحدة لكل مريض.

### المتلازمات في طب الشيخوخة

بينما يشمل طب الشيخوخة كامل الطب الباطني هنالك مشاكل شائعة معينة والتي عرقت في أنه يتوجب على الطبيب أن يمنحها عناية خاصة، إن السمة الأساسية لطب الشيخوخة هي تكريسه لمعانقة التقيد، نعلم من المسنين متلازمة وحيدة في وقت ما بينما نعتني بكل متلازما ته معا في وقت واحد.

### اضطرابات الاستغراق: العتاهة والهذيان

تزداد اضطرابات المعرفة بشكل شائع مع التقدم بالمر. ولكن المعرفة غير الطبيعية ليست نتيجة محتمة للتقدم بالمر. وأمثلة الأشخاص بوظيفة فكرية سليمة سريرياً وجدت في كل مستوى عمري. إن مظاهر العتاهة من انحطاط الذاكرة المستمر يوجد لها آليات مرضية متعددة محتملة أشيعها داء الزهايمر والاحتشاءات الوعائية الدماغية المتعددة. يتصف داء الزهايمر بفقد مخاتل متزن في الوظيفة المعرفية خلال عدة ستوات بينما عتاهة الاحتشاءات المتعددة تتطور بشكل تقليدي تدريجي مع انخفاض حاد في الوظيفة المعرفية مع الزمن. يمكن للقارئ أن يعود إلى الفصل 115 لتفصيل أكثر في العتاهة.

الهذيان delirium هو حالة حادة من التخليط والتي أكثر ما تحدث خلال استشفاء المريض المسن. يتصف الهذيان بنقص في الانتباه وتعود في مستوى الوعي. متشارك مع أعراض غالباً تتضمن عدم توجه، فقد ذاكرة، وأهلاسات. يمكن عادة تحديد سبب نوعي للهذيان كالإنتان،

التعليم يمكن أن يؤثر على أداء الاختبار حيث أن الأشخاص ذوي المستوى العالي من التعليم ربما يكون لديهم ضعف معرفي كبير رغم الدرجة العالية وأشخاص بمستوى أقل من التعليم بمستوى معرفي طبيعي ولكن مع نتيجة أقل. أستق اختبار حساس مختصر من فحص فولشتين هو اختبار تذكر دقيقة واحدة 1-minute recall والمستغل نسبياً عن مستوى التعليم يعطى المريض ثلاث كلمات ليتذكرها (مثلاً: تفاحة، طاولة وبنس penny) ويشغل ذهنه لمهمة أخرى أو سؤال لمدة دقيقة. فإذا لم يستطيع المريض تذكر الكلمات الثلاثة يجب عندها إجراء اختبار فولشتين الكامل.

### الاكتئاب

يعتبر الاكتئاب شائعاً لدى المرضى المسنين ويتشارك مع أمراضية morbidity وعجز واضحين. يجب أن يسمح التقييم وجود الأعراض مثل الحزن، فقد اللذة anhedonia الانسحاب من المجتمع، التعب، الضعف المعرفي كما في العته الكاذب الاكتسابي depressive pseudodementia. السؤال الوحيد الأكثر حساسية لتحديد الاكتئاب هو هل تشعر غالباً بأنك حزين - مكتئب Do you often feel sad or depressed لتقييم كامل للمسنين عادة ما يطبق مقياس الاكتئاب لدى المسنين geriatric depression scale ويكون مجدياً في 5-15-30. سؤال يعرض الفصل 116 نقاشاً حول الاكتئاب وعلاجه.

### الدعم الاجتماعي

يعتبر تقييم مصادر الدعم الاجتماعي المقدم للمريض المسن هاماً في رعاية المريض والتخطيط للمستقبل أنظمة الدعم للمريض المسن عادة تتضمن الأولاد أو بقية أعضاء العائلة ولكن ربما تتضمن أيضاً: أصدقاء، البرامج المجتمعية للكبار بالسن. أو مؤسسة المقيمين مثل المساعدة بالعيشة أو تسهيل التمرض في حالة المرضى المعتمدين وظيفياً أو الذين لديهم ضعف معرفي يتوجب على الطبيب أيضاً أن يكون مدركاً لحاجة هؤلاء لمقدمي العناية الأولية PRIMARY CAREGIVERS الذين ربما يعانون من جهد كبير وتعب (إجهاد مقدمي العناية CAREGIVER BURNOUT) إحالات الدعم الاجتماعي social work تساعد في تقييم الدعم وتحديد الاحتياجات، كما يجب على الأطباء أن يدركوا احتمالية تعرض المسن للإساءة والإهمال ويجب كتابة تقرير بأي اشتباه بذلك إلى منظمات التحري المحلية المناسبة مثل وكالة الخدمات الوقائية للبالغين adult protective services agency.

### التوجيهات المتقدمة

تعتبر مشاركة المرضى في صنع القرار في جميع مظاهر عنايتهم مهمة بشكل خاص لدى المسنين. تعتبر لديهم المآزق الأخلاقية ethical dilemmas وقرارات العناية في نهاية الحياة أكثر تواتراً. ويجب أن يجري نقاش مفتوح في حال تطور الحاجة لأفعال طبية، خاصة فيما يتعلق بمواضيع العلاجات البقية للحياة (مثلاً التغذية أو الإماهة الصناعية) أو معالجة ملطفة في حوادث المرض النهائية. وفيما إذا كان المريض يريد أولاً الإنعاش في حالات التوقف القلبي الرئوي يجب أيضاً أن يوضح ذلك بشكل جلي. يجب أن يشجع المرضى على مناقشة آمانياتهم حول شريكهم أو الأعضاء الحاليين الآخرين في الأسرة. يجب



يمكن أن تسبب البنزوديازيبينات و بشكل متناقص زيادة في الهياج في المريض المضطرب.

على الرغم من انه يجب ألا يعزى الهذيان أبدا لمجرد الشيخوخة أو العتاهة. بأنه أكثر شيوعا في مرضى لديهم حد أدنى من السلامة المعرفية يجب دوما أخذ قصة دقيقة ممن يعرفون المريض لتأكد من الحالة العقلية الأساسية. وإن فحوصات الحالة العقلية السابقة للمريض خارج المشفى تعتبر ذات أهمية خاصة في حال توترها. ويعتبر فحص الحالة العقلية المحدودة و ملاحظات التمريض مساعدة في تعقب تطور الهذيان خلال الاستشفاء. ما أن يزول الهذيان الحاد يجب القيام بفحص كامل للحالة العقلية لتحديد حالة المعرفة الأساسية. إن من الشائع عندها كشف عتاهة غير مميزة سابقا.

### الأدوية المتعددة

بسبب ازدياد انتشار المرض مع التقدم بالعمر ، كثيرا ما يوضع المرضى المسنون على أدوية متعددة . فبينما يشكل المسنون فقط 12.4٪ من السكان يشكلون أكثر من ثلث وصفات الأدوية المستعملة في الولايات المتحدة. إن الاستعمال المناسب لأدوية متعددة يضع المرضى تحت خطر أكبر لتأثيرات الدواء المعاكسة و للتداخلات الدوائية . و لكن توصف كذلك أدوية متعددة غالبا بشكل غير مناسب في مرضى ليس لديهم استطباب حقيقي للدواء. بالإضافة لذلك فإن الأدوية التي اعتبرت ضارة بشكل كامن للمرضى المسنين ما زالت و بشكل روتيني تستعمل في بعض الأماكن في ضوء الحقيقة القائلة بأن العديد من الحالات المرضية مثل قصور القلب الاحتقاني له تعليمات للعلاج بأدوية متعددة فأن تعدد الأدوية POLYPHARMACY أفضل ما يوصف بأنه الاستعمال الغير المنطقي أو الغير مناسب لأدوية متعددة. يعتبر تعدد الأدوية بتعدد العوامل في الامراضية، بشكل ثانوي لنقص تثقيف المريض حول الأدوية، نقص في المراجعة الكاملة الروتينية للأدوية، وتوقعات المرضى والممارسة الشائعة للأطباء بأن جميع شكائاتهم تعالج ببعض التدخلات الدوائية وكذلك. كثيرا ما يرى المرضى المسنون أطباء عدة و لديهم وصفات دوائية مملوءة في صيدليات متعددة مع اتصالات دون الأمل بين الأطباء و الصيدالة .وقضية أخرى تزيد تعقيد هذه المشكلة أن المريض يزداد عدم التزامه بزيادة عدد الأدوية ، و الذي غالبا ما لا يقود إلى إدراك الطبيب بفشل المعالجة و تغييرات أو إضافات إلى علاج دوائي معقد تماما. إن الطريقة الحديثة الأفضل لخفض تعدد الأدوية انه سيتوجب على المرضى أو من يقوم برعايتهم بشكل منتظم جلب كل زجاجات الأدوية متضمنة الأدوية بدون وصفة OVER THE COUNTER أو المنتجات العشبية لإعادة النظر في الاستطببات و مضادات الاستطببات.

تتغير حركات الأدوية و آلياتها مع العمر . ويزداد حجم التوزع مع العمر بسبب زيادة منسوب كتلة الشحم إلى العضلات. يعتبر هذا ذو أهمية بالنسبة للأدوية المحبة للجسم و التي يمكن أن تتراكم في النسيج الشحمي و تسبب تأثيرات لفترة طويلة من الوقت. ينتقل لذلك الاطراح الكلوي في المرضى المسنين والذي يمكن أن يقود إلى زيادة في مستويات الدواء المصلية. تقييم تصفية الكرياتينين يجب دوما حسابها عند وصف الأدوية و إن مستوى الكرياتينين مصل طبيعي ربما يكون

التأثيرات الدوائية، الجراحة، أمراض حادة أخرى، استعمال القططرة داخل المثانة أو تغيير في المحيط environment. الجدول 132-2 يبين المظاهر المتقابلة في العتاهة والهذيان.

المعالجة المحددة للهذيان هي علاج السبب المستبطن ( مثلا علاج الاضطراب المرضي الحاد، إيقاف الأدوية المسببة). يجب أن يتركز تدبير التخليط بشكل بدئي بتدخلات غير دوائية. يجب تجنب التقييد الجسدي للمريض لتشاركه مع زيادة الامراضية وتعتبر التعديلات البثية في محيط المريض لإنقاص احتمال تأذي المريض مفضلة، مثل التأكيد على مراقبة ترميزية قريبة ، إنقاص ارتفاع السرير، التزويد بفعاليات التأهيل، أو زيادة الاختلاط الاجتماعي للمريض بالسماح للمريض بالإقامة في مراكز ترميزية.

إذا تطلب الأمر تداخلا دوائيا من أجل هياج شديد يعطى جرعات ضوئية قليلة من المهدئات العصبية neuroleptics بأقل احتمالية للتأثيرات الجانبية خارج الهرمية. ريسبيريدون RISPERIDONE أو أولانزابين OLANZAPINE إذا تطلب الأمر إعطاء عبر الطريق العضلي أو الوريدي السريع يمكن استعمال جرعات صغيرة من الهالوبيريدول. إن إعطاء هذه الأدوية يستوجب مراقبة قريبة للتأثيرات الجانبية و التي يمكن أن تتضمن الهذيان أو المتلازمة الخبيثة لمضادات الذهان المميتة بشكل كان fatal potentially malignant syndrome neuroleptic والتي يجب الشك بها في مريض بترفع حروري وعلامات خارج هرمية. يجب أن تستعمل هذه الأدوية فقط كلما دعت الحاجة وأن توقف حالما لم تعد تستخدم للأعراض الشديدة. يمكن اعتبار البنزوديازيبينات قصيرة المفعول و بجرعات منخفضة كأدوية إضافية في الحالات الشديدة . ولكن يجب تجنبها قدر المستطاع.

الجدول 132-2 مظاهر الهذيان التي تعكس العتاهة

| المظهر      | الهذيان                       | العتاهة           |
|-------------|-------------------------------|-------------------|
| بدء الهجمة  | حاد                           | تدرجي             |
| مجرى الفطور | متحرج أوقات من صغىء الفطور    | تموها مستقر       |
| المدة       | ساعات أو أسابيع               | أسابيع إلى سنوات  |
| الانتباه    | يكن ضيق طبيعي محفوف أو مرتفع  | عادة طبيعي        |
| الإنزال     | التخاضعات أهلاسات شائعة       | عادة طبيعي        |
| لذاكوة      | ألية و لحدية ضعيفة            | الحميةة و المعينة |
| لأفكار      | غير منظمة                     | منظمة             |
| الكلام      | غير مرتبط بطريه أو سرعة يلجاء | سريعة يلجاء       |
| دور المسرطن | سريع                          | الكلمات           |
| كثيرا       | علافة غائب                    | الجسدي            |
| الأدوية     |                               |                   |

بولي يزداد السلس البولوي مع العمر و أكثر شيوعا في النساء أكثر من الرجال قبل عمر 80 سنة ولكن يحدث نسب متساوية بعد ذلك. يعرف السلس البولوي بفقد لا إرادي للبول بشكل واضح كفاية لأنه يسبب مشكلة للمريض. ويمكن أن يقود إلى امراضية طبية كبيرة تتضمن perineal irritation. التهاب الهلل cellulites. و قرحات الضغط. ربما يكون الأكثر أهمية الكرب النفسي والوظيفي الذي ربما يتشارك مع السلس البولوي ربما يقود إلى نقص الحركة خشية السلس المترافق مع الحركة الأمر الذي يساهم في إزالة و فقد الاستقلاب الوظيفي. يمكن أن يساهم التوتر النفسي الناتج عن السلس في اكتئاب و انسحاب اجتماعي. من المهم لمقدمي الرعاية الصحية السؤال عن أعراض السلس لأن المرضى غالبا ما يكونوا خجولين ببدء النقاش حول المشكلة.

هناك أربعة أنماط رئيسية للسلس تبعا للآلية. النمط الأكثر شيوعا في المسنين هو السلس الإلحاحي والذي يحدث بسبب فرط فعالية العضلة الدافقة والذي ينتج عنه أعراض إلحاح غير مسيطر عليه للتبول. تكرار وبوال ليلي. السلس الجهدى كذلك هو شائع وأكثر ما يسببه رخاوة العضلة الرخوة وزيادة حركية عند المثانة أو تغيرات جراحية والتي تؤدي إلى عدم استطاعة المعصرة الاحليلية التغلب على الضغط في المثانة ( مثال استأصال البروستاتا). إن الأحداث التي تزيد مؤقتا الضغط داخل البطن مثل السعال، العطاس أو التأزم straining غالبا ما تسرع الفقد البولوي في السلس الجهدى. السلس بالإفاضة over-flow بسببه الانحباس البولوي و الذي ربما ينتج عن الأدوية. اضطرابات عصبية كما في اضطراب الجهاز الذاتي كما في السكري أو بسبب انسداد ميكانيكي مثل ضخامة البروستاتا السليمة. (BPH) يشكو المرضى من فقدان متكرر لكميات قليلة من البول عندما يزداد حجم المثانة فوق المستوى الحرج الأمر الذي يولد ضغط يدفع البول. السلس الوظيفي هو عدم القدرة على ضبط البول حتى الوصول إلى المراض. يسببه العجز الوظيفي الجسدي. الضعف الفكري. الاكتئاب. التغيرات الجسدية، وما شابه الجدول (3-132) يوضح الآليات والامراضيات والاعتبارات العلاجية للأنماط الخاصة من السلس البولوي. ومن الهام أيضا أن ندرك انه كثيرا ما يوجد أكثر من شكل ميكانيكي للسلس لدى نفس المريض لسلس المختلط English. السلس المختلط كما هو هناك كثير من المسنين يتطلب مقارنة علاجية متعددة الجوانب غالبا تتضمن الموازنة بين الاعتبارات العلاجية المتنافسة المتعددة.

يجب أن يركز تقييم السلس البولوي على قصة دقيقة للأعراض والعوامل المحرزة وفحص سريري مفصل يركز على فحص الحوض وفحص المستقيم وفحص البروستات. يجب إجراء تحليل بول English لتقييم وجود انتان. بيلة دموية. أو بيلة سكرية. قياس المثانة بعد التبول English بواسطة القسطرة أو الايكو يجب إجراؤه للمرضى مشتبهيهم بانسداد. الإحالة إلى أخصائي في الجراحة البولية التأسلية يجب أخذها بعين الاعتبار في المرضى بانتانات سبيل بولي ناكسة. زيادة في المثانة بعد الإفراغ بيلة دموية، هبوط حوضي لدى الإناث أو عقيدات بروستات أو كتلة لدى الذكور أو في الحالات المترافقة مع

مضلا بسبب الكتلة العضلية الناقصة بوجود ضعف كلوي واضح. بالإضافة إلى ذلك فإن المريض السن ربما يكون أكثر حساسية للدواء على الرغم من أن مستوياته المصلية مماثلة لتلك الموجودة لدى شخص أكثر شبها.

توجد إمكانيات عديدة لبرامج الكمبيوتر لتساعد في تحديد التداخلات الدوائية ومضادات الاستطباب. ولكنها اقل استعمالا. لقد وضع إجماع آراء العلماء قائمة يمكن أن تعتبر غير مناسبة للاستعمال للمرضى المسنين بسبب احتمال التأثيرات الجانبية و معظم الأدوية في هذه القوائم التي تملك تأثيرات جانبية على الجهاز العصبي المركزي هي طويلة المفعول. تمتلك خاصيات مضادة للكولين لها تحذيرات مع حالات مرضية معينة. التأثيرات الجانبية لمضادات الكولين: الإمساك، احتباس بولي. عدم اتزان المشية. تعطيل المعرفة. تزود المراجع المعلومات أكثر حول الأدوية المحتمل كونها غير مناسبة بشكل خاص.

### السقوط و عدم اتزان المشي

تقريبا 30-40% من المرضى المسنين المقيمين في المجتمع و 5% من المقيمين في العناية طويلة الأمد يشكلون حالات السقوط سنويا. إن السقوط يزيد خطر العجز في المستقبل و احتمالية اللجوء إلى المؤسسات الصحية institutionalization و زيادة احتمالية سقوط مريض شديد إلى درجة الاستشفاء إلى 50% بعدم النجاة خلال عام. الآلية الامراضية غالبا متعددة العوامل تتضمن الصنف الفكري أو الحسي، نقص القوة العضلية، التهاب المفاصل، الحذاء الغير مناسب، المخاطر المحيطة، الاستعمال الغير صحيح للأجهزة المساعدة، هبوط الضغط الانتصابي، التأثيرات التراكمية للحالات المرضية الأخرى، أو التأثيرات الدوائية. على الرغم من انه أمام كل حالة سقوط يجب التساؤل حول احتمالية الفشيان syncope من المهم ملاحظة بشكل عام يعتبر الفشيان غير شائع للسقوط للمرضى المسنين، وتقضي قلبي أو عصبي كامل يجب أن يتابع فقط في حال الاستماع للقصص أو الفحص السريري احتمالية ذلك يجب أن تتفقد و بشكل روتيني منسفة screen للحالة الوظيفية و عدم ثبات المشية لتحديد فيما إذا كان هؤلاء المرضى لديهم خطر السقوط و بالتالي يمكن لتلك التداخلات أن تتم قبل حصول حادث ما.

إن معالجة السقوط تتضمن معالجة أي أذيات يتعرض لها المريض (مثل كسر ورك). والتداخلات متعددة المهام. التي تستهدف العوامل المساهمة في السقوط للوقاية من حدوث التكسر إن المعالجة التي تهدف إلى زيادة كل من القوة العضلية للإطراب والتوازن أظهرت أنها الأكثر فائدة في منع السقوط. كما أن مقارنة متعددة المهام مع معالجة فيزيائية ومعالجة مهنية تثمر النتائج الأفضل. في المرضى مع صنف فكري واضح و الذين لا يستطيعون المشاركة بعناية في برامج التدريب تكون المداخلات الأفضل بتعديلات في محيطهم ومراقبة دقيقة عن كتب من أجل السلامة.

### عدم الاستمساك البولوي

حتى 30% من المرضى المسنين المقيمين في المجتمع و على الأقل 50% من هؤلاء الذين يعيشون في تسييلات العناية طويلة الأمد لديهم سلس

الجدول 132-3. أسباب وانماط وعلاج السلس البولي

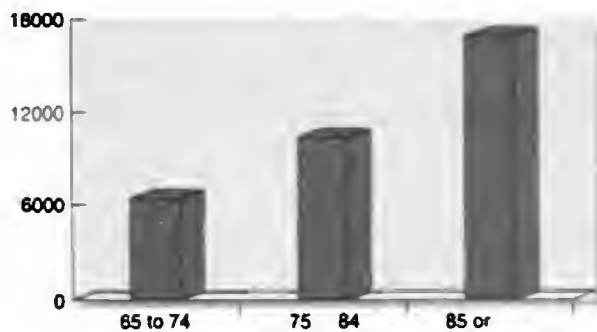
| النمط    | التعريف  | السبب  | المعالجة   |
|----------|--|--|--|
| الجهدي   | تسرب بولي مشترك مع ارتفاع الضغط داخل البطن (سعال، عطلات) | زيادة حركية قاعدة المثانة كثيرا ما يسببه ارتخاء العضلات المحامية   | تمارين العضلة الحوضية  |
| الإلحاحي | تسرب مشترك مع إلحاح تدفاعي للتبول                        | فرط فعالية العضلة الرافعة (انسداد المخرج، ورم مثانة، عدم ثبات الدافعة)   | تدريب المثانة، تمارين العضلة الحوضية، الأدوية المرضية للمثانة (مضادات الكولين oxybutynin tolterodine imipramine) |
| الإفراصة | تسرب من المثانة متوسعة ميكانيكيا                         | انسداد المخرج، ضخامة بروتينات، تضيق، بيلة مثانية هاطية، مثانة لا تنقبض (مجهول السبب، عصبي المنشأ: آذية حبل شوكي، سكتة دماغية stroke، داء السكري) | تصليح جراحي للانسداد، تحريض باستعمال قفطرة بصورة متقطعة،   |
| وظيفي    | عدم المقدرة إذا  | ضعف عقلي، ضعف جسدي   | تبول فوري  |

الرغبة في حواجز محيطية: (تقييد جسدي، رداء مع حفاض التبول صعبوبة الوصول إلى المراض) أجهزة الجمع صعوبات فيزيولوجية (اكتئاب الخارجي غضب، عداثي)

### تمويل الرعاية الصحية من أجل المسنين

إن عوائب التقدم بالعمر والمرضى هي نقص في الحالة الوظيفية وزيادة في العجز مع الحاجة إلى خدمات مؤسسات ومقدمي الرعاية الصحية المختلفة. وإن تكلفة الرعاية الصحية ربما تخلق صعوبة مالية واضحة لدى المرضى. وبشكل خاص الضعيفين منهم. ولقد بلغ معدل ما انفق على الرعاية الصحية في الولايات المتحدة في عام 2000 مقدار 4637 دولار لكل شخص. وإن نفقات المرضى المسنين تساهم وبشكل كبير في هذا المعدل (الشكل 3-132).

تقدم التأمين الأكبر للمسنين في الولايات المتحدة هو برنامج الرعاية الصحية . English وعلى الرغم من أن تفاصيل هذا البرنامج في تقرير مستمر فإن البنية الأساسية كالتالي:

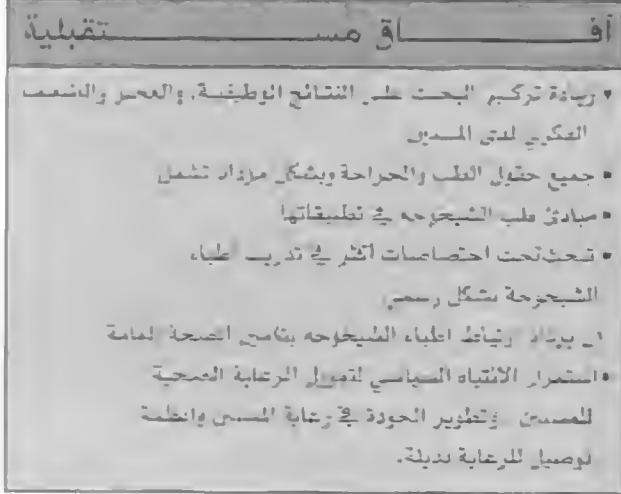


الشكل 3-132: نسبة الإنفاق على الرعاية الصحية متضمنة النفقة الخاصة والكفالة للرعاية الطبية بالنسبة للعمر. معتمدة على معطيات 1996 المأخوذة من التقرير الأخير للرعاية الصحية.

أوضاع عصبية أو طبية أخرى تجعل التشخيص والمعالجة غير واضحين. ويطبق الأخصائيون في البولية أو النسائية غالبا الاختبارات البولية الديناميكية المعروفة وهذه يمكن أن تكون متوفرة أيضا في العيادات الطبية. ويمكن أن تساعد هذه الاختبارات في توضيح آلية السلس الإمبراضية المراقبة الضغط داخل المثانة والمتعلق بحجم المثانة والضغط داخل البطن وفعاليت الجهد وأعراض الإلحاح والملاحظة المباشرة للتسرب البولي.

تتضمن معالجة جميع أنماط السلس تصحيح المشاكل الطبية المستبطنة العكوسة التي يمكن أن تساهم في السلس مثلا. وإن علاج انتان الطرق البولية وتعديل العوامل المسببة التي تفاقم السلس يجب أن يتجنب المرضى استهلاك الكافيين والكحول وتجنب السوائل خلال ساعتين قبل النوم في حال البيلة الليلية. وكذلك يجب أن يتجنب الأطباء إن أمكن وصف الأدوية التي ربما تزيد السلس مثل المدرات وتمارين العضلات الحوضية يمكن أن توصف كمعالجة نوعية للسلس الجهدى كما أنها يمكن أن تكون مفيدة في السلس الإلحاحي. ويمكن استخدام التلقين الراجع الحيوي English للمساعدة في تأكيد تطبيق المرضى للتمارين بصورة سليمة وفعالة. وإن جدولة مواعيد للتبول كل ساعتين تقريبا ومع مساعدة في حال الضرورة يمكن أن يساعد ذلك في إنقاص حجم المثانة في أي وقت والذي يمكن أن ينقص سلس البول الإلحاحي والجهدي والوظيفي. ويتطلب مرضى السلس الإلحاحي أحيانا استعمال الأدوية المضادة للكولين مثل أوكسي بوتينين English أو تولتيرودين English لإنقاص فعالية العضلة الرافعة ولكن هذه الأدوية يجب وصفها بحذر لدى المسنين بسبب التأثيرات المضادة للكولين الأخرى والغير مرغوبة. ويمكن معالجة السلس بالإفراصة بإصلاح جراحي لاضطرابات الحوض أو البروستات أو بأدوية لإنقاص أعراض الضخامة البروستاتية السليمة BPH (الفصل 71) في جميع أنماط السلس في الرعاية الصحية طويلة الأمد يجب تجنب القاطر الداخلية المزمنة إذا أمكن ذلك بأية حال Functional عدم

فقط لمن يدفع. وللأشخاص المسنين الذين يتطلبون رعاية طويلة الأمد ولا يقدمون للـ Medicaid فإن التكلفة بشكل تام ستكون من مالهم الخاص. وفي عدة حالات هؤلاء الذين يدخلون تسهيلات الرعاية طويلة الأمد بدخل يؤمن حد الفقر. يجب أن يستنفذوا ممتلكاتهم الشخصية والدخل وبذلك فهم تحت خط الفقر في الوقت الذي أصبحت فيه الـ Medicaid الدافع (أداة الاتفاق).



الجزء A من البرنامج أو Medicare Part A (تأمين المشفى Hospital Insurance أو HI) مزود للمرضى المسنين عندما يصلون إلى عمر 65 ويعطى بشكل بدئي والعناية التمريضية تحت الحادة الخبيرة (فوق عناية حادة لمدة 100 يوم) والمشا في الخاصة التي تعنى بالمرضى قبل وفاتهم Hospice، والصحة المنزلية الخبيرة. ولوازم طبية جيدة التحمل طبقا لاحتياجات محددة نوعية. لا يتطلب قسما شهريا، ولكن تسدد بجزء من مال الضريبة المدفوع. وإن الجزء B من الـ Medical (التأمين الطبي الإضافي أو يدعى SMI) يمكن تحصيله مقابل قسط شهري ويعطى نسبة مئوية رئيسية من خدمات الأطباء، العناية الطارئة والاختبارات التشخيصية وخدمات المرضى الخارجيين مثل المعالجة الفيزيائية. ولا يوجد خطة تغطي أي من تكاليف أدوية المرضى الخارجيين وهذه التكلفة حاليا هي من المال الخاص ENGLISH للأشخاص بتأمين صحي بواسطة الـ Medical فقط، على الرغم من وجود جدال سياسي فعال حاليا حول طرق استرداد ما انفق جزئيا من أجل التكلفة الدوائية تحت الـ Medical ولقد سن تشريع الـ Medical الأصلي في عام 1965 وعلى وجه الخصوص تستثنى تغطية أي نفقات صحية. وبصعوبة فإن تعزيز الصحة ومنافع الوقاية من الأمراض قد زودت بشكل ناجح إلى البرنامج خلال الـ 20 سنة إنتاجية.

ويتضمن تغطية النفقات الوقائية الآن التمتع ضد الأنفلونزا وذات الرئة، مسح منتظم بالمأموغرافي، لطاخات بابانيكو لا، المسح لسرطان الكولون والمستقيم واختبار المستضد النوعي للبروستات، PSA التأمين الإضافي يتم تحصيله من خلال الشركات الخاصة بأن تعوض تكاليف الرعاية المتبقية والغير معطاة من قبل برنامج الـ ENGLISH (عقود تأمين الـ Medigap).

وإن نشوء منظمات الحفاظ على الصحة (Medicare health) قد أشار لها أحيانا بـ english قد أوجد خيار آخر لبغض المتقدمين بالعمر. وإن الأشخاص الذين على خط العنق أو دونه ربما يحصلون على خدمات الـ Medicaid. ولقد بدأت حكومات الولايات ببرنامج المساعدة الطبية هذه Medicaid لذلك يوجد بعض التنوع في الخدمات المقدمة من ولاية لأخرى. وإن برامج الـ Medicaid تدفع لبعض أدوية المرضى الخارجيين ومنافع الـ Medicaid الإضافية بواسطة دفع الجزء من الضريبة في Part A ودفع قسط شهري في Part B لا تغطي الـ Medicare الرعاية طويلة الأمد لمريض تستقر في المنزل أو في التسهيلات المقدمة. وإن تأميننا صحيا لعناية طويلة الأمد نوعي يمكن تحصيله من خلال الشركات الخاصة ولكن أقساط غالبا ما تكون غير قابلة للدفع للعديد من المسنين والمنافع ربما تحدد بشكل واضح. وتدفع الـ Medicare للعناية طويلة الأمد بتسهيلات تمريضية خبيرة

## سوء استخدام المواد



133 - المواد وسوء استخدام المواد

## سوء استخدام المواد

مرتفعة بشكل واضح يصف الاعتماد على الكحول english الرغبة الجسدية لتناول الكحول المتكرر للحفاظ على تغيرات التكيف العصبية أو لمنع ظهور أعراض السحب المشاركة مع وقف التناول. (الجدول 1-133).

## الوبائيات

تؤثر الأمراض والوفيات المرتبطة بالكحول بالرجال صنف ما تؤثر به بالنساء بصرف النظر عن العوامل الاجتماعية والعرقية والدينية والثقافية. يعتبر انتشار استعمال الايتانول كبيراً وحوالي 40٪ ممن هم في الصف الثامن و80٪ من طلاب المرحلة العليا وطلاب الجامعة يستعملونه. وافر أكثر من نصف طلبة الكلية يقترت من الشرب الكثير. وعلى الرغم من انتشار واستعمال الايتانول هو أكثر في الأشخاص الذين أعمارهم أقل من 30 سنة فإن بيانات المسح تقترح بأنه حوالي ثلثي الأشخاص فوق عمر 30 سنة يستهلكون الكحول.

## الحرانك الدوائية والاستقلاب

يعتبر الكحول جزئي، صغير منحل بالماء يمتلك حجم توزع واسع ويتبع هضمه الفموي الامتصاص المسيطر في الأمعاء الدقيقة، ويتسارع معدل الامتصاص بتشاركه مع هضم الكريوهيدرات والمشروبات المكرنية. english وما إن يرع الإذن بالدخول إلى الدم فإنه يتوازن بشكل سريع خلال جميع الأغشية متضمنة الحاجز الدموي الدماغي وبذلك يعمل البدء الحاد لتأثيراته في ارتفاع المزاج (السمعة english).

يستقلب الكبد حوالي 90٪ من الايتانول إلى است الرهيد english بواسطة طريق نزع الهيدروجين من الكحول. ومن ثم فإن الاست الرهيد يقلب بواسطة الرهيد ديهدروجيناز إلى استيان الذي يدخل حلقة كريس. وإن غراماً واحداً من الايتانول يحصل 7-1 كيلو كالوري من الطاقة وفي التراكمز المصلية المنخفضة أو المتوسطة من الايتانول. فإن طريق نزع الهيدروجين من الكحول مختصة غالباً في استقلاب الايتانول. وي طرح أقل من 10٪ من الايتانول. وبدون تبدل عبر الجلد. الكلتيين والرثتين. ولقد لوحظ اختلافات بين الأشخاص في فعالية نظام نزع الهيدروجين من الكحول. ومثلاً بعض الأشخاص من جنوب آسيا تبين لديهم طريق نزع هيدروجين الكحول بطيء بشكل محدد وراثياً.

## الاعتماد الكحولي وسوء الاستخدام

الاعتماد الكحولي وفراط استعمال بعض المواد مشكلة صحية عامة كبيرة. إن تأثيرها على نظام الرعاية الصحية والمجتمع كبير جداً. واعتماداً على النتائج المسجلة حديثاً فإن 11 مليون أمريكي يعتبرون كحوليين (alcoholics) وأيضاً 7 مليون مدمني كحول (alcoholics abusers). وفقط في الولايات المتحدة، فإن استعمال الكحول تبين أنه تسبب في قتل أكثر من 100000 نفس سنوياً. وبهذا فهو السبب الثالث الذي من الممكن تجنبه، ويتفوق عليه فقط التدخين والسمنة في هذا الاعتبار. وتعتبر أعراض الكبد المرتبطة بالكحول مسؤولة عن أكثر من 25000 وفاة كل سنة. كما تبين أن استعمال الكحول يساهم في حوالي 30٪ من كل الوفيات المسببة بحوادث السير. وإن التكلفة الكلية للمجتمع بسبب الخسارة أو الأذية المرتبطة بالكحول وخسارة الإنتاج وفي الحرمان الإجرامي قيل بأنها حوالي 250 بليون دولار سنوياً. وأخيراً فإن الكحول هو المساهم الأساسي في العنف المنزلي. وفي القتل وفي الانتحار.

## تعاريف في سوء

## استعمال الكحول والاعتماد

على الرغم أن مصطلح الكحولية alcoholism قد استعمل وبشكل واسع لسنوات عدة. و إن جمعية الطب النفسي الأمريكية لديها الآن معايير خاصة لتشخيص 'إدمان الكحول' والاعتماد الكحولي والتي وضعت في المرجع الإحصائي والتشخيص للاضطرابات العقلية في طبعة الرابعة والموضوعة في الجدول 1-133. وكما يقال فإن الشاب المفرط يعرف بأنه الشخص والذي بشكل نمطي خمس مرات أو أكثر وبشكل متوال سريع.

إن المصطلحات التحمل والاعتماد تستخدم لعصف اضطراب في تكيف الجملة العصبية المركزية مع استعمال الدواء. التحمل الحاد التحريض لمستقبلات (GABA) والتثبيط في نفس الوقت لمستقبلات (N-methy). وبينما التحمل المزمن سببه تغيرات في التعبير الجيني ونقل الإشارة في مستقبلات نوافل عصبية عديدة. وفي أفتية الشوارد. وفي السبل الكيميائية الحيوية يمكن أن يعمل الكحولي قادراً على الحفاظ على الرزانة حتى في حال مستويات من الكحول في الدم.

## المظاهر السريرية لتناول الكحول

## الانسام الكحولي الحاد

إن تأثيرات الايتانول مرتبطة بالهضم السريع. تمرض سابق وربما أكثر أهمية بمستوى مرتفع في البلاسما. ويجب أن يتضمن تقييم مريض بصنف واضح في الحالة العقلية قصة سريرية مفصلة، فحص سريري وتقييمات مصلية وشعاعية لوجود اضطرابا بات مشاركة، مثل نقص السكر والتهاب السحايا والطماس واستعمال دواء مرافق والرض على الرأس. فيظا هي الانسام الكحولي المتوسط الشدة Mild بكلام بطيء ورغ وحركات العين غير منتظمة وتناقص ضعيف، وتتضمن علامات ضعف الجملة العصبية المركزية وسوء وظيفة دهليزي أو مخيخي مرافق مرته english ورغ ورأرق english وربما يسبب استهلاك كيان اكبر من الكحول نساوة أو فقد الوعي (كما يقال الفشي) الكحولي english وفي حال مستويات دموية تصل إلى 400 مع ردل فبان الخبل Stupor والسبات Coms عادة ما تحصل ومستوى دموي 500 مع ردل غالبا يعتبر مميتا. ولكن من المهم أن نفهم أن الوفاة ربما تحصل حتى إذا كان تركيز الكحول الدموي منخفضا حتى 300 مغ/دل.

## متلازمة السحب (الاختلاطات)

ربما عرض السحب الكحولي بوقف الاستمرار في التناول ذاتيا أو الحجز أو الاستشفاء وغالبا ما يحصل في ثلاث مراحل. وتظهر علامات السحب الأصفر عادة خلال 6-12 ساعة من وقف الايتانول ويسببها فرط الاستشارة الادريالينية المركزية: تتمثل بالرجفان، تعرق، تسرع القلب، الإسهال والنعاس. ووجود إضافي لفرط فعالية الجهاز العصبي الذاتي غالبا يظهر خلال 12-24 ساعة ويتضمن زيادة الاستجابة للفرز english، كوابيس ليلية وأهلاسات. وإن اختلافات سحب الكحول (أيضا تدعى rumpits) والتي تحدث بين 12 و48 ساعة بعد وقف الايتانول ويقدر حدوثها عند 2-5% من الكحوليين.

## الهديان الارتعاش

يتصف الهديان الارتعاش بهذيان (حالة مضطربة مع مستويات مختلفة من الوعي) والرخبان (سببه فرط فعالية الجهاز العصبي الذاتي) وهاج يحدث في حوالي 5% من الكحوليين، الأغلب لدى المدمنين بشدة المزمنين مع أذية عصبية مستبطنة ومثل هؤلاء يتعرضون لتجفاف مرتبط بالكحول واضطرابا بات هضمية، سوء وظيفة كبدية، اعتلال اعصاب عديد أو متلازمة مثيزيكة، إذا لم يلاحظ أو تعالج فبان الوفيات في المشافي لمرض ال DT تصل 25%.

## متلازمة الجنين الكحولي

التمرض قبل الولادة للكحول ربما يسبب متلازمة الجنين الكحولي والتي تصنف بتأخر نمو، سوء تشكل وجهي فتحة بين اذنين وفتحه تبين بطينين واضطرابا بات عصبية سلوكية في الفهم وسوء وظيفة حركي.

الجدول 133-1. معايير تشخيص إدمان الكحول واعتماد في فترة 12

| شهر                            | الاعتماد على الكحول                     |
|--------------------------------|---|
| ثلاث أو أكثر مما يلي 1         | إدمان الكحول (واحدة أو أكثر مما يلي 1)  |
| 1- تحمل الكحول : زيادة         | 1- انشغال في مواجهة                     |
| 2- استهلاك كميته لنفس تأثيرات  | 2- استهلاكات في المنزل المدرسة أو العمل |
| 3- انحراف أو علامات سحب        | 3- استعمال متكرر أو غير مناسب           |
| 4- زيادة استهلاك الكحول لفترات | 4- مواقف خطيرة أو مودية                 |
| 5- محاولة لإقناع قنصل سكر      | 5- وجود مشاكل قانونية                   |
| 6- معلمي                       | 6- تحافل أو تصغير الاختصاصات            |
| 7- معظم الوقت محول للحصول      | 7- متعلقة تناول الكحول                  |
| 8- عليه أو انفعاله أو العلاج   |   |
| 9- الانسحاب من الاتصالات       |   |
| 10- المهية أو الاجتماعية أو    |   |
| 11- الترفيقية للمعارف عليها    |   |
| 12- استمرار الإفراط في تناول   |   |
| 13- كحول على الرغم من معرفة    |   |
| 14- الاعتماد الجسدي والتعني    |   |

## آليات الضرر العضوي المسبب بالكحول

إن الأعضاء الرئيسية الحساسة للضرر الكحولي هي الكبد، البنكرياس، القلب، الدماغ والعظام وإن اضطرابات طبية عديدة مرتبطة بالكحول تنتج عن العوز الغذائي المتعدد، بسبب نقر الايتانول بالبروتين والمعادن والفيتامينات. ولهذا فإن التدبير الطبي الأولي للكحولي يجب أن يهتم بالعوز الغذائي المشتبه به (مثلا الفيتامين) ولاضطراب الشوارد متضمنة البوتاسيوم - المغنيزيوم - الكالسيوم والزنك. وتعتبر المرض الكبدية المرتبط بالكحول السبب المتوقع الذي يقود إلى تصور كبدي في العالم الصناعي.

ويعتقد أن عوامل وراثية تلعب دورا في زيادة الحساسية لهذا الاضطراب، لأن المرض الكبدي الكحولي أكثر انتشارا في البيض عنه غير البيض على الرغم من الإفراط نفسه في استهلاك الايتانول تتضمن المظاهر النسيجية المرضية في المرض الكبدي الكحولي تشحم الكبد - التهاب الكبد - تليف، وتشمع بمرحلة متأخرة بالإضافة لذلك فقد ازداد معدل انتشار سرطان الخلية الكبدية المرتبط بالكحول طوال العقدين الماضيين. وعلى الرغم من إضافات غذائية متنوعة (متضمنة مضادات الأكسدة، فيتامين E، فوسفاتيديل كولين ) والميتفورين العقار المحسس للأنسولين قد اختبرت في مرضى الكبد الكحولي فلم تظهر أن فيها فعالية في تعديل شدته.



العلاقات المرتبطة بالعمل أو العائلية أو مع الآخرين مع / أو وجود سلوك عالي الخطورة على الرغم من استهلاك قليل الخطورة على النفس تشير بأن الشخص على خطر عالي للاعتماد الكحول. وإن لتقييم الاعتماد الكحولي يجب على الشخص أن يستوجب حول النفسي الانحطاط والألم البطني وارتفاع الضغط، وسوء الوظيفة الجنسية والحرص والمشاكل مع النوم. ويبدو المريض مع اعتماد على الكحول كمجبر لأن يشرب (مثلاً قبل سيطرة). نقص في السيطرة والتحكم ما إن يبدأ الشرب، أعراض سحب ويشرب ليخفف الأعراض. وزيادة التحمل. وفي الفحص السريري فإن وجود مرض كبد كحولي ربما يتظاهر كبر فإنه، ضخامة كبدية، خمال راصية، تشدي عند الذكور، عنكبوت وعائي وصبن. ويشكل نمطي تكون مستويات 86T غاما غلوتاميل ترانزيتيدان مرتفعة في الأشخاص الذين يشربون كثيراً.

### الشرب قليل الخطورة

يجب أن يذكر الأطباء جميع المرضى الذين يشربون بمعيار شرب الكحول المعتدل وإن شراب قياسي يحتوي 12غ من الكحول وكمية مشابهة لذلك توجد في زجاجة من 12 أدنسة من البيرة أو خمر أبرد. وإن زجاجة من الخمر 5 أدنسات أو 1.5 أدنسة من المشروبات الروحانية المركزة. وفي الرجال الأكثر شباباً يعرف الشرب المعتدل ليس بأكثر من مرتين في اليوم، في جميع النساء والرجال فوق عمر 64 سنة يعتبر حد الشرب المعتدل مرة واحدة، فكمية معادلة من اليتانول المسارل فإن النساء والرجال المسنين يصلون إلى مستويات أعلى من اليتانول في الدم أكثر من الرجال الأكثر شباباً يجب ألا يتعدى مستوى الكحول في الدم المسؤول عن 50مغ/دل.

كمية قليلة من كحول الدم إلى حد 80مغ/دل ربما تتخطى، التعريف القانوني للقيادة تحت التأثير أو القيادة أثناء الانسسام (DWI). وفي الدراسات الوطنية تظهر استراتيجية (السائق المعين) فعالية في الوقاية من قيادة غير آمنة لسائقين تحت تأثير DWI ويعد الامتناع التام عن تناول مطلوبا للأشخاص الذين لديهم قصة اعتماد على الكحول. وحالات طبية خطيرة أخرى (مثلاً مرض كبد) وخلال العمل.

### العلاجات غير الدوائية

للمستقبل المنظور ستبقى العلاجات الدوائية مكتملة ومساعدة للمقاربات التقليدية من الامتناع التام، والعلاج الجماعي وأليات المكافحة وتغيير السلوك. وإن المقاربة السلوكية لأكثر تطبيقاً هي برنامج 12 خطوة المقدم من قبل الكحوليين المجهولون (AA) والذي من خلاله يتحرك الكحولي الذي شقي خلال 12 مرحلة نوعية يساعد بحضوره أو حضورها خلال لقاءات منتظمة ضمن مجموعة كحوليين للمساعدة الذاتية على الرغم أن المعالجة السلوكية الفكرية لم تعد تستعمل بشكل واسع فهي مستعدة على المبدأ أنه على الكحولي أولاً أن يحدد الدوافع الداخلية والخارجية للشرب وبذلك يستطيع أو تستطيع تطوير إجراءات مضادة فعالة لسلوك الشرب. وإن معالجة تعزيز الحوافز هي كذلك برنامج آخر يشجع التحذير الذاتي والتغيرات السلوكية لدى الكحوليين.

وتعتبر الإستداهيد (مستقلب ناتج عن اليتانول) مشوها لعدة أجزاء من الدماغ خلال التطور الجنيني، متضمنة الحصين، النوى القاعدية والمخيخ وبما أن التوقيت الدقيق للتطور والتأثير بالكحول يختلف بين الأجنة التي تتطور فإن جميع النساء الحوامل يجب أن ينصح بالامتناع عن الكحول حتى يقال له تناول الاجتماعي لكي تتجنب التأثيرات المحددة الكامنة للكحول على تطور الجنين.

### التدبير / العلاج

صممت استراتيجيات القابلة في المرض المدمنين لتعديل مواقف الشخص، معرفته ومهاراته لمنع سوء استعمال الكحول. وفي المرضى خارج المشفى زيادة تواتر اللقاءات بين طبيب الرعاية الأولية والمريض تزيد في احتمالية التقلص والتدخل ومنع الاستهلاك الضخم للكحول. وإن جميع الزيارات المكتتية المجدولة يجب أن تضمن مسح للكحول وتقييم ومحاولات موجزة محتملة أثناء المقابلة. ويجب أن يكون الطبيب فعالاً في تقييمه أو تقييمها ومن خلال خطة لتعديل سلوك الشرب.

### استراتيجيات المقابلة والمصح

إن المؤسسة الوطنية لمدمني الكحول والكحولية قد زودت بمؤثرات مستعدة إلى Web متعددة لمسح الكحول خلال فحص صحي (مثل [www.niaaa.nih.gov](http://www.niaaa.nih.gov)). خطة من أربع خطوات وجدت وبها الأطباء يستطيعون : 1- مسح أعراض لاستعمال الكحول. 2- تخمين بوجود اضطرابا بات مرتبطة بالكحول. 3- التزويد بالنصيحة مهمته بالعمل المناسب. 4- مراقبة تطور المريض.

وللمرضى الخبثين يجب أن يسأل الطبيب عن عدد مرات الشرب في اليوم وعدد الأيام في الأسبوع التي يتم فيها استهلاك اليتانول وعدد الإجمالي لمرات الشرب في الشهران شرب الكحول الذي يفوق 14 مرة في الأسبوع أو 3 مرات في اليوم في النساء يجب أن يحفز تقييم في العمر عن مشاكل مرتبطة بالكحول ويجب أن يتأكد الطبيب إذا كان الشخص لديه خطورة للإصابة باضطرابات ناتجة عن الكحول، بوجود اضطرابا بات أو ربما اعتماد على الكحول. وإن الاستجواب AGE (الجدول 2-133) يعتبر أداة مسح مفيدة لتحديد الأشخاص المعتمدين على الكحول استجابة ايجابية أو اشتين أو أكثر من الأربعة تعتبر مؤثراً على اضطراب كحولي كامن إن الصعوبة في

### الجدول 2-133، اختبار مسح الكحولية - CAGE

1. هل شعرت يوماً بأنه يجب أن توقظ الشرب؟
  2. هل يزعجك الآخرين Appraisal بالتفكير ؟
  3. هل شعرت بالدم - Guilt أخذ تشرب؟
  4. هل حاولت يوماً الكحول كأول شيء في الصباح لنفسي انصرفت ؟
- تتخلص من تأثير المنكر  
EYE-OPENING



## اعتبارات في التداخلات الدوائية

باعتبار أن البرامج في تعديل السلوك قد أثبتت أنها فعالة في الكحوليين ولم تظهر الأدوية قدرتها على إنقاص فرصة النكس كان ذلك مشجعا للممارسين لاستعمال المعالجة السلوكية كحجر الزاوية في العلاج. وإذا رغبوا فإن المعالجة الدوائية يمكن استعمالها بالمشاركة مع التعديل السلوكي.

ويثبت ( أي الإنزيم الذي يحول الاسيتامين هيد إلى استيات ) ولكن من النادر أن يوصف مضاد أنيون يستعمل لعلاج إدمان الانيون. هو الدواء الأول الذي أثبت بواسطة منظمة الغذاء والدواء (FDA) لعلاج الكحولية فيمن تجاوز عمره 50 سنة وفي التجارب السريرية. أنقصت مشاركة الـ ENGLISH والمقابلة الاجتماعية النفسية عدد أيام الشرب. وأحدثت فترة أطول من الامتناع عن الايتانول. وأنقصت معدل النكس في الشاربين بكثرة عندما قورنت مع المقابلة الاجتماعية النفسية لوحدها. ويعطى النالتركسون بجرعة 50 مع يوميا لمدة 12 أسبوع على الرغم أن جرعات اكبر (أي 100 إلى 150 مع يوميا) ومدة طويلة من الإعطاء ربما تحسن نجاحه في الوقاية من النكس. ولقد ظهر لدى بعض الكحوليين المتعافين غثيانا عندما نبدأ به. وربما تحصل سمية كبدية بالجرعات العالية (300مغ) لذلك يتم اختبار دوري للوظائف الكبدية. ويعتبر النالتركسون مضاد استطباب للذين يتناولون الافيونات لأن سحب الانيون هو تأثير جانبي غير مقصود للدواء.

مضاد أفيون يمتلك آلية تأثير مشابهة للنالتركسون ولكنه لم يثبت بعد من قبل الـ FDA لعلاج إدمان الكحول في التجارب كان الـ ENGLISH أفضل بشكل كبير من الغفل في إنقاص مول النكس في الشاربين بكثرة. وبالمقارنة مع النالتركسون تحدث السمية الكبدية بشكل أقل غالباً Acamprosate والذي يتداخل بالنواقل العصبية

للفلوتامات اثبت لعلاج الكحولية في معظم الدول الأوروبية. وفي تجارب على أكثر من 4600 مريض كحولي انقص معدل النكس وزاد الامتناع عن الايتانول وكون الكبد لا يستقلب فهو يعتبر آمن في الأشخاص المصابين بمرض كبدي كحولي والتجارب على الـ Acamprosate جارية في الولايات المتحدة. و باعتبار أن جهاز السيروتونين ظهر بأنه يلعب دورا هاما في السلوك الكحولي فقد صممت أدوية تستهدف هذا السبيل من تحرر النواقل العصبية و/أو تبطلها طورت حديثا لمعالجة الكحوليين. مثبط إعادة تبطل السيروتونين الانتقائي انقص التوق للكحول وزاد في تأثيراته المركنة. فيبعد 11 اسبوع من العلاج به استأنف الكحوليين ذوي (البدا الباكر) بمرات أقل في اليوم وكان لديهم أيام أكثر من الانقطاع عن الكحول ذوي البدء المتأخر. مما تقترح أن علاجا دوائيا ربما يكون مفيدا بشكل خاص في الأشخاص باضطراب عكوس في جملة السيروتونين.

## سوء استعمال الأدوية الموصوفة طبيا

## المنومات المركنة

تعتبر البنزوديازيبينات والباربيتورات الأدوية المنومة المركنة الأكثر شيوعا بين الأدوية التي يساء استعمالها والمصنفة ضمن (الجدول 3-133) ربما يحصل لدى المريض بانسمام الأدوية المنومة المسكنة ببطء في الكلا. عدم تقاسق. عدم اتزان في المشي، انتباه أو ذاكرة ضعيفة، خيل وسبات. وتتضمن المظاهر النفسية للانسمام سلوك غير مناسب. مزاج متقلب وضعف في المحاكمة وفي الوظيفة الاجتماعية. وبالفحص السريري ربما نجد ببطء في التنفس، في التنفس أو حتى توقف تنفس (تثبيط تنفس)، رآة وفراط منعكسات على الرغم أنه من النادر

الجدول 3-133 الأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع

| المادة                        | امثلة من الأسماء   | كيفية تناوله        | التأثيرات الانسمامية / العواقب الصحية المحتملة   |
|-------------------------------|--|---------------------|--|
| اللقب ومشتقاته                | Born, chronic, gangster Hash, hash oil, kung   | تدخين               | شعير طعم وقت التفاعل والتفكير يعاين عدم انتظام تخطيط   |
| ماريجوانا                     | Blunt, dope, ganja, grass Herb joints Mary Jane, pot, reefer, sinsemilla, skunk weed | شع (مصنع) مصع تدخين | سلس وسبات محتمل. زيادة في الإدراك/فعال انانات تنسية متكررة. ضعف ذاكرة وتعلم، وزيادة السبح، قلق، موت شع، حمل، ادمان     |
| المنومات المركنة (مسكنات CNS) |  |                     | تقصي الألم والقلق شعور بالسعادة تقصص المتعبات، مزاج منقزل ضعف محاكمة، ضعف في التقاسق والذاكرة، تثبيط وتوقف تنفس، إدمان |

الجدول 133-3. الأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع - تتمة

| المادة                                       | أمثلة عن الأسماء   | التجارية والمستخدمة بين العامة | كيفية تناوله              | التأثيرات الانسمامية / العواقب الصحية المحتملة   |
|--|--|--------------------------------|---------------------------|--|
| البنزوديازيبينات<br>(مساعد)<br>فلونيترازيبام | Restoril, Halcion, Xanax, Librium, Prosom, Ativan, Serax, Tranxene, Klonopin, Valium, Dalmane, Doral, Candy downers  | بلع                            | تركيب. نعاس/دوخة          |  |
| فلونيترازيبام*                               | Sleeping pills, tranks, Rohypnol; forget-me pill, Mexican Valium, R2 Roche, rophies roufinol, Rope, rophies  | بلع                            | استنشاق                   | اضطرابات بصرية وهضمية. انحباس بولي. مساواة عندما يكون تحت تأثير الدواء   |
| الباريتورات                                  | Amytal, Nembutal, Seconal, Phenobarbital; barbs Reds, red birs, phenmes, Tooies, yellows, Yellow jacks   | حقن                            | بلع                       | تركيب. نعاس/ اكتئاب استثارة غير عادية. حمى. هياج ضعف محاكمة. بطل. كلام. دوخة   |
| *CHB   | Hydroxybutyrate; G. Georgia home boy; Grievous bodily harm, Liquid ecstasy   | بلع                            | بلع                       |  |
| المخدرات<br>التفارقية                        |  |                                |                           | تزيد معدل النبض وضغط الدم. ضعف الوظائف الحركية/ فقد الذاكرة. نمل، غشيان/إقياء  |
| CPC ومشايفاته                                | Phencyclidine; angel dust Boat, hog, love boat peace pill  | حقن                            | بلع                       | انخفاض محتمل في ضغط الدم ونبض القلب. هلع. عدوان. غف. تفكير انتحاري/ فقد الشهية واكتئاب   |
| الكتيامين +                                  | Ketalar SV; cat Valiums, k, Special K, vitamin k   | حقن                            | بلع                       | بالجرعات العالية: هذيان. كآبة تثبيط وتوقف تنفسي، مساواة تحت تأثيرات الدواء   |
| المهلوسات                                    |  | تدخين                          | تدخين                     | حالات متبدلة من الإدراك والشعور، غشيان/ اضطرابات عقلية مزمنة، اضطرابات إدراك دائم لكل من LSD والمسكاليين: زيادة في حرارة الجسم. النبض. الضغط. فقد النوم. نمل، ضعف. رجفان |
| LSD  | Lysergic acid diethylamide, Acid, blotter, boomes, Cubes, microdot, yellow Sunshines   | بلع                            | امتصاص من خلال أنسجة الفم |  |
| معسكاليين                                    | Buttons, catus, mesc, peyote   | بلع                            | بلع                       |  |
| الأفيونات<br>والمشتقات<br>المورفية           |  | تدخين                          | تدخين                     | تخفيف الألم، شفق، نعاس/ تثبيط وتوقف التنفس، حرقه ديسية غشيان، تغليب. إمساك، تركيب. فتق الوعي. اختلاجات سبات، تحمل إدمان.   |
| كودينين/أوكسي<br>كودون                       | Empirin With codeine Fiorinal with Codeine, Robitussin A-C, Tylenol With Codehne, Oxycontin, Roxicodone, Vicodin; Captain Cody, Cody Schoohboy; (with gluethimide) Doors8 fours, loads, pancakes And syrup | حقن                            | بلع                       | أقل تسكين للألم. تركيب وتثبيط تنفسي من المورفين  |

الجدول 133-3. الأدوية التي يساء استعمالها بشكل شائع - تتمة

| المادة         | أمثلة عن الأسماء  | التصنيف والاسم | التأثيرات الانسجامية / العواقب الصحية المحتملة   | كيفية تناوله                   |
|----------------|---|----------------|--|--------------------------------|
| فينتازيل       | 4cng, Duragesic, ٥ 'limaze; 4pache, China girl, Chiva white, dance Fever, friend, good fella, Jackpot, murder & TNT, Tango and cash   | حقن            | زيادة في معدل ضربات القلب والضغط الشرياني والاستقلاب الشعور بالفرح، الغضب، زيادة التيقظ العقلي، تسرع أو عدم انتظام ضربات القلب، نقص الشهية، نقص الوزن النشل القلبي، نوبات، سبات، تسرع التنفس، جنون العظمة، أهلاس، ارتعاش، فقد التماسق، هياج، قلق، تملل، هديان، هلع، جنون العظمة، سلوك تحفري، عدوانية، داء باركنسون، تحمل، إدمان. | حقن<br>تدخين<br>استنشاق        |
| هيروئين        | Diacetylmorphine: brown Sugar, dope, H. horse, junk, skag, skunk, smack White hores   | حقن            | مشية متمالة Staggering gait  | حقن<br>تدخين<br>استنشاق        |
| مورفين/ميبيريد | Roxanol, Duramorph Demerol, M, Miss Emma, Monkey, white stuff   | حقن            |  | حقن                            |
| الافيون        | Laudanum, paregoric, big O, black stuff, block, Gum, hop  | بلع            |  | بلع<br>تدخين                   |
| المنبهات       |   |                |  |                                |
| أمفتامين       | Adderal, Biphedamine Dexedrine- bennies Blach Beauties- crosses Hearts, LA turnaround Speed, truckdrivers uppers  | حقن            |  | حقن<br>بلع<br>تدخين<br>استنشاق |
| ميت أمفتامين   | Pesoxyn- chalk Crank, crystal, fire Glass, go   | حقن            |  | حقن<br>بلع<br>تدخين<br>استنشاق |
| ميتيل فييرات   | Ritalin, JIF- MPH R-hal, skippy The smarh drag Vitamin R  | حقن            |  | حقن<br>بلع<br>استنشاق          |
| كوكايين        | Cocaine hydrochloride Blow, hump, c. candy Charlie, coke, crack Flake, rock, snow, toot   | حقن            |  | حقن<br>تدخين<br>استنشاق        |
| ميتيل أنديوكسي | DOB, DOM, MBDB, MDMA MD4, Adam  | بلع            |  | بلع                            |
| ميت أمفتامين   | Clarity, ecstasy Eve, lover's speed Peace, methyt-j Eden, STP, X, XTC   | بلع            |  | بلع                            |
| مركبات أخرى    | Solvent's (paint thinners' gasoline) glues, gases (butane, propane, aeroso, propellants, nitrousoxide) nitrates isoamyl, isobutyl cyclohexyl0 laaghuny gus pappess, shappers whippers | استنشاق        |  | استنشاق<br>خلال الأنف أو الفم  |

- اخذ الادوية بواسطة الحقن يمكن ان يزيد من احتمال الإلتهاب الناتج عن فيروس HIV التهاب الكبد وعضويات أخرى.  
♦ يتناوب مع الاغتصاب الجنسي (مثلا data ropes).

( $PH > 5.7$ ) مع إدرار قسري فعالة في تخفيض التركيز الدموي. المعالجة الفعالة لأعراض السحب تتطلب تقييم للجرعة اليومية من الدواء المساء استعماله واستبداله بجرعة مساوية من الفلورازيتال. ليستقر المريض، وبعدها فإن جرعة الفلورازيتال تحفز تدريجياً خلال 4 إلى 14 يوم بشكل يعتمد على العمر النصفى للدواء المساء استعماله. كما يمكن استعمال البنزوديازيبينات في إزالة السمية والبروبزنولول والكلوندين ربما تساعد لإنقاص الأعراض.

لقد ازداد إدمان الـ 6HB (هيدروكسي بوتيرات) بشكل حقيقي خلال العقد الماضي في الولايات المتحدة. يساء استعمال هذا العقار لتأثيراته المركبة والرافعة للمزاج وتأثيراته في بناء الجسم. أنه مستقلب للتآكل العصبي GABA كما أنه يؤثر على الجهاز الدوباميني، ويأتي تأثيرات الأفيونات الداخلية والخارجية. إن مضغ الـ GHB ينتج عنه نعاس مفاجئ، دوخة مع الشعور بالارتفاع هذه التأثيرات يمكن أن تحرض بالتزامن مع استعمال الكحول أو البنزوديازيبين وبشكل مشابه لـ Rohypnol والكيثامين يعتبر 6HB دواء النوادي الشعبي كما أنه تورط في حوادث اغتصاب بما يدعى Date rape. تتضمن التأثيرات الجانبية التي يمكن أن تحدث ضمن 15 إلى 16 دقيقة من مضغه صداعاً، غثيان، إقياء، اهلاسات، فقد للرؤية عبطي، رآة، نقص تهوية، لانظمية قلبية، اختلاطات، وسبات، وفي حالات نادرة تقود هذه التأثيرات الجانبية للوفاة. يصبح سحب الـ GHB ظاهراً سريرياً خلال 12 ساعة وربما يدوم حتى 12 يوم.

## المركبات الأفيونية Opioids

تتضمن المركبات الأفيونية المشتقات الطبيعية والقلويدات نصف التركيبية من الأفيون كما تتضمن أيضاً الأدوية المركبة بشكل صالفي والتي تشابه (تحاكي) الهيروئين. ترتبط مع مستقبلات الأفيون في الدماغ والحبل الشوكي والسبيل الهضمي بالإضافة، لتأثيرها على عدة أجهزة نقل عصبي في الجملة العصبية المركزية متضمنة الدوبامين، GABA والفلوتامات، تؤدي إلى التسكين وهموذ الجملة العصبية المركزية والشم Euphoria. وباستمرار استعمال الأفيونات يتطور التحمل والاعتماد الجسدي. ونتيجة لذلك فالمستعمل يجب أن يستخدم كميات أكبر من الدواء ليحصل على التأثير المرغوب ويمكن أن تظهر أعراض السحب إذا أوقف استمرار التعاطي. المركبات الأفيونية التي يساء استعمالها بشكل شائع تتضمن الهيروئين، المورفين، كودئين، ادكسي كودون (أو كسي كوتين أو رو كسي كودون)، بيسيردين، بروكسيكفين، هيدروكودون، هيدرومورفون، والفينتانيل. إن لإستعمال الوريدي للهيروئين وخاصة بالمشاركة مع الكوكائين (كما يدعى Speed ball) بزداد في الولايات المتحدة.

زيادة الجرعة الحادة من الأفيون تتظاهر كاحتقان رئوي مع زرقة ناتجة وعسرة تنفس وتبدل في الحالة العقلية التي ربما تتطور إلى سبات. تتضمن التظاهرات الأخرى حمى، صدقات دبوسية واختلاجات. إن التطبيق غير العقيم عبر الوريد يمكن أن تقود إلى خراجات جلدية، التهاب اهلل، التهاب الوريد الخثري، تسمم و شقيقي للجرح، التهاب سحايا، انحلال عضلي، التهاب شفاف، التهاب كبد، HIV الخمج بفيروس نقص المناعة المكتسب. تتضمن الاختلاجات العصبية من استعمال الهيروئين الوريدي التهاب النخاع المستعرض

للبنزوديازيبينات أن تبط التنفس إلى الحد الذي يحدث في الباربيتورات وتمتلك لهذا السبب هامش إدمان أوسع فإن تأثيرات هذه الأدوية تضاف إلى مثبطات الجملة العصبية المركزية (CNS) الأخرى مثل اليتانول. وإن الاستعمال المزمن ربما يؤدي إلى اعتماد نفسي وجسدي ومتلازمة سحب خطيرة بشكل محتمل.

البنزوديازيبينات : تعمل البنزوديازيبينات من خلال تفعيل تأثيرات الـ GABA الأمن الذي يثبط النقل العصبي، موجودة كأدوية قصيرة المفعول (تيمازيبام وتريازولا) وأدوية متوسطة المدة (البرازولا)، كلورديازيبوكسان، اسيتزولام، لورازيبام، والاكسازيبام، والأدوية طويلة المدة (كلورازيبات، كلورازيبا)، ديازيبا، فلورازيبا) وكوازيبام.

فلونترازيبام (Rohypnol) ويعرف أيضا roach أو roofies أو rope) هو بنزوديازيبين يدمن عليه بشكل واسع وغير قانوني الحصول عليه في الولايات المتحدة ولكنه غالباً ما يهرب إلى هنا من بلدان أخرى. لقد تبين تورطه في قضايا مثل الاغتصاب كما يدعى بمقار النوادي 'club drug' لأنه يستعمل غالباً من قبل المراهقين والشباب البالغين في النوادي والبارات. وخلال جميع الحفلات الليلية التي تدعى (حفلات الموسيقى الهانجة). تتضمن عقاقير النوادي الأخرى غاما هيدروكسي بوتيرات (6HB) والكيثامين والتي هي مثبطات للجملة العصبية المركزية وكذلك 3.4 ميتل انيديوكسي - ميت امفيتامين (Ecstasy, MDMA)، والذي له تأثيران محرض (مشابه امفيتامين) وعلوس (مشابه LSD). (انظر في الأسفل).

إن الخطر الأساسي في الشخص المفرط الجرعة من البنزوديازيبين بشكل حاد هو التثبيط التنفسي. فلومازنيل مضاد منافس للبنزوديازيبينات يمكن إعطائه وريدياً لزيادة الجرعة الحادة. على الرغم من أنه يعكس التأثيرات النومة (المركبة) للبنزوديازيبينات إلا أنه قد لا يعكس غاما التثبيط النفسي وربما يسبب اختلاطات في مرضى باعتماد جسدي أو بانسمام مشترك مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة.

إن وقف البنزوديازيبين ربما يحرض أعراض السحب، بشكل معتمد على العمر النصفى للبنزوديازيبين، مدة الاستعمال، والجرعة. يتصف مثل هذا السحب بقلق شديد، أرق، هياج، تغيرات في الإدراك، قرط حساسية للضوء والصوت، ذهان، اهلاسات، خفقان، ارتفاع حرارة، تسرع تنفس، إسهال، تشنجات عضلية، رجفان، واختلاطات، إن ذروة أعراض السحب تكون عادة في يومين إلى أربعة أيام بعد وقف الدواء قصير المفعول و5 إلى 6 أيام بعد وقف الدواء طويل الفعالية ولكن ثوبات هلع وكوابيس ربما تحدث لشهور. عموماً فإن الأدوية ذات العمر النصفى الأقصر تؤدي إلى أعراض سحب أشد. تتطلب إزالة السمية التحول إلى بنزوديازيبين أطول تأثيراً (مثلاً كلونازيبام أو ديازيبام) وبرنامج إنقاص تدريجي من 7 إلى 10 أيام للأدوية قصيرة التأثير أو 10 إلى 14 يوم للأدوية طويلة التأثير. يمكن إعطاء بروبزنولول لينقص شرع القلب، ارتفاع الضغط والقلق.

الباربيتورات : ربما تكون الباربيتورات قصيرة المفعول (بنوباربيتال وسيكوباربيتال) أو متوسطة المفعول (أوباربيتال، ابوباربيتال، وبوتاربيتال) أو طويلة المفعول (ميفوباربيتال وفينوباربيتال). إن أعراض الانسمام الحاد والسحب مشابهة للبنزوديازيبينات. من أجل زيادة الجرعة الحادة من الباربيتورات يعتبر الفحم ومكونة البول (حتى

امفيتامين، ميتيل فينيدات (Ritalin). الميت امفيتامين يعرف بالشارع باسم (ice). المقمحات فينيميترازين و الفينيتيرمين والتي تشابه بنوييا ودوائيا الامفيتامين كذلك استزيت بشكل غير مشروع. يتطور التحمل تجاه التأثيرات المحرصة للامفيتامين بسرعة، ويمكن أن تحدث بتأثيرات سامة بجرعات أعلى.

يتصف الانسمام الحاد بالامفيتامين بتأثيرات مشابهة للودي مفرطة متضمنة تسرع قلب، ارتفاع ضغط، ترفع حروري، لانظميات قلبية، رجفان، اختلاجات، سبات. ربما يعاني المريض من هياج، فرط تيقظ، بارانويا، سلوك قهري نمطي، واهلاسات سمعية أو بصرية أو لمسية. ربما تحاكي الصورة السريرية نفاس فصالي حاد. والأعراض في السحب مشابهة لتلك المشاهدة في حال الكوكائين (وصفت في الفصل القادم) تتركز معالجة إدمان الافنيامين على بيئة هادئة، البنزدومازمين للقلق والصوديوم نتروبروسيد لارتفاع الضغط الشرياني.

مضادات النفاس مثل الهالوبيريدول يمكن أن تنقص الهياج والنفاس بحصر تأثيرات الدوبامين على المستقبلات في الجملة العصبية المركزية. تحميص البول بكلوريد الامونيوم يسرع من طرح الامفيتامين.

## سوء استعمال الأدوية الغير مشروعة

### الكوكائين

لقد ازداد استعمال الكوكائين بشكل دراماتيكي بين المراهقين والبالغين الشباب وسبب متكرر للزيارات المرتبطة بالدواء لفرف الإسعاف، يمكن تناول الكوكائين فمويا أو وريديا، بدلا من ذلك، بسبب كونه جيد الامتصاص خلال جميع الأغشية المخاطية، المدفونون ربما يصلون إلى تركيز دموي عالي بعد تعاطي شرجي أو عبر المهبل أو تحت لسانى أو عبر الأنف، شكله الأساسي الحر ( ويدعى crack فرقة ) لأنه يعطي صوت طقطقة عندما يسخن. يعتبر متوازن حراريا لذا يمكن تدخينه. Crack كوكائين يدخن وهو قصير الحياة، فإذا ما قورن التناول عبر المخاطيات مع تدخين الكوكائين الكراك أو مع الحقن عبر الوريد للعقار فإنه ينتج عن بطء في بدء المفعول وذروة تأثير متأخرة ومدة أطول من التأثير. نصف العمر الدموي حوالي ساعة. المستقلب الأساسي هو بينزويل كئومنين والذي يمكن تحريره في البول لمدة 2-3 أيام بعد جرعة وحيدة.

إن تفاعلا مفرحا شديدا يدوم 20-30 دقيقة بعد استعمال الكوكائين والذي بعده يحدث اكتئاب انعكاسي، هياج، أرق، قهم والذي يتبع لاحقا هذا الانهيار عادة يدوم والى 12 ساعة ولكن يمكن أن يدوم حتى 4 أيام بشكل صديفي. المستعملون غالبا ما يعضفون العقار بشكل متكرر في فواصل قصيرة سببا حتى يستردوا الحالة المزاجية المرتفعة euphoric ويتجنبوا الانهيار. تحدث اختلاطات تعاطي الكوكائين بشكل أكثر شيوعا عندما يبالغ في نموذج التعاطي أو يتم تعاطي عدة عقاقير. أحيانا يتم تناول المسكنات أو الكحول بشكل مشترك ليتم تخفيف شدة القلق والهياج. لقد تبين أن مشاركة الكوكائين والهيروثين المحقون

اعتلال عصبي عديد التهابي، وأفات العب المحيطي، من اجل فرط الجرعة من الأفيون الحادة يجب أن يقيم الحالة التنفسية للمريض وأن تدعم.

يجب حقن Naloxone II النالوكسون وريديا ويكرر بفواصل 2-3 دقائق غالبا بجرعات مزادة. يجب أن يستجيب المريض خلال دقائق بزيادة في حجم الحدة، معدل التنفس ومستوى اليقظة. إذا لم تحدث أي استجابة يتم نفي زيادة جرعة من مركب أفيوني ويجب اعتبار أسباب أخرى للوسن والتثبيط التنفسي. يجب أن يعاير النالوكسون بحذر لانه ربما يسرع أعراض سي حادة في المرضى المعتمدين على المركبات الأفيونية.

ربما تظهر أعراض السحب بشكل كبير في 6 إلى 10 ساعات بعد آخر حقنة من الهيروثين. بشكل أساسي فإن الشخص غالبا لديه مشاعر التوق للعقار، قلق، تملل، هياج، سيلان أنف، دماغ، تمرق، وتثاؤب يتبعها حدقات متوسمة، انتصاب الشعر، قهم، غثيان، إقياء، إسهال، مغص بطني، ألم عظمي. آلام عضلية، رجفان تشنجات عضلية وبحالات نادرة اختلاجات. ذروة هذه الأعراض العلامات خلال 36 إلى 48 ساعة وعندها غمد خلال 5 إلى 10 أيام في حال لم تعالج.

تتميز متلازمة الامتناع ( السحب ) قلبية وهبوط بالضغط، قلق معتدل، اضطراب بالنوم ونقص استجابة ربما يجعل حتى 5 اشهر. يمكن تدبير سحب المركبات الأفيونية بالميتادون دواء مشابه تركيبى طويل التأثير، وبه تتطور أعراض السحب بشكل أكثر بطئا واقل شدة مما هي عليه استعمال الهيروثين. يمكن إعطاء الميتادون مرتين يوميا ويخفض خلال 7 إلى 15 يوم. بدلا من ذلك ( LAAM ) مشابه طويل المفعول أو بيريفوزفين ( مشابه جزئي ) يمكن استعمالها ثلاث مرات في الأسبوع. يخفض الكلونيدين فرط فعالية الجهاز الذاتي وفعال خصوصا إذا تمت مشاركته مع البنزوديازيبين.

يمكن إبقاء المرضى ذوي النكس المتكرر على الميتادون أو LAAM. كذلك ببرنيورينين يمكن أن يستعمل أيضا كمعالجة صيانة. النالتركسون هو مضاد أفيوني يحصر الاستعمال المتهور للأفيونات. يمكن إعطاؤه يوميا أو مرتين إلى ثلاثة في الأسبوع ولكن فقط بعد أن يكون المريض وشكل مريض منزوع السمى. لأنه ربما عرض السحب، يجب أن تشارك المعالجة الدوائية بالمعالجة النفسية وإعادة التأهيل البنيوية لتحصل على نتيجة مثلى.

### الأمفيتامينات

لقد استعملت الأمفيتامينات بشكل علاجي لإنقاص الوزن. ولاضطرابات ضعف الانتباه والسبخ ( النوم الانتيابي ). فهي بسبب تحرير النواقل العصبية وصيدات الأمين (الدوبامين، نورايبي نغرين، والسيروتونين ) من النورندونات ما قبل المشبك. إن تأثيراتها في الشفق وتأثيراتها المعززة المقوية يتوسطها الدوبامين والجهاز اللمبي المتوسط بينما تأثيراتها القلبية الوعائية يسببها تحرير النورايبي نغرين. إن الاستعمال المزمن يقود إلى تنكس عصبي في المناطق الفنية بالدوبامين من الدماغ مما قد يزيد الخطر لتطور داء باكينسون كنتيجة لذلك. يمكن أن يساء استخدام الامفيتامينات فمويا، أو عبر الأنف أو الوريد أو بالتدخين. لأدوية الأكثر استعمالا هي ديكستروامفيتامين، ميت

والخثار والقرص الصفيفي وتثبط مقلد البلاسمينوجين النسيجي Plasminogen activator وزيادة متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين والتصلب العصيدي المتسارع (الشكل 133-1).

من أجل المرضى بارتفاع الضغط أو تسرع القلب المحدث بالكوكائين يعتبر الليتولول والبنزوديازيبينات عادة فعالة في خفض الضغط الشرياني الجهازى والنقص القلبي. والمرضى الذين لديهم احتشاء قلبي حاد يجب أن يأخذوا أسبرين، هيبارين، نيتروغليسرين وإذا استطب يمكن معالجة إعادة التروية (بحال خثرة أو تصنيع أولي للأوعية بالبالون). يجب تجنب حاصرات B لأنه ربما تسوء حالة نقص التروية بسبب عدم تعديل التقبض الوعائى الشرياني الإكليلي ذو المنشأ a-drenergically الودى يتأثر مستقبلات a. المرضى بتخطيط قلبي طبيعى أو بتغيرات غير نوعية يمكن تدبيرهم بشكل آمن بالمراقبة.

تتضمن المعالجة الفورية لانسداد بالكوكائين حاد ضمان طريق هوائى وعائى إذا دعت الحاجة ومراقبة حذرة كهريائية القلب. يمكن إعطاء البنزوديازيبين لضبط الهياج العصبى المركزى. ويمكن استعمال الهالوبيريدول أو ريسبيريدون في المريض الهائج بشدة. ويحتاج الأمر إلى بيئة داعمة، ولكن نزع السمىة غير مطلوب لأنه يوجد علامات جسدية قليلة لاعتماد حقيقى.

معظم المدمنين المزمنين للكوكائين لديهم اعتماد نفسى وتوق شديد للكوكائين. تعتبر المعالجة الشخصية والجماعية مهمة ومساعدة للدوائية، لكن النكس شائع ويصعب تدبيره. لقد تركزت المعالجة على الاستعمال قصير الأمد لمشابهات الدوبامين (بروموكريبتين)، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (ميدنيا ديزيرامين) أو مثبطات عود النقاط السيروتونين الانتقائية لتخفيض التوق للكوكائين بالإضافة للنوم والاكتئاب الذى يتبعه. أبحاث أكثر حداثة تتركز على ما يقال له استراتيجيات اللقاح 0حقن مشابه للكوكائين مرتبط ببيروتين لإنتاج أضداد للكوكائين anticocaine antibodies التى ترتبط بالكوكائين و المعالجة تمنع عبوره خلال الحاجز الدموي الدماغي.

### القنب ومشتقاته CANNABIS

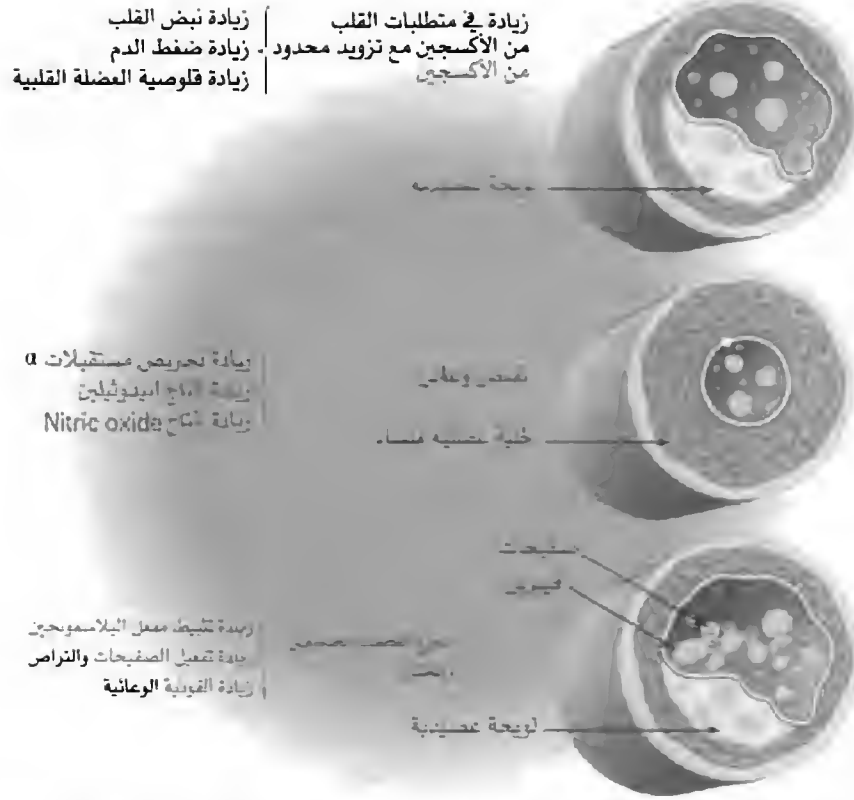
تتضمن عقاقير القنب الماريجوانا (القمم الزهرية والسوق المجففة لنبات القنب Hemp Plant) والحشيش Hashish (الخلاصة الراتنجية لنبات القنب). معظم تأثيراتها الدوائية تأتي من المستقلب دلتا 9-تتراهيدروكانابينول دلتا 9-tetrahydrocannabinol والذى يرتبط إلى المستقبلات القنبية النوعية المتوزعة في الجملة العصبية المركزية، النخاع الشوكي والجملة العصبية المحيطية. النمط البدئي من تناول هو التدخين، مع تغير في المزاج وتأثيرات السمامية تلحظ خلال 3 دقائق وذروة تأثير في حوالي ساعة واحدة. إن التأثيرات الفيزيولوجية الحادة مرتبطة بالجرعة وغالبا تتضمن زيادة في معدل نبض القلب، احتقان ملتحمه، جفاف فم، رجفان ناعم، ضعف عضلي ورنح. تتضمن التأثيرات النفسية شبق، إدراك معزز للألوان والأصوات، نفاس، فقد لتباه، وعدم مقدرة على تعلم الحقائق الجديدة. يحدث تحمل واعتماد فيزيائي والمستعملون المزمنون ربما يعانون من أعراض سحب معتدلة من النزع، تملل، فهم، وأرق، أو ترفع حروري وبشكل نادر يمكن أن يحدث نفاس حاد مع ارتكاسات هلمية. الشكل 133-1 الآليات التي

ورديا تسبب موتا مفاجئا. إن الأشخاص الذين يستعملون الكوكائين بفترة متريية من استعمال الايتانول ينتج المستقلب كوكايتيلين والذي تبين أنه متورط في الوفيات المرتبطة بالكوكائين. يحصر الكوكائين عود التقاط قبل مشبكى للنورابيى تغزمن والدوبامين مؤديا إلى زيادة في هذه النواقل العصبية في موقع المستقبلات ما بعد المشبك.

يعمل الكوكائين كمثابه ودي فعال ينتج عنه تسرع قلب وارتفاع ضغط وتشرع تنفس وترفع حروري، هياج، توسع صدفة، تقبص وعائى محيطي واختلاجات، إن الاختلاجات الطبية التي نتشرك مع استعمال الكوكائين مصنفة في الجدول 4-133. إن التأثيرات الأكثر تدميرا منها هي المرتبطة مع تأثيراته على الأجهزة الوعائية الدماغية والوعائية القلبية. يسبب الكوكائين تقبضا وعائيا قوي المفعول للشرايين المخية ولهذا ينتج عنه سكتة دماغية. يتشارك مع نقص تروية للعضلة القلبية والانظميات وفي حالات نادرة احتشاء عضلة قلبية في الأشخاص اليافعين مع شرايين الليلية طبيعية أو تقريبا طبيعية إن الآليات إن الآليات الأساسية لنقص التروية والاحتشاء هي التقبض الوعائى.

الجدول 4-133، الاختلاطات الطبية المتشركة مع استعمال الكوكائين

| هضمية                  | قلبية                |
|------------------------|----------------------|
| نقص تروية معوي         | لاظلمات              |
| انتفاخ معدى يحمي       | الم صدري             |
| التهاب كولون           | احتشاء عضلة قلبية    |
| نسيية                  | فرد ضغط بطين أسير    |
| قلق                    | التهاب عضلة قلبية    |
| اكتئاب                 | اعتلال عضلة قلبية    |
| هذيان                  | التهاب شفاف          |
| بارانويا               | ولوية                |
| اعلاسات                | ريح صدرية            |
| نفاس                   | ريح منصية            |
| ملوك غليب              | وذمة رئة             |
| انتحار                 | شرف رئوي             |
| مرتبطة بالحمل والولادة | التهاب الخصيتات السد |
| انحسار متيمة مكر       | فرد توتر رئوي        |
| اجهاض معوي             | عصبية                |
| ولادة ميكرد            | صداع                 |
| نقص وزن الولادة        | اختلاجات             |
| رأس صمير               | نزيف محي             |
| أطوال ال Crack         | احتشاء محي           |
| عدية                   | وعائية               |
| فرد برولاكتين          | ارتفاع ضغط           |
| وغيرها                 | موبة ارتفاع ضغط      |
| انحلال عضوى            | التهاب أوعية         |
| ترفع حروري             | تسلخ ابهر            |
| موت فجائي              |                      |
| خطر الخمج بال HIV      |                      |



الشكل 133-1. الآليات التي بواسطتها يمكن للكوكائين أن يمرض نقص تروية أو احتشاء عضلة قلبية. ويمكن للكوكائين أن يسبب زيادة في متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين حيث يوجد تزويد محدود منه (الأعلى) ويمكن أن يسبب تقبض وعائي شديد للشرايين الإكليلية (الوسط) أو يساهم في تسريع التصلب العصيدي والخثار (الأسفل).

خلال ساعتين تصبح التأثيرات النفسية واضحة، بإدراكات مزداة (الوان شديدة بشكل عال، روائح، أصوات، وبعض الإحساسات الأخرى)، التواءات بالجسم، تبدلات بالمزاج واهلاسات بصرية ربما تحدث توبه هلع حادة، أحياناً يقود إلى ضرر ذاتي أو انتحار. بعد حوالي 12 ساعة تبدأ المتلازمة بالخمود. ولكن التعب والتوتر زبما تبقى ليوم آخر. حالات من الرجوع السريع للماضي Flash backs (تكرار قصير للاهلاسات) ربما تحدث لأيام أو أسابيع بعد الجرعة الأخيرة ولكن تميل لان تختفي بدون معالجة، أفعال الهلع الحادة أفضل ما تعالج في بيئة داعمة: بنزوديازينات يمكن أن تعطى للمرضى في حالة هياج شديد.

PCP مادة مهلوسة تؤدي للإدمان بشكل فعال وتزود بتأثر حاد فوري شبيه بتأثير الامفتامين بمشاعر من الشفق، القوة، والاقهر. ربما يحدث لدى المرضى ارتفاع في الضغط وتسرع قلبي، وترفع حروري، رارة ثائية الاتجاه، كلام بطن، رنح، اهلاسات، هياج شديد، انحلال عضلي. في الحالات الأكثر شدة ربما يحضر المرضى إلى الرعاية الطبية في حالة شبه سباق بأعين مفتوحة وحدقات متوسعة جزئياً ونقص في الاستجابة الألمية وفترات قصيرة من الانفعال وصلابة عضلية أحياناً ربما يحدث لدى المرضى ارتفاع ضغط طارئ، اختلاجات وسلوك غريب وغالباً عنيف والذي يقود إلى الانتحار أو العنف الشديد اتجاه الآخرين. لقد شوهد التحمل وأعراض سحب معتدلة في المستعملين بشكل يومي ولكن المشكلة الرئيسية هي التوق للعقار. تبدأ المعالجة ببيئة هادئة، تسكين بالبنزوديازين إمالة الهالوبيريدول للاهلاسات المخيفة وتخديرات من الانتحار. ان

بواسطتها يمكن للكوكائين أن يحرض نقص تروية أو احتشاء عضلة قلبية. الكوكائين ربما يسبب زيادة في متطلبات العضلة القلبية من الأكسجين حيث يوجد تزويد محدود منه (الأعلى) يمكن أن يسبب تقبض وعائي شديد للشرايين الإكليلية (الوسط)، أو يساهم في تسريع التصلب العصيدي والخثار (الأسفل).

معالجة السحب مشجعة وتتضمن طمأننة، ربما يستعمل البنزوديازين في المرضى بهياج شديد. لقد استعملت المواد القنبية كمعقلير مضادة للإقياء في مرضى بسرطان يتلقون علاجاً كيمياوياً، ولتخفيف زيادة الوزن (في المرضى بسرطان أو HIV) وفي علاج القلوكوما (الزرق).

### المهلوسات و الأدوية التفارقة

المهلوسات: (هي الأدوية التي تسبب الأهلاسات) وتتضمن LSD، مسكاليين، بسيلوسيبين Psilocybin والايبوغابين Ibogaine. الأدوية التفارقة تشوه الإدراكات البصرية والسمعية وتؤدي إلى مشاعر من الانقسام - التفارق دون أن تسبب أهلاسات. تتضمن فينيسيكولوين Phencyclidine (PCP) والكيامين وديكستروميثورفان (مثبط سعال يستخدم بشكل واسع).

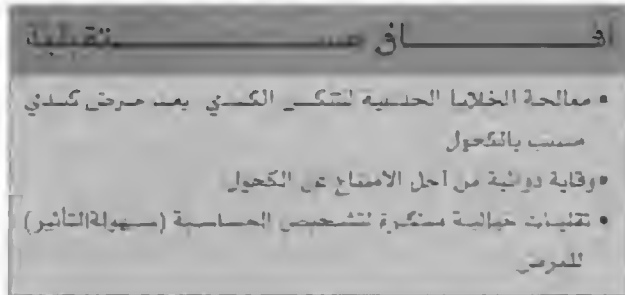
LSD هو الأكثر فعالية بين الأدوية المهلوسة. على الرغم من أنه معروف بأنه يتداخل مع مستقبلات السيروتونين في القشر المخي والموضع الأزرق Locus ceruleus. إن آليته الدقيقة في التأثير النفسي غير معروفة. تظهر التأثيرات المشابهة للودي خلال 30 دقيقة من تناول الفموي متضمنة توسع الحدقة، ترفع حروري، تسرع قلبي، ارتفاع ضغط الدم، تمرق، جفاف فم، زيادة التيقظ، رجفان وغثيان.



مشتقات الميتيل اينيديوكسي التركيبية من الامفيتامين والهيئا امفيتامين عموما يشار إليها (Ecstasy) وتتضمن MDMA (كذلك يدعى Adam)، 3- 4 ميتيل اينيديوكسي - إينيل امفيتامين (MDEA) الذي يدعى Eve. N- ميتيل - 1 - (3.4 ميتيل اينيديوكسي فينيل) 2- بوتان امين (MBDB ويدعى ل-METHYL أو EDEN) لهذه الادوية خواص محرضة للجملة العصبية المركزية ومسببة للاهلاسات تسبب ارتفاع مزاج وزيادة تقدير الذات وربما تسبب هلع حاد، قلق، بارانويا، اهلاسات، تسرع قلب، رآرة رنج ورجفان. وقد يسبب الوفاة في بعض المستعملين إلى اللانظميات القلبية، ترفع حروري مع اختلاجات أو نزف داخل القحف.

### الرسم المنظوري للمستقبل

لقد زودت الأبحاث في الآليات الأساسية لتوق الكحول والتبدلات السلوكية المرتبطة به والتي تشارك مع الاعتماد على الكحول بمعلومات قيمة. بسبب تطور فهمنا للآليات العصبية النفسية الأساسية لادمان المادة سوف تتضمن المعالجة بشكل محتمل استراتيجية مشاركة من تعطيل السبل العصبية المتوسطة النافذة وبنفس الوقت إعادة توصيل reconnecting السبل المفيدة. وأكثر من ذلك يؤمل بأن التطورات في علم الأدوية الجزيئي والمكاسب المنظورة من مشروع الجينوم البشري ربما تسهل تصميم دواء بشكل عقلائي الذي يخدم بشكل نوعي الفروق بين الأشخاص تبعاً للعرق، العمر، الجنس.



الامتصاص المستمر من المعدة Gastric suction وتحميض البول بالسكوروبيك اسيد أو كلوريد الأمونيم عبر الوريد ربما تساعد في طرح الدواء ولكن التحميض ربما يزيد خطورة القصور الكلوي في حال وجد الانحلال العضلي.

الكيتامين مخدر عام يعمل بشكل سريع ولكن بشكل لا يشبه معظم المخدرات فهو يؤدي إلى تثبيط تنفسي معتدل وظهور بأنه يحرض الجهاز القلبي الوعائي. لقد تحدد استعماله كمخدر عام في البشر بتأثيراته الجانبية والتي تتضمن الهذيان والاهلاسات. ولهذا فهو بشكل أساسي يستعمل في الطب البيطري. وهو شبيه بالPCP فالكتامين هو مخدر تفارقي بالإضافة لذلك فله كلا خاصتي تسكين الألم والنسابة ويتشارك مع تخليط ولا عقلانية وسلوك عنيف بدرجة أقل من PCP. والكتامين واحد من عقاقير النوادي المتورط في حوادث اغتصاب (Dete Rape).

### المادة الاستنشاقية inhalants

يمكن ان تصنف هذه الماد إلى (1) مذيبيات عضوية organic solvente تتضمن التولومين (غراء الطائفة Airplane Glue التثر في الدهان Thinners، الكليروسين، غازلين، رباعي كلور الكربون. ملمع الأحذية، ومذيبيات الشحوم (سوائل التنظيف الجاف) 2غازات gases مثل البوتان، بروبان، بخاخ Acrosol propellants، ومخدرات مثل (الإيتر كلوروفورم، هالوثان وتنتروس اوكسايد) 3لنتريت Nitrites مثل نترت سيكلوهيكسيل، نترت اميل ونترت بوتيل. هذه العقاقير غالباً ما تستنشق من قبل الأطفال والمراهقين الشباب وبعدها تؤدي إلى دوخة وانسجام خلال دقائق. ربما يقود التعرض المديد أو الاستعمال اليومي إلى فقد السمع، تثبيط لنقي العظم، لانظيمات قلبية، تنكس مخي، إعتلال أعصاب محيطية وأذية للكبد والكلية والرئة. وفي حالات نادرة ربما تحدث الوفاة غالباً بشكل محتمل من نقص الأكسجة أو الانظيمات القلبية. نادراً ما يحتاج الأمر إلى نزع سمية للمريض الذي اساء استعمال هذه المواد، ولكن معالجة نفسية ربما تكون مطلوبة لمنع النكس.

### الأدوية المصححة Designer Drugs

يشير مصطلح الادوية المصححة Designer Drugs إلى الأدوية المركبة غير المشروعة، العديد منها تمتلك فعالية مزداة مقارنة مع المركبات السليفة لها. تتضمن العقاقير المصححة الأكثر شيوعاً مشابهاً الفينتانيل بيريدنين الميت افنتامين. إن مشتقات الفينتانيل الأكثر معرفة هي الفاميتيل فينتانيل (ما يسمى China white) و3 ميتل فينتانيل. وبسبب كون هذه العقاقير أقوى من الهيروئين بألف مرة فليس من المدهش ما تبين من أن الجرعات الزائدة تسبب الوفاة بسبب التثبيط التنفسي.

إن مشتقات المبيريدنين الرئيسية هي 1- ميتيل 4-فينيل -4- بروبيو نوكسي بيتيريدنين (MPPP) و1-ميتيل -4- فينيل 2، 3، 6، 1.2 - تيترايدروبيريدنين (MPTP) هذه الادوية تسبب شفق مشابه لما يسببه الهيروئين. في بعض المستعملين يسبب الMPTP تنكس عصبي في المادة السوداء، الذي يسبب شكل غير عكوس من داء باركنسون.



# Appendix

## COMMONLY MEASURED LABORATORY VALUES

This appendix lists basic serum and urinary laboratory values measured commonly in clinical medicine. The values are presented in conventional units (CUs) and standard international (SI) units. The table also includes conversion factors (CFs) for interchanging conventional and standard international units using the following formula:

$$\text{SI units} = \text{CU} \times \text{CF}$$

This collection of laboratory values is not intended to be exhaustive. Laboratory values found in this appendix are from the clinical laboratories of University Hospital, University of Arkansas for Medical Sciences, Little Rock, Arkansas.

## Commonly Measured Laboratory Values

| Test   | Conventional Units                 | Conversion Factor | SI Units              |
|--|------------------------------------|-------------------|-----------------------|
| <b>Arterial Blood Gases</b>                    |                                    |                   |                       |
| pH (37°C)                                      | —                                  | —                 | 7.35–7.45             |
| Oxygen (PO <sub>2</sub> )                      | 83–100 mmHg                        | 0.133             | 11–14.4 kPa           |
| Oxygen saturation                              | 95–98%                             | —                 | Fraction: 0.95–0.98   |
| Carbon dioxide (PCO <sub>2</sub> )             | 35–45 mmHg                         | 1                 | 23–29 mmol/L          |
| <b>Serum Electrolytes</b>                      |                                    |                   |                       |
| Sodium   | 136–146 mEq/L                      | 1                 | 136–146 mmol/L        |
| Potassium                                      | 3.5–5.1 mEq/L                      | 1                 | 3.5–5.1 mmol/L        |
| Chloride                                       | 98–106 mEq/L                       | 1                 | 98–106 mmol/L         |
| Bicarbonate                                    | 18–23 mEq/L                        | 1                 | 18–23 mmol/L          |
| Anion gap [Na – (Cl + HCO <sub>3</sub> )]      | 7–14 mEq/L                         | 1                 | 7–14 mmol/L           |
| Calcium  |                                    |                   |                       |
| Total  | 8.4–10.2 mg/dL                     | 0.25              | 2.1–2.55 mmol/L       |
| Ionized  | 4.65–5.28 mg/dL                    | 0.25              | 1.16–1.32 mmol/L      |
| Magnesium                                      | 1.3–2.1 mEq/L                      | 0.50              | 0.65–1.05 mmol/L      |
| Phosphorus                                     | 2.7–4.5 mg/dL                      | 0.323             | 0.87–1.45 mmol/L      |
| <b>Commonly Measured Serum Nonelectrolytes</b> |                                    |                   |                       |
| Urea nitrogen                                  | 7–18 mg/dL                         | 0.357             | 2.5–6.4 mmol/L        |
| Creatinine                                     | M: 0.7–1.3 mg/dL                   | 88.4              | 62–115 μmol/L         |
|  | F: 0.6–1.1 mg/dL                   | 88.4              | 53–97 μmol/L          |
| Uric acid                                      | M: 3.5–7.2 mg/dL                   | 0.059             | 0.21–0.42 mmol/L      |
|  | F: 2.6–6.0 mg/dL                   | 0.059             | 0.15–0.35 mmol/L      |
| Glucose  | 70–105 mg/dL                       | 0.055             | 3.9–5.8 mmol/L        |
| Osmolality                                     | —                                  | —                 | 275–295 mOsm/kg       |
| <b>Serum Endocrine Tests</b>                   |                                    |                   |                       |
| ACTH   | 0800h: 8–79 pg/mL                  | 1                 | 8–79 ng/L             |
|  | 1600h: 7–30 pg/mL                  | 1                 | 7–30 ng/L             |
| Aldosterone                                    | Supine: 3–10 ng/dL                 | 0.0277            | 0.08–0.28 nmol/L      |
|  | Upright: 5–30 ng/dL                | 0.0277            | 0.14–0.83 nmol/L      |
| Chronic (β-hCG) gonadotropin                   | <5.0 mU/mL                         | 1                 | <5.0 IU/L             |
| Cortisol                                       | 0800h: 5–23 μg/dL                  | 27.6              | 138–635 nmol/L        |
|  | 1600h: 3–15 μg/dL                  | 27.6              | 82–413 nmol/L         |
| C-peptide                                      | 0.78–1.89 ng/mL                    | 0.328             | 0.26–0.62 nmol/L      |
| Estrogen                                       | M: 20–80 pg/mL                     | 1                 | 20–80 ng/L            |
|  | F: Follicular phase, 60–200 pg/mL  | 1                 | 60–200 ng/mL          |
|  | Luteal phase, 160–400 pg/mL        | 1                 | 160–400 ng/L          |
|  | Postmenopausal, ≤130 pg/mL         | 1                 | ≤130 ng/L             |
| Follicle-stimulating hormone (FSH)             | M: 4–25 mU/mL                      | 1                 | 4–25 IU/L             |
|  | F: Follicular phase, 1–9 mU/mL     | 1                 | 1–9 U/L               |
|  | Ovulatory peak, 6–26 mU/mL         | 1                 | 6–26 U/L              |
|  | Luteal phase, 1–9 mU/mL            | 1                 | 1–9 U/L               |
| Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)          | Postmenopausal, 30–118 mU/mL       | 1                 | 30–118 U/L            |
|  | <100 pg/mL                         | 1                 | <100 ng/L             |
| Growth hormone                                 | M: <2 ng/mL                        | 1                 | <2 μg/L               |
|  | F: <10 ng/mL                       | 1                 | <10 μg/L              |
| Hemoglobin A <sub>1c</sub>                     | 5.6–7.5% of total Hg (whole blood) | 0.001             | Fraction: 0.056–0.075 |
| Insulin (12-hr fasting)                        | 6–24 μU/mL                         | 7.0               | 42–167 pmol/L         |
| Luteinizing hormone (LH)                       | M: 1–8 mU/mL                       | 1                 | 1–8 U/L               |
|  | F: Follicular phase, 1–12 mU/mL    | 1                 | 1–12 U/L              |
|  | Midcycle, 16–104 mU/mL             | 1                 | 16–104 U/L            |
|  | Luteal, 1–12 mU/mL                 | 1                 | 1–12 U/L              |
|  | Postmenopausal, 16–66 mU/mL        | 1                 | 16–66 U/L             |

Table continued on opposite page

**Commonly Measured Laboratory Values—Continued**

| Test  | Conventional Units   | Conversion Factor       | SI Units   |
|---|--|-------------------------|--|
| Progesterone  | M: 0.13–0.97 ng/mL<br>F: Follicular phase, 0.14–1.61 ng/mL<br>Luteal phase, 2–25 ng/mL<br>Postmenopausal, 0–20 ng/mL | 3.2<br>3.2<br>3.2<br>1  | 0.4–3.1 nmol/L<br>0.5–2.2 nmol/L<br>6.4–79.5 nmol/L<br>0–20 µg/L |
| Renin   | Supine: 1.6 ± 1.5 ng/mL/hr<br>Standing: 4.5 ± 2.9 ng/mL/hr   | 1<br>1                  | 1.6 ± 1.5 µg/L/hr<br>4.5 ± 2.9 µg/L/hr                           |
| Testosterone  |  |                         |  |
| Free  | M: 52–280 pg/mL<br>F: 1.6–6.3 pg/mL  | 3.5<br>3.5              | 180.4–971.6 pmol/L<br>5.6–21.9 pmol/L                            |
| Total   | M: 300–1000 ng/dL<br>F: 20–75 ng/dL  | 0.035<br>0.035          | 10.4–34.7 nmol/L<br>0.69–2.6 nmol/L                              |
| Thyrotropin (TSH)                                   | 2–10 µU/mL   | 1                       | 2–10 µU/L  |
| Thyrotropin-releasing hormone (TRH)                 | 5–60 pg/mL   | 1                       | 5–60 ng/L  |
| Thyroxine   |  |                         |  |
| Free (FT <sub>4</sub> )                             | 0.8–2.4 ng/dL  | 13                      | 10–31 pmol/L   |
| Total (T <sub>4</sub> )                             | 5–12 µg/dL   | 13                      | 65–155 nmol/L  |
| Triiodothyronine resin uptake (T RU)                | 24–34%   | 1                       | 24–34 AU [arbitrary units]                                       |
| <b>Urine Endocrine Tests</b>                        |  |                         |  |
| Catecholamines                                      | 24 hr: <100 µg/day   | 0.059                   | <5.91 nmol/day   |
| 5-Hydroxyindole-acetic acid                         | 24 hr: 2–6 mg/day  | 5.2                     | 10.4–31.2 µmol/day   |
| Metonephrines                                       | 24 hr: 0.5–1.2 µg/mg creatinine  | 0.58                    | 0.03–0.69 mmol/mol creatinine                                    |
| Vanillylmandelic acid (VMA)                         | 24 hr: 2–7 mg/day  | 5.05                    | 10.1–35.4 µmol/day   |
| 17-Hydroxycorticosteroids                           | 24 hr: M: 3–10 mg/day<br>F: 2–8 mg/day   | 2.76<br>2.76            | 8.3–27.6 µmol/day<br>5.5–22.1 µmol/day                           |
| 17-Ketosteroids                                     | 24 hr: M: 9–22 mg/day<br>F: 6–15 mg/day  | 3.44<br>3.44            | 31–76 µmol/day<br>21–52 µmol/day                                 |
| <b>Serum Markers of Gastrointestinal Absorption</b> |  |                         |  |
| β-Carotene  | 10–85 µg/dL  | 0.0186                  | 0.19–1.58 µmol/L   |
| Vitamin B <sub>12</sub>                             | 100–700 pg/mL  | 0.74                    | 74–516 pmol/L  |
| Folate  |  |                         |  |
| Serum   | 3–16 ng/mL   | 2.27                    | 7–36 nmol/L  |
| Red blood cells (RBCs)                              | 130–628 ng/mL packed cells   | 2.27                    | 294–1422 nmol/L  |
| <b>Serum Lipids</b>                                 |  |                         |  |
| Cholesterol   | Recommended: <200 mg/dL<br>Moderate risk: 200–239 mg/dL<br>High risk: ≥240 mg/dL                                     | 0.026<br>0.026<br>0.026 | <5.18 mmol/L<br>5.18–6.19 mmol/L<br>>6.22 mmol/L                 |
| Fatty acids, free                                   | 8–25 mg/dL   | 0.0356                  | 0.28–0.89 mmol/L   |
| HDL-Cholesterol                                     | M: >29 mg/dL<br>F: >35 mg/dL   | 0.026<br>0.026          | >0.75 mmol/L<br>>0.91 mmol/L                                     |
| LDL-Cholesterol                                     | Recommended: <130 mg/dL<br>Moderate risk: 130–159 mg/dL<br>High risk: ≥160 mg/dL                                     | 0.026<br>0.026<br>0.026 | <3.37 mmol/L<br>3.37–4.12 mmol/L<br>≥4.14 mmol/L                 |
| Triglycerides                                       | M: 40–160 mg/dL<br>F: 35–135 mg/dL   | 0.011<br>0.011          | 0.45–1.81 mmol/L<br>0.4–1.52 mmol/L                              |
| <b>Serum Liver/Pancreatic Tests</b>                 |  |                         |  |
| Alanine aminotransferase (ALT, SGPT)                | —  | —                       | 8–20 U/L   |
| Aspartate aminotransferase (AST, SGOT)              | —  | —                       | 10–30 U/L  |
| γ-Glutamyltransferase (GGT)                         | —  | —                       | M: 9–50 U/L<br>F: 8–40 U/L                                       |
| Alkaline phosphatase                                | —  | —                       | M: 53–128 U/L<br>F: 42–98 U/L                                    |

Table continued on following page

## Commonly Measured Laboratory Values—Continued

| Test   | Conventional Units                 | Conversion Factor | SI Units                             |
|--|------------------------------------|-------------------|--------------------------------------|
| Bilirubin  |                                    |                   |                                      |
| Total  | 0.2–1.0 mg/dL                      | 17.1              | 3.4–17.1 $\mu$ mol/L                 |
| Conjugated   | 0–0.2 mg/dL                        | 17.1              | 0–3.4 $\mu$ mol/L                    |
| Amylase  | —                                  | —                 | 25–125 U/L                           |
| Lipase   | —                                  | —                 | 10–140 U/L                           |
| <b>Serum Markers for Cardiac or Skeletal Muscle Injury</b> |                                    |                   |                                      |
| Aldolase   | —                                  | —                 | 1.0–7.5 U/L                          |
| Lactate dehydrogenase (LDH)                                | —                                  | —                 | 208–378 U/L                          |
| Isoenzymes (%)   | Fraction 1: 18–33                  | —                 | 0.18–0.33                            |
|  | Fraction 2: 28–40                  | —                 | 0.28–0.40                            |
|  | Fraction 3: 18–30                  | —                 | 0.18–0.30                            |
|  | Fraction 4: 6–16                   | —                 | 0.06–0.16                            |
|  | Fraction 5: 2–13                   | —                 | 0.02–0.13                            |
| Creatine kinase (CK)                                       | —                                  | —                 | M: 38–174 U/L                        |
|  |                                    |                   | F: 26–140 U/L                        |
| Isoenzymes (%)   | Fraction 2 (MB): <4–6% of total    | —                 | <0.04–0.06                           |
| Myoglobin  | —                                  | —                 | M: 19–92 $\mu$ g/L                   |
|  |                                    |                   | F: 12–76 $\mu$ g/L                   |
| <b>Serum Markers for Neoplasia</b>                         |                                    |                   |                                      |
| Acid phosphatase   | —                                  | —                 | M: 2.5–11.7 U/L                      |
| Carcinoembryonic antigen (CEA)                             | Nonsmokers: <2.5 ng/mL             | 1                 | <2.5 $\mu$ g/L                       |
| $\alpha$ -Fetoprotein                                      | <10 ng/mL                          | 1                 | <10 $\mu$ g/L                        |
| Prostate-specific antigen (PSA)                            | 0–4 ng/mL                          | 0.001             | 0–4 $\mu$ g/L                        |
| <b>Serum Proteins</b>                                      |                                    |                   |                                      |
| Albumin  | 3.5–5.0 g/dL                       | 10                | 35–50 g/L                            |
| Immunoglobulins  | IgA: 40–350 mg/dL                  | 10                | 400–3500 mg/L                        |
|  | IgD: 0–8 mg/dL                     | 10                | 0–80 mg/L                            |
|  | IgE: 0–380 IU/mL                   | 1                 | 0–380 KIU/L                          |
|  | IgG: 650–1600 mg/dL                | 0.01              | 6.5–16 g/L                           |
|  | IgM: 55–300 mg/dL                  | 10                | 550–3000 mg/L                        |
| Protein  |                                    |                   |                                      |
| Total  | 6.4–8.3 g/dL                       | 10                | 64–83 g/L                            |
| Electrophoresis  | $\alpha_1$ -globulin: 0.1–0.3 g/dL | 10                | 1–3 g/L                              |
|  | $\alpha_2$ -globulin: 0.6–1.0 g/dL | 10                | 6–10 g/L                             |
|  | $\beta$ -globulin: 0.7–1.1 g/dL    | 10                | 7–11 g/L                             |
|  | $\gamma$ -globulin: 0.8–1.6 g/dL   | 10                | 8–16 g/L                             |
| <b>Complete Blood Cell Count</b>                           |                                    |                   |                                      |
| Hemoglobin (Hb)  | M: 13.5–17.5 g/dL                  | 0.155             | 2.09–2.71 mmol/L                     |
|  | F: 12–16 g/dL                      | 0.155             | 1.86–2.48 mmol/L                     |
| Hematocrit (Hct)   | M: 39–49%                          | —                 | 0.39–0.49                            |
|  | F: 35–45%                          | —                 | 0.35–0.45                            |
| Mean corpuscular Hb concentration (MCHC)                   | 31–37% Hb/cell, or g Hb/dL TBC     | 0.155             | 4.81–5.74 mmol Hb/L                  |
| Mean corpuscular volume (MCV)                              | —                                  | —                 | 80–100 fL                            |
| Leukocyte count  | $4.5–11 \times 10^3$ cell/ $\mu$ L | —                 | $4.5–11 \times 10^6$ cells/L         |
| Differential count   | %      Cells/ $\mu$ L              | —                 | Fraction      Cells $\times 10^6$ /L |
| Monocytes  | 0      0                           | —                 | 0      0                             |
| Neutrophils—bands  | 3–5      150–400                   | —                 | 0.03–0.05      150–400               |
| Neutrophils—segmented                                      | 54–62      3000–5800               | —                 | 0.54–0.62      3000–5800             |
| Lymphocytes  | 23–33      1500–3000               | —                 | 0.25–0.33      1500–3000             |
| Monocytes  | 3–7      285–500                   | —                 | 0.03–0.07      285–500               |
| Eosinophils  | 1–3      50–250                    | —                 | 0.01–0.03      50–250                |
| Basophils  | 0–0.75      15–50                  | —                 | 0–0.0075      15–50                  |

Table continued on opposite page

## Commonly Measured Laboratory Values—Continued

| Test  | Conventional Units                               | Conversion Factor | SI Units  |
|---|--|-------------------|---|
| CD <sub>4</sub> (T <sub>H</sub> ) count             | 36–54                      600–1500              | —                 | 0.36–0.54                      660–1500               |
| CD <sub>8</sub> (T <sub>S</sub> ) count             | 10–33                      360–850               | —                 | 0.19–0.54                      360–850                |
| T <sub>H</sub> /T <sub>S</sub> ratio                | 1.1–2.9  | —                 | 1.1–2.9   |
| Platelet count                                      | 150–450 × 10 <sup>3</sup> /μL (mm <sup>3</sup> ) | —                 | 150–450 × 10 <sup>9</sup> /L                          |
| <b>Anemia Tests</b>                                 |  |                   |   |
| Reticulocyte count                                  | 0.5–1.5% of erythrocytes                         | —                 | 0.005–0.015   |
| Iron  | M: 65–175 μg/dL                                  | 0.179             | 11.6–31.3 μmol/L                                      |
|   | F: 50–170 μg/dL                                  | 0.179             | 9.0–30.4 μmol/L                                       |
| Ferritin  | M: 20–250 ng/mL                                  | 1                 | 20–250 μg/L   |
|   | F: 10–120 ng/mL                                  | 1                 | 10–120 μg/L   |
| Total iron-binding capacity                         | 250–450 μg/dL                                    | 0.179             | 44.8–80.6 μmol/L                                      |
| Hemoglobin electrophoresis                          | HbA: >95%  | —                 | >0.95   |
|   | HbA <sub>2</sub> : 1.5–3.5%                      | —                 | 0.015–0.035   |
|   | HbF: <2%   | —                 | <0.02   |
|   | HbS: 0%  | —                 |   |
| <b>Coagulation Tests</b>                            |  |                   |   |
| Prothrombin time (PT)                               | 9–13 sec   | +9 sec            | 18–22 sec   |
| Partial thromboplastin time (PTT)                   | —  | —                 | 60–85 sec   |
| Activated PTT                                       | —  | —                 | 25–35 sec   |
| Bleeding time                                       | Ivy  | —                 | Normal: 2–7 min                                       |
|   |  |                   | Borderline: 7–11 min                                  |
| Simplex   | —  | —                 | 2.75–8 min  |
| Clotting time (Lee-White)                           | —  | —                 | 5–8 min   |
| Thrombin time                                       | —  | —                 | Time of control ±2<br>sec when control<br>is 9–13 sec |
| <b>Disseminated Intravascular Coagulation Tests</b> |  |                   |   |
| Fibrinogen  | 200–400 mg/dL                                    | 0.01              | 2.0–4.0 g/L   |
| Fibrin degradation products                         | <10 μg/mL  | 1                 | <10 mg/L  |
| <b>Hemolysis Tests</b>                              |  |                   |   |
| Haptoglobin   | 26–185 mg/dL                                     | 10                | 260–1850 mg/L   |

ACTH = corticotropin; F = female; FSH = follicle-stimulating hormone; β-hCG = β-human chorionic gonadotropin; HDL = high-density lipoprotein; LDL = low-density lipoprotein; LH = luteinizing hormone; M = male; SGOT = serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGPT = serum glutamate pyruvate transaminase.

# Index

Note: Page numbers followed by the letter f refer to figures and those followed by t refer to tables.

## A

- a wave, 27f, 28, 37, 37f
- A<sub>2</sub> heart sound, 40–42, 41f, 41t
- Abacavir, for HIV-1 infection, 926t
- Abciximab, for acute coronary syndromes, 101, 104, 506
- Abdominal aortic aneurysm, 159f, 159–160, 160t
- Abdominal pain, 313–316
  - acute, 313, 314t, 315
  - chronic, 313, 314t, 315–316, 316f
  - evaluation of, 313–315, 314t, 316f
  - in inflammatory bowel disease, 364, 365, 369t
  - in pancreatic cancer, 386
  - in pancreatitis, 379–380, 382, 384, 386
  - in peptic ulcer disease, 353
  - physiology of, 313
- Abdominal radiography, 336, 337f
- Abductor pollicis longus tendinitis, 785t
- Abetalipoproteinemia, 1028t
- Abnormal arousal, 975
- Abortion, spontaneous
  - in antiphospholipid antibody syndrome, 751, 752, 752t
  - in systemic lupus erythematosus, 745–746
- Abscess(es)
  - antimicrobial therapy for, 815
  - brain, 1065–1066, 1066t
  - in toxoplasmosis, 853, 853f
  - infective endocarditis and, 1067–1068
  - sinusitis and, 856
  - vs. meningitis, 846
  - carbuncles, 879
  - extravisceral, 886t, 887
  - fever of unknown origin and, 833
  - furuncles, 879
  - glomerulonephritis and, 262
  - hepatic, 833, 885–886, 886t
  - intra-abdominal, 833, 885–887, 886t
  - lateral pharyngeal space, 859
  - liver, 420
  - pancreatic, 381–382, 886t, 886–887
  - paravertebral (cold), 898
  - peritonsillar, 859
  - prostatic, 833
  - retropharyngeal space, 859–860
  - spinal epidural, 1066–1067
  - splenic, 833, 886, 886t
  - subdiaphragmatic, 833
- Absence seizures, 1053–1054, 1055f
- Absence status, 1058
- Absolute refractory period, 109
- Absolute risk reduction, 19
- Abuse, domestic, 663
- Acalculous cholecystitis, 427
- Acamprosate, for alcohol abuse, 1114
- Acanthocytes, 457
- Acarbose, for diabetes mellitus, 631t, 632
- Accelerated hypertension, 169
- Accelerated idioventricular rhythm, 127f, 128
- ACE inhibitors. *See* Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors.
- Acetaminophen
  - for fever, 822
  - hepatotoxicity of, 404–405
- Acetazolamide, 245, 246t
  - for idiopathic intracranial hypertension, 1002
- L*- $\alpha$ -Acetylmethadol, for opioid withdrawal, 1118
- Achalasia, 344–345, 345f
- Achilles tendinitis, 785, 785t
- Acid phosphatase, 1125
- Acid-base balance, 191, 253–258
  - assessment of, 253–254, 255f
  - disorders of, 254–258
  - renal regulation of, 235, 253, 254f
- Acidosis
  - ketoacidosis, 255–256
    - alcoholic, 255–256
    - diabetic, 255, 621, 624, 633t, 633–634, 635t
  - lactic, 256
  - metabolic, 254–256, 255t
  - renal tubular, 256t, 256–257
  - respiratory, 258
- Acinar cells, 379
- Acoustic neuroma, 1012, 1016
- Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), 917–935. *See also* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.
  - AIDS dementia complex, 930, 930t
  - diagnostic criteria for, 917, 918t
  - likelihood of developing without therapy, 926f
  - travel and, 945
- Acromegaly, 584, 589, 589t
- ACTH. *See* Adrenocorticotrophic hormone (ACTH).
- Actinomyces infection, 800
  - brain abscess, 1065
- Actinomycetales, 800
- Action potential
  - cardiac, 109–110, 110f
  - compound muscle, 1076
- Activated partial thromboplastin time, 1126
- Activated protein C, 481, 487, 841
- Activities of daily living, 1103
- Acute abdomen, 313, 314t, 315
- Acute autoimmune brachial neuritis, 1078
- Acute chest syndrome, in sickle cell disease, 458
- Acute coronary syndromes, 87–88, 98–107. *See also* Angina pectoris; Coronary heart disease; Myocardial infarction.
- Acute disseminated encephalomyelitis, 1073
- Acute hemorrhagic leukoencephalitis, 1073–1074
- Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy, 1080
- Acute intermittent porphyria, 574, 574t, 575
- Acute interstitial nephritis, 273, 274t
- Acute lymphoblastic leukemia, 444t, 444–446, 445t, 860
- Acute mountain sickness, 221
- Acute myelogenous leukemia, 439, 444, 444t, 445t, 446–447
- Acute nephritic syndrome, 240, 240t, 260–262, 261t, 262f
- Acute pancreatitis, 379–383, 381f, 382t, 383f
- Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation (APACHE II), 382
- Acute promyelocytic leukemia, 447
- Acute quadriplegic myopathy, 1093
- Acute renal failure, 240t, 241, 291–299. *See also* Renal failure, acute.
- Acute retroviral syndrome, 828–829, 921, 922, 922t
- Acute transverse myelitis, 1073
- Acute tubular necrosis, 295–296, 841
  - acute renal failure due to, 291–293, 292t, 293t
- Acyclovir, 817t
  - for herpes simplex virus infection, 346, 851, 856, 880, 909, 929t, 930t
  - for varicella-zoster virus infection, 880, 929t
- Addisonian crisis, 698, 699
- Addison's disease, 603–607
- Adenoma(s)
  - aldosterone-producing, 612
  - colorectal, 375–376, 376f, 529
  - hepatocellular, 419
  - parathyroid, 697
  - pituitary, 586, 588–590
    - Cushing's syndrome due to, 609–612
  - thyroid, 600–601
  - toxic, 597
- Adenomyosis, 652
- Adenosine, for arrhythmias, 117
- Adenovirus infection, 812, 812t, 823, 823t, 858
- Adie's pupils, 1008
- Adipose tissue, 549–550
- Adrenal glands, 603–614
  - disorders of, 603–614
    - amenorrhea and, 654
    - hypertension and, 169–170
  - incidental masses of, 614
  - pheochromocytoma of, 170, 613–614
  - structure and function of, 603
- Adrenal hyperplasia, congenital, 607–608, 654
- Adrenal insufficiency, 585, 603–607, 605t, 642

- Adrenal medullary hyperfunction, 613–614  
 Adrenalectomy, for Cushing's syndrome, 612  
 Adrenocortical hyperfunction, 608t, 608–613  
 Adrenocorticotrophic hormone (ACTH), 170, 583, 585, 603, 604f  
   basal levels of, 585  
   cortisol response to, 603, 606  
   deficiency of, 585, 588  
   ectopic production of, 539t, 611–612  
   evaluating reserve of, 585  
   for gout, 776, 776t  
   hypersecretion of, 585  
   in adrenal insufficiency, 603–607  
   in congenital adrenal hyperplasia, 607–608  
   in Cushing's syndrome, 609  
   serum level of, 1123  
 Adult respiratory distress syndrome, 65, 220, 226, 837, 840  
 Adult T-cell leukemia/lymphoma, 468, 470  
 Advance directives, 1104  
 Advanced cardiac life support, 134  
 Aerobic exercise, 650  
 Afferent pupillary defect, 1007  
 African trypanosomiasis, 947  
 Afterdepolarizations, 110  
 Afterload, 28, 29t  
 Aging, 1101–1108. *See also* Elderly persons.  
   clinical consequences of, 1101–1102, 1102t  
   demographics of, 1101, 1102f  
   effect on pharmacokinetics and pharmacodynamics, 1105–1106  
   normal, 1101–1102  
   sensory impairments and, 1103  
   theories of, 1101  
 Agnogenic myeloid metaplasia, 442  
 Agnosia, 980  
 $\alpha$ -Agonists, central, for hypertension, 171t  
 $\beta_2$ -Agonists, for obstructive lung disease, 198, 198t  
 Agoraphobia, 992  
 AIDS. *See* Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.  
 Air pollution, 219  
 Airflow  
   measurement of, 190, 190f  
   pathophysiology of obstruction of, 193–194, 194t  
 Airway(s)  
   anatomy of, 181, 182f  
   in obstructive sleep apnea, 217  
   inflammation of, 193  
   obstructive disease of, 193–200. *See also* Lung disease, obstructive.  
   small airway disease, 196  
   techniques for clearance of, 200  
 Airway resistance, 183  
 Akinetic/rigid syndromes, 1020–1022, 1022t  
 Alanine aminotransferase, 392t, 393, 1124  
   in acute viral hepatitis, 401, 401f  
   in neuromuscular diseases, 1075  
 Albendazole, for helminthic infections, 947t  
 Albright's hereditary osteodystrophy, 701–702  
 Albumin, serum, 391, 392t, 1125  
   calcium binding to, 683  
   in liver disease, 391, 392t  
 Albuminuria, 238–239  
   in diabetic nephropathy, 266, 636–637  
 Albuterol  
   for obstructive lung disease, 198, 198t  
   pulmonary toxicity of, 206t  
 Alcohol use/abuse, 1111–1114  
   acute intoxication, 1112  
   alcohol-nutritional neuropathy and, 1083  
   blackouts from, 1112  
   cancer and, 519  
   esophageal, 373  
   head and neck, 527  
   hepatocellular, 1112  
   chronic pancreatitis and, 384  
   definitions of alcohol abuse and dependence, 1111, 1112t  
   delirium tremens and, 1112  
   diabetes mellitus and, 628  
   driving and, 1113  
   epidemiology of, 1111  
   ethanol pharmacology and metabolism, 1111  
   fetal alcohol syndrome and, 1112–1113  
   hypoglycemia and, 641  
   Korsakoff's syndrome and, 981, 987  
   liver disease and, 403–404, 411, 1112  
   magnesium deficiency and, 694  
   management of, 1113–1114  
   mechanism of organ damage from, 1112  
   myopathy and, 1093  
   screening for, 1113, 1113t  
   sepsis and, 838t  
   sideroblastic anemia and, 450  
   traumatic injury and, 1047  
   Wernicke's encephalopathy and, 981  
   withdrawal from, 1112  
 Alcoholic Anonymous, 1113  
 Alcoholic fatty liver, 403–404  
 Alcoholic ketoacidosis, 255–256  
 Aldolase, 1125  
 Aldosterone, 585, 603, 604f, 1123  
   diabetes mellitus and, 624  
 Aldosterone antagonists, 246, 246t  
 Aldosteronism  
   hypertension and, 169–170, 612  
   primary, 608t, 612–613, 613f  
 Alemtuzumab, for chronic lymphocytic leukemia, 475  
 Alendronate  
   for osteoporosis, 659, 659t, 721, 721t, 722  
   for Paget's disease, 726  
 Alexia without agraphia, 979  
 Alimentary hypoglycemia, 643  
 Alkaline phosphatase, 1124  
   hypophosphatasia and, 714  
   in acute viral hepatitis, 401  
   in hepatobiliary disease, 392t, 393  
   in Paget's disease of bone, 723–727  
 Alkalosis  
   metabolic, 257–258  
   respiratory, 258  
 Allelic variation, 7  
 Allergic alveolitis, extrinsic, 202t, 205, 205t  
 Allergic bronchopulmonary aspergillosis, 178, 194, 196, 207  
 Allergic granulomatosis and angiitis, 198, 206, 769  
 Allergic rhinitis, 855  
 Alloimmune thrombocytopenia, 494–495, 495t  
 Allopurinol, for gout, 776t, 777  
 All-trans-retinoic acid, for acute promyelocytic leukemia, 447  
 Alpha heavy chain disease, 477t, 479  
 Alport's syndrome, 271, 492  
 Alprazolam, 1117  
 Alternative complement pathway, 804  
 Altitude-associated pulmonary injury, 221  
 Alveolar capillaritis, 206–207  
 Alveolar ducts, 181, 182f  
 Alveolar gas equation, 186  
 Alveolar hemorrhage, diffuse, 206–207  
 Alveolar hypoxia, 185  
 Alveolar pressure, 184  
 Alveolar proteinosis, 207–208  
 Alveolar volume, 183  
 Alveoli, 181, 182f  
 Alzheimer's disease, 664, 981, 983–985, 985t  
 Amantadine, 817t, 819  
 Amaurosis fugax, 1010, 1038, 1041  
 Amebiasis, 801t, 946t, 946–947  
   diarrhea in, 891t, 892  
   hepatic abscess in, 885, 886  
 Amenorrhea, 653–654  
   eating disorders and, 554, 654  
   gonadotropins and, 586  
   prolactinoma and, 588  
 American trypanosomiasis, 947  
 Amifostine, 544  
 Amiloride, 246t  
 Amino acids  
   in nutritional formulas, 559  
   in translation, 5, 5t, 6f  
 $\epsilon$ -Aminocaproic acid, for hemophilia A, 501  
 Aminoglycosides, 817t  
   for acute bacterial meningitis, 846  
   for infective endocarditis, 874t, 875  
   for pneumonia, 868t  
   nephrotoxicity of, 297  
 Aminolevulinic acid, in porphyrias, 574, 574f, 575  
 5-Aminosalicylic acid, for inflammatory bowel disease, 369, 369t  
 Amiodarone  
   for arrhythmias, 105, 114t–116t, 116  
   pulmonary toxicity of, 205, 206t  
 Amitriptyline  
   for fibromyalgia syndrome, 786–787  
   for migraine prophylaxis, 999t  
   for tension-type headache, 1001  
 Amlodipine  
   for angina, 95t, 96  
   in heart failure, 67  
 Ammonia, pulmonary toxicity of, 220  
 Amnesia, 980–981, 981t, 986–987  
   dissociative, 993

- Amoxicillin**  
for *Helicobacter pylori* infection, 356t  
for infective endocarditis prophylaxis, 876t, 877t
- Amoxicillin/clavulanic acid**, 816t  
for otitis media, 835  
for sinusitis, 856  
hepatotoxicity of, 405
- Amphetamine abuse**, 1116t, 1118, 1121
- Amphotericin B**, 801, 817t  
for candidal hepatic abscess, 886  
for cryptococcal meningitis, 848  
for histoplasmosis, 826  
for rhinocerebral mucormycosis, 856
- Ampicillin**, 816t  
for infective endocarditis prophylaxis, 877t
- Ampicillin/sulbactam**  
for pelvic inflammatory disease, 662t  
for pneumonia, 868t
- Amprenavir**, for HIV-1 infection, 926t
- Ampulla of Vater**, 423  
cancer of, 428
- Amrinone**, for heart failure, 68
- Amylase**, 379, 1125  
in acute pancreatitis, 382
- Amylin**, 626
- Amyloidosis**, 731, 790–791  
factor X deficiency in, 502  
heart in, 141–142  
multiple myeloma and, 790  
nephrotic syndrome in, 267f, 267–268  
neuropathy and, 1081–1092  
primary, 477t, 479, 790  
spondyloarthropathy and, 742
- Amyotrophic lateral sclerosis**, 1019, 1077–1078
- Amyotrophy**, diabetic, 637
- Anaerobic bacteria**, 798–799
- Anagrelide**, for essential thrombocytosis, 441–442
- Anakinra**, for rheumatoid arthritis, 739
- Anal cancer**, 528t, 530
- Analgesics**  
for migraine, 999, 999t, 1000f  
for myocardial infarction, 102  
liver disease induced by, 404–405  
nephropathy induced by, 274–275
- Anaplastic astrocytoma**, 1063
- Anaplastic oligodendroglioma**, 1063
- Anaplastic thyroid carcinoma**, 601–602
- Anastrozole**, for breast cancer, 544
- Andersen's syndrome**, 1091t
- Androgens**  
biosynthesis of, 603, 604f  
defects in actions of, 615, 616t, 617  
deficiency of, 587–588, 615–618, 616t, 618f  
in women, 651
- Android obesity**, 551
- Androstenedione**, 603, 604f
- Anemia**, 449–457  
aplastic, 435t, 435–436, 436t  
Cooley's, 459, 460t  
erythropoietin for, 434  
Fanconi's, 492
- Anemia (Continued)**  
immune hemolytic, 454–455, 456t  
in hypothyroidism, 599  
in myelodysplastic disorders, 439, 440t  
iron deficiency, 451  
laboratory evaluation of, 449–450, 450t, 1126  
macrocytic, 450t, 451–454  
megaloblastic, 451–454, 452t, 453t  
microangiopathic hemolytic, 455–456  
microcytic, 450t, 450–451  
normocytic, 450t, 454  
of chronic disease, 454  
refractory, 439, 440t  
sickle cell, 457–459, 458t  
sideroblastic, 450  
spur cell, 457  
ulcerative colitis and, 364  
with reticulocytosis, 454–460, 455t
- Anesthetics**  
dissociative, abuse of, 1115t, 1121  
hepatotoxicity of, 405  
malignant hyperthermia from, 821, 996, 996t, 1091, 1091t, 1093t
- Aneurysm(s)**, 159–160  
aortic, 159f, 159–160  
Charcot-Bouchard, 1043  
circle of Willis, 72  
diagnosis of, 159  
fusiform, 1044  
iliac artery, 159–160  
intracranial, 1044f, 1044–1045  
management of, 159–160, 160t  
mycotic, 1044, 1067  
popliteal artery, 159  
postinfarction, 107  
saccular (berry), 1044, 1044f  
sinus of Valsalva, 161, 871
- Angina**, Ludwig's, 860
- Angina pectoris**, 90–98. *See also* Chest pain;  
Coronary heart disease.  
antihypertensives in, 172t  
definition of, 90  
electrocardiogram in, 52, 91, 91t, 92f, 97, 97f  
evaluation of, 33, 91–94  
in syndrome X, 89  
in women, 658  
medical management of, 91t, 94–96, 95t, 100–101  
pain of, 33, 34t, 90–92  
physical examination in, 90–91  
revascularization procedures for, 96–97, 102  
risk factor modification for, 94, 94t  
stable, 33, 91, 91t  
management of, 91t, 94–96, 95t  
stress testing in, 92–93, 93f  
unstable, 33, 91, 91t  
management of, 91t, 100–102, 101f  
variant (Prinzmetal's), 33, 34t, 52, 91t, 97f, 97–98  
vasospastic, 91, 97–98
- Angiodysplasia**, 318t
- Angiography**  
cerebral, 966  
in brain death, 972t  
of brain tumor, 1062  
coronary, 60t, 88t  
in angina, 93–94, 94t  
in myocardial infarction, 103f  
in peripheral vascular disease, 156f  
in vasculitis, 770  
pulmonary, 189  
renal, 242, 285–286  
visceral, 338
- Angioma(s)**  
cavernous, 1045  
in von Hippel-Lindau disease, 1013  
venous, 1045
- Angiomatosis**  
bacillary, in HIV-1 infection, 929t  
central nervous system, 1033
- Angiomyolipoma**, renal, 282
- Angioplasty**, coronary, 88f, 96–97, 104
- Angiotensin I**, 603
- Angiotensin II**, 236, 603, 604f
- Angiotensin II receptor antagonists**  
for heart failure, 67  
for hypertension, 171t
- Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors**  
adverse effects of, 66  
for acute coronary syndromes, 100, 105  
for aortic regurgitation, 80  
for diastolic dysfunction, 69  
for heart failure, 66–67  
for hypertension, 171t, 171–172, 172f, 172t  
for mitral regurgitation, 82  
for scleroderma renal crisis, 287  
nephrotoxicity of, 298
- Animal exposure**  
bite injuries from, 898  
cat-scratch disease, 812, 831  
fever and, 823t, 825  
pneumonia and, 862t  
rabies and, 851
- Anion gap**, 254, 255f, 1123  
in metabolic acidosis, 254–255
- Anisocoria**, 1007, 1009f
- Anisoylated plasminogen-streptokinase activator complex**, for myocardial infarction, 104
- Ankle-brachial index**, 61, 155
- Ankylosing spondylitis**, 731, 734, 741–744, 742t, 743f  
in inflammatory bowel disease, 367
- Anomia**, 979
- Anorchia**, 616
- Anorectal infection**, 912, 914t, 915
- Anorectic drugs**, 553  
for diabetic patients, 628
- Anorexia nervosa**, 553t, 554
- Anosognosia**, 980
- Anovulation**  
amenorrhea and, 653–654  
chronic, 654, 655
- Anserine bursitis**, 784t



- Antacids**  
 for gastroesophageal reflux disease, 342, 343t  
 for peptic ulcer disease, 355  
 for stress ulcer prevention, 350
- Anterior cerebral artery, 1035**  
 occlusion of, 1038t, 1039
- Anterior horn cell disorders, 962r, 1076t, 1076–1078, 1077t**
- Anterior inferior cerebellar artery, 1035**
- Anterior spinal artery, 1035**
- Anterograde amnesia, 987**
- Anthrax, 824, 953, 954t, 955–956**
- Antiandrogens, for prostate cancer, 543, 679**
- Antiarrhythmics, 113–117**  
 adverse effects of, 116r  
 characteristics of, 114, 114t, 115t  
 classification of, 113, 114t  
 drug interactions with, 115t, 169  
 for survivors of sudden cardiac death, 134
- Antibiotics. *See* Antimicrobials.**
- Antibody(ies), 465, 804–805, 805t. *See also* Autoantibodies.**  
 acetylcholine receptor, in myasthenia gravis, 1095–1096  
 antiradiolipin, 509, 751  
 antineutrophil cytoplasmic, in vasculitides, 771  
 antiphospholipid antibody syndrome, 288, 497, 509, 746, 748, 751–752, 752r  
 antiplatelet, 494–495  
 diversity of, 806–807  
 generation of antibody response, 808–809  
 HIV, 922  
 in glomerular diseases, 259  
 in type 1 diabetes mellitus, 623t, 624  
 in viral hepatitis, 402, 402t  
 in Wegener's granulomatosis, 206  
 monoclonal  
 for cancer, 544  
 for inflammatory bowel disease, 13, 369t, 370  
 for rheumatoid arthritis, 738–739  
 thyroid, 594–596, 598  
 viral evasion of, 797
- Antibody-dependent cellular cytotoxicity, 804, 806**
- Anticholinergics**  
 for Parkinson's disease, 1023t  
 for urinary incontinence, 1107
- Anticholinesterases, for myasthenia gravis, 1096**
- Anticoagulants**  
 endogenous  
 septicemia and, 838  
 thrombosis and, 507–508  
 for acute coronary syndromes, 91t, 101, 104, 108  
 for antiphospholipid antibody syndrome, 752  
 for atrial fibrillation, 1040  
 for heart failure, 67  
 for mitral stenosis, 81  
 for patients with prosthetic heart valves, 1040  
 for pulmonary embolism, 164  
 for pulmonary hypertension, 166
- Anticoagulants (*Continued*)**  
 for stroke prevention, 1040, 1041, 1041f  
 for venous thrombosis, 162–163, 510–512, 510t–512t  
 renal vein, 289  
 in pregnancy and postpartum period, 163, 512–513  
 perioperative, 513
- Anticonvulsants. *See* Antiepileptic drugs.**
- Antidepressants**  
 electrocardiogram effects of, 54f  
 for cocaine craving, 1119  
 for depression, 990–991  
 for fibromyalgia syndrome, 786–787
- Anri diabetic agents, oral, 630–633, 631r**  
 for tight glycemia control, 628–629
- Antidiarrheals, 370, 945**
- Antidiuretic hormone, 243, 247, 247f, 583, 584t, 590**  
 deficiency of, 588, 590t, 590–591  
 syndrome of inappropriate secretion of, 248t, 248–249, 591t, 591–592  
 in cancer, 539t
- Antiepileptic drugs, 1057, 1057t**  
 discontinuation of, 1059  
 for patient with brain tumor, 1062  
 hypersensitivity syndrome induced by, 405  
 in pregnancy, 1059
- Antifungals, 801, 817t, 819**  
 for cryptococcal meningitis, 848  
 for hepatic abscess, 886  
 for histoplasmosis, 826  
 for thrush, 856
- Antigen(s)**  
 carcinoembryonic, 377, 1125  
 human leukocyte, 805, 808, 808f  
 in spondyloarthropathies, 741  
 in type 1 diabetes mellitus, 623, 623t, 624  
 immune response to, 465, 808–809  
 pathogen diagnosis by detection of, 811–812, 812t  
 polysaccharide, 811  
 prostate-specific, 668, 669, 677–678, 678t, 1125
- Antigen-presenting cells, 462, 805, 808**
- Antihyperglycemic agents, 630, 631t, 632**  
 for tight glycemic control, 628–629
- Antihypertensives, 170–173, 171r–173t, 172f**  
 for diabetic patients, 637
- Antilymphocyte globulin, 436**
- Antimalarials, 944, 945**  
 for systemic lupus erythematosus, 748
- Antimicrobials, 815–819**  
 characteristics of, 816t–817t, 816–818  
 choice of, 815–816  
 combinations of, 818  
 duration of therapy with, 818  
 for acute bacterial meningitis, 843, 846  
 for anthrax, 955–956  
 for botulism, 957  
 for brain abscess, 1065  
 for brucellosis, 825  
 for cellulitis, 882–883  
 for chlamydial infection, 798  
 for Crohn's disease, 369t, 370
- Antimicrobials (*Continued*)**  
 for diarrhea, 894  
 for ehrlichial infection, 798  
 for gonococcal infection, 913  
 for *Helicobacter pylori* infection, 356, 356t  
 for helminthic infections, 947t, 947–948  
 for infection in immunocompromised host, 941  
 for infective endocarditis, 874t, 874–875  
 prophylactic, 73–74, 83, 85, 85t, 140, 876t, 876–877, 877t  
 for intra-abdominal abscess, 886t  
 for legionellosis, 867  
 for leptospirosis, 825  
 for Lyme disease, 828, 849  
 for mycoplasmal infection, 798  
 for myonecrosis, 884  
 for nongonococcal urethritis/cervicitis, 914  
 for obstructive lung disease, 199  
 for otitis externa, 855, 1066  
 for otitis media, 855  
 for pelvic inflammatory disease, 662, 662t  
 for plague, 957  
 for *Pneumocystis carinii* pneumonia, 932, 932t  
 for pneumonia, 868, 868t, 932t  
 for prostatitis, 672  
 for protozoal infections, 946t  
 for Q fever, 825  
 for rheumatic fever, 84  
 for rickettsial infection, 798  
 for Rocky Mountain spotted fever, 827  
 for septic arthritis, 895–896  
 for septic jugular vein thrombophlebitis, 859  
 for sinusitis, 856  
 for staphylococcal infection, 799  
 for toxic shock syndrome, 827  
 for tuberculosis, 825, 867, 868t  
 for urinary tract infection, 900  
 hepatotoxicity of, 405  
 hypersensitivity to, 818  
 in chronic renal failure, 303t  
 prophylactic  
 for infective endocarditis, 73–74, 83, 85, 85t, 140, 876t, 876–877, 877t  
 for malaria, 944  
 for peritonitis, 414–415  
 for traveler's diarrhea, 894  
 pulmonary toxicity of, 205, 206t  
 route of administration of, 818  
 testing for resistance to, 11, 813, 819  
 therapeutic monitoring of, 818–819  
 toxicity of, 818
- Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies, in vasculitis, 769, 770, 771**
- Antinuclear antibodies, 734**  
 in rheumatic diseases, 734  
 in Sjögren's syndrome, 763  
 in systemic lupus erythematosus, 746, 746t, 747t  
 procainamide-related, 114
- Antiphospholipid antibody syndrome, 288, 497, 509, 746, 748, 751–752, 752t**

- Antiplatelet therapy, 506, 506t, 513  
for coronary heart disease, 91t, 94, 101–102  
for diabetic patients, 638  
for stroke prevention, 1040, 1041, 1041f  
for transient ischemic attacks, 1041  
for vertebrobasilar insufficiency, 1018
- Antipsychotics, 989  
electrocardiogram effects of, 54f  
for amphetamine intoxication, 1118  
for cocaine intoxication, 1119  
neuroleptic malignant syndrome from, 821, 996, 996t, 1091
- Antipyretics, 822
- Antiretrovirals, for HIV-1 infection, 817t, 925–927, 926f, 926t, 928  
after needlestick injury, 935  
to prevent vertical transmission, 918, 935
- Antisynthetase syndrome, 760, 761
- Antithrombin III  
in septicemia, 838  
thrombosis and, 507–508
- Anrhythmyocyte globulin, 436
- Antithyroid drugs, 596
- $\alpha_1$ -Antitrypsin deficiency, 407
- Antivitals, 817t, 819
- Anton's syndrome, 1010
- Anxiety disorders, 35t, 663, 990t, 992, 992t
- Anxiolytics, 992
- Aorta, 24, 24f–25f, 30  
acute occlusion of, 161  
coarctation of, 72t, 72–73, 161  
in atherosclerosis, 47  
in spondyloarthropathies, 742  
rupture of, 148
- Aortic aneurysm, 159f, 159–160  
bacterial infection of, 161  
familial, 579, 579t
- Aortic dissection, 160f, 160–161  
in pregnancy, 154  
pain of, 33, 34t, 160, 860
- Aortic insufficiency, 38f, 43, 43t, 44
- Aortic pressure, 28t  
measurement of, 57, 57f
- Aortic regurgitation, 78t, 78–80, 79t
- Aortic stenosis, 39, 41, 43, 43t, 56f–57f, 77–78, 78f, 78t, 79t  
congenital, 71–72, 72t, 77  
in elderly persons, 1102  
in pregnancy, 153  
perioperative risks in patients with, 152
- Aortic valve, 23, 24, 40  
bicuspid, 71–72, 77
- Aphasia, 979, 980t
- Aphthous stomatitis, 857  
in HIV-1 infection, 929
- Apical impulse, 39
- Aplastic anemia, 435t, 435–436, 436t  
stomatitis or pharyngitis in, 860  
thrombocytopenia in, 492
- Aplastic crisis, in sickle cell disease, 458
- Apnea, 217–218  
central, 218  
sleep, 217, 975–976
- Apneustic breathing, 218
- Apolipoprotein A-I, 564
- Apolipoprotein B, 563–564
- Apolipoprotein C-II, 563
- Apolipoprotein E, 563  
Alzheimer's disease and, 984  
traumatic brain injury and, 1048
- Apoptosis, 432  
cancer and, 517–518  
myelodysplasia and, 439
- Apraxia, 980
- Arachnodactyly, contractural, 579t
- Arachnoiditis, tuberculous, 852
- Arcanobacterium haemolyticum*, 859
- Argatroban, 513
- Arginine vasopressin. *See* Antidiuretic hormone.
- Argyll Robertson pupils, 849, 1008
- Arnold-Chiari malformation, 1031
- Aromatase inhibitors, for breast cancer, 544, 544t
- Arrhythmias, 109–135. *See also specific arrhythmias.*  
approach to patient with, 111–113  
asymptomatic, 113  
atrial, 121–124, 122f  
atrioventricular nodal (junctional), 124–125, 125f  
atrioventricular reciprocating, 125–126, 126f  
diabetes mellitus and, 637  
drug therapy for, 113–117, 114t–116t. *See also* Antiarrhythmics.  
Ebstein's anomaly and, 76  
heart block, 129–131, 130f  
heart sounds in, 112  
in long QT syndrome, 131, 131t  
mechanisms of, 109–111, 110t, 110f–111f  
mitral valve prolapse and, 83  
nonpharmacologic therapy of  
tachyarrhythmias, 117–120  
automatic implantable cardioverter-defibrillator, 119–120  
direct current cardioversion and defibrillation, 117–119  
radiofrequency catheter ablation, 119  
pacemakers for bradyarrhythmias, 117, 118t  
palpitations due to, 34, 111–112  
postinfarction, 105–106  
postoperative, 152  
sinus nodal, 120f, 120–121  
sudden cardiac death and, 132–134, 133t, 134t  
cardiopulmonary resuscitation for, 134–135  
syncope and, 34, 112, 131–132, 132t, 133f, 132t  
ventricular, 126–129, 127f, 128t
- Arsenic trioxide, for acute promyelocytic leukemia, 447
- Arterial blood gases, 1123. *See also* Gas exchange.  
acid-base status and, 253–254  
in chronic obstructive pulmonary disease, 195–196  
measurement of, 191–192, 192t
- Arterial pulses, 38f, 38–39
- Arterial thrombosis  
coronary, 89, 98, 102  
in antiphospholipid antibody syndrome, 751  
renal, 285
- Arteries, 30. *See also specific arteries.*  
in brain, 1035
- Arteriography. *See* Angiography.
- Arterioles, 30  
renal, 286
- Arteriosclerosis. *See* Atherosclerosis.
- Arteriovenous fistulas, 161
- Arteriovenous malformations, 1045
- Arteritis  
aortic, 161  
bacterial endarteritis, 877  
coronary, 89  
giant cell (temporal), 161, 733, 768–769, 834, 1002  
polyarteritis nodosa, 89, 767, 768, 769  
Takayasu's, 769
- Arthritis  
carcinomatous polyarthritis, 789  
causes of, 731  
differential diagnosis of, 731–733, 732t  
enteropathic, 741, 742t. *See also* Inflammatory bowel disease.  
gouty, 773–777  
in hypergammaglobulinemia IgD syndrome, 834  
in inflammatory bowel disease, 367  
in leukemia, 789  
in Lyme disease, 828, 897  
in Paget's disease of bone, 725, 726  
in sarcoidosis, 793  
in systemic lupus erythematosus, 745  
in Whipple's disease, 791  
infective (septic), 731, 732, 732t, 895–897, 896t  
inflammatory, 731  
iron-induced, 573  
juvenile, 731  
mutilans, 743  
osteoarthritis, 779–781  
peripheral, in spondyloarthropathies, 742, 742t  
psoriatic, 741–744, 742t  
reactive, 731, 732t, 741–744, 742t  
rheumatoid, 735–739  
viral, 737
- Arthropod-borne viruses, 824, 850
- Asbestosis, 202t, 219
- Ascaris lumbricoides* infection, 326, 428, 802, 947t, 947–948
- Ascites  
causes of, 414t  
cirrhotic, 414  
in hepatorenal syndrome, 415  
peritonitis and, 887
- Aseptic meningitis, 847–848  
in HIV-1 infection, 931
- L-Asparaginase, for acute lymphoblastic leukemia, 445
- Aspartate aminotransferase, 392t, 393, 1124  
in acute viral hepatitis, 401  
in neuromuscular diseases, 1075

- Aspergillus* infection, 801  
allergic bronchopulmonary aspergillosis, 178, 194, 196, 207  
in immunocompromised host, 940, 940f
- Aspirin  
antiplatelet effects of, 485, 497–498, 498t, 506  
in diabetic patients, 638  
for angina, 91t, 94, 100–101  
for antiphospholipid antibody syndrome, 752  
for atrial fibrillation, 1040  
for Dressler's syndrome, 107  
for essential thrombocytosis, 441  
for myocardial infarction, 100–102, 104  
for rheumatoid arthritis, 737–738  
for systemic lupus erythematosus, 748  
for transient ischemic attack, 1041, 1041f  
pulmonary toxicity of, 206t
- Assist-control ventilation, 225
- Asterixis, 1022t
- Asthma, 194–195, 194t  
clinical features of, 177–178, 194t  
diagnosis of, 191, 194–195, 195t  
hyperacute, 195
- Astrocytomas  
intracranial, 1063  
spinal cord, 1064
- Asystole, 135
- Ataxia, 1022t, 1027–1028, 1028t
- Ataxia-telangiectasia, 1028t
- Ataxic (Biot's) breathing, 218
- Ataxic dysarthria, 1022t
- Ataxic hemiparesis, 1038
- Ataxic neuropathy, immune-mediated, 1081
- Ataxic-ophthalmoplegic neuropathy, 1080
- Atelectasis, 179t
- Atenolol  
for angina, 95, 95t  
for arrhythmias, 114t  
for hypertension, 171t
- Atheroembolism, 156, 157t  
renal, 286t, 286–287  
stroke and, 1037
- Atherosclerosis. *See also* Coronary heart disease.  
aneurysms and, 159  
arterial pulses in, 39  
cerebral ischemia and, 1037, 1037f  
diabetes and, 637  
erectile dysfunction and, 675  
in women, 657–658  
ischemic nephropathy and, 285  
lipids and, 563  
pathophysiology of, 87–88, 88f  
peripheral vascular disease and, 39, 155, 157t  
risk factors for, 88t, 88–89  
thrombosis and, 505–507
- Athetosis, 1022t
- Atonic seizures, 1054
- Arovaquone/proguanil, for malaria, 945  
prophylaxis, 944
- Atria of heart  
circulation through, 24–25, 24f–25f  
electrocardiogram in abnormalities of, 50, 50t
- Atria of heart (*Continued*)  
in cardiac cycle, 27  
pressures in, 27–28, 28t  
structure and function of, 23–24
- Atrial arrhythmias, 121–124, 122f
- Atrial diasystolic gallop, 40, 40f–41f, 42
- Atrial fibrillation, 122f, 123–124  
anticoagulation to reduce stroke risk in, 1040–1042, 1041f  
atrial septal defect and, 74  
heart failure and, 65  
postinfarction, 105
- Atrial flutter, 112f, 114, 122f, 124
- Atrial premature complexes, 121–122, 122f
- Atrial septal defect, 71, 74f, 74t, 74–75
- Atrial tachycardia, 122f, 122–123
- Atrioventricular dissociation, 112, 130–131
- Atrioventricular nodal (junctional) arrhythmias, 124–125, 125f
- Atrioventricular nodal reentrant tachycardia, 114, 115, 117, 124–125, 125f
- Atrioventricular node, 25f, 25–26, 47–48
- Atrioventricular reciprocating arrhythmias, 125–126, 126f
- Atrioventricular reentrant tachycardia, 114, 115, 117  
in Wolff-Parkinson-White syndrome, 125f, 126
- Atrioventricular valves, 23, 27–28, 40
- Atropine  
for arrhythmias, 117  
for cardiopulmonary resuscitation, 135  
for sinus bradycardia, 105
- Auditory dysfunction, 1010–1013
- Auditory testing, 1011, 1103
- Auer rods, 446
- Auscultation  
of abdomen, 314  
of chest, 39–45, 43t. *See also* Heart sounds; Murmurs.  
heart murmurs, 42–44, 43t, 45t  
heart sounds, 40f–41f, 40–42, 41t, 44–45  
in lung disease, 178t, 179t, 180  
physiologic maneuvers affecting, 43t
- Austin Flint murmur, 43t, 80
- Autoantibodies  
in Churg-Strauss syndrome, 769  
in idiopathic inflammatory myopathies, 759, 760t  
in rheumatic diseases, 733–734  
in scleroderma, 755  
in Sjögren's syndrome, 763  
in systemic lupus erythematosus, 746, 746t, 747t  
in vasculitides, 771  
in Wegener's granulomatosis, 770  
insulin and insulin receptor, 643  
thyroid, 594–596, 598
- Autoimmune atrophic gastritis, 351
- Autoimmune brachial neuritis, 1078
- Autoimmune hemolytic anemia, 455
- Autoimmune hepatitis, 406–407, 409
- Autoimmune neutropenia, 464
- Autoimmune polyendocrine-candidiasis-ectodermal dystrophy, 606
- Autoimmune polyglandular failure syndrome, 606
- Automatic implantable cardioverter-defibrillator, 119–120
- Autonomic nervous system, 1075  
age-related changes in, 1102t  
cardiac innervation by, 26, 29  
clinical features of disease of, 1075  
erectile dysfunction and, 674, 675  
in diabetes mellitus, 637  
in generation of cardiac impulses, 109  
in ventilation, 183  
renal innervation by, 229  
syncope and dysfunction of, 132t
- Azathioprine  
adverse effects of, 309t  
for idiopathic inflammatory myopathies, 762  
for inflammatory bowel disease, 369t, 370  
for myasthenia gravis, 1096  
for renal transplant recipients, 307, 308  
for rheumatoid arthritis, 738  
for systemic lupus erythematosus, 748  
for vasculitis, 771  
megaloblastic anemia induced by, 453
- Azithromycin, 817t  
for gonococcal infection, 913  
for nongonococcal urethritis/cervicitis, 914  
prophylaxis for *Mycobacterium avium-intracellulare*, 928t
- Azotemia, 278, 291–295. *See also* Renal failure.  
acute, during hospitalization, 291
- Aztreonam, 816t
- ## B
- B cells, 465–467, 466f, 804  
generation of antibody response by, 808–809  
in plasma cell disorders, 476–479
- Babesia microti* infection, 801t, 946t
- Babinski sign, 965t
- Bacillary angiomatosis, in HIV-1 infection, 929t
- Bacillus* infection  
*B. anthracis*, 824, 953, 954t, 955–956  
*B. cereus*, 799, 890
- Back pain, 1003–1004, 1004t
- Backwash ileitis, 368
- Bacteremia, 815, 824, 837–842. *See also* Sepsis.  
after dental procedures, 871  
definition of, 837, 838t  
fever and, 824  
host defenses against, 803–810  
in infective endocarditis, 873  
meningococcal, 839  
nosocomial, 837, 905, 905t  
pathogens causing, 824, 837, 838t  
self-induced, 835  
skin lesions and, 826
- Bacteria, 797–800  
actinomycetales, 800  
anaerobic, 798–799  
as bioterrorism agents, 953

- Bacteria (Continued)**  
 chlamydiae, 797–798  
 ehrlichiae, 798  
 encapsulated, 809  
 gram-negative, 799  
 gram-positive, 799–800  
 isolation of, 814  
 mycobacteria, 800  
 mycoplasmas, 798  
 rickettsiae, 798  
 spirochetes, 798  
 toxins produced by, 827
- Bacterial endarteritis**, 877
- Bacterial infections**  
 antibiotics for, 815–819, 816t–817t  
 endocarditis. *See* Infective endocarditis.  
 fever in, 823t, 824, 826–827  
 in HIV-1, 918t  
 in immunocompromised host, 938t  
 meningitis, 844–847  
 pharyngitis, 858t, 858–859  
 pneumonia, 865–868  
 septicemia, 824, 837–838, 838t  
 with rash, 826t, 826–827
- Bacterial lipopolysaccharide**, 799, 838
- Bacterial overgrowth syndrome**, 326–327, 385–386
- Bacterial vaginosis**, 914t, 929
- Bacteriuria**, 899–901  
 asymptomatic, 901
- Bacteroides infection**  
*B. fragilis*, 798–799  
 brain abscess, 1065
- Baker's cyst**, 734, 785, 882
- Balanitis**, in Reiter's disease, 743
- Ballism**, 1022t
- Balsalazide**, for inflammatory bowel disease, 369
- Bamboo spine**, 743, 743f
- Band heterotopia**, 1032t
- Barbiturate abuse**, 1114, 1115t, 1117
- Barium enema**, 337
- Barium esophagogram**, 337
- Barotrauma**, 225
- Barrett's esophagus**, 343, 373, 528
- Bartonella henselae infection**, 831
- Bartter's syndrome**, 253, 257, 258, 613
- Basal cell carcinoma**, 535
- Basal ganglia**, 962t, 1020, 1021f  
 hemorrhage in, 1043, 1043t
- Basic cardiac life support**, 134
- Basilar artery**, 1035  
 occlusion of, 1038t, 1039–1040
- Basilar artery migraine**, 1056
- Basophils**, 433, 462, 1125
- Bassen-Kornzweig syndrome**, 1028t
- Battle's sign**, 1047
- bax gene**, 518
- Bcl-2 gene**, 470, 517–518, 518t
- Bcr-Abl fusion gene**, 443, 445, 517, 518t
- Becker's muscular dystrophy**, 1088t
- Becker's myotonia congenita**, 1090, 1091t
- Behçet's syndrome**, 731, 849, 857
- Bell's palsy**, 828
- Bence Jones protein**, 239, 477
- Benign intracranial hypertension**, 1002
- Benign paroxysmal positional nystagmus**, 1015
- Benign partial epilepsy of childhood**, 1054
- Benign prostatic hyperplasia**, 667–671  
 diagnosis of, 668–669  
 pathophysiology of, 667, 668f  
 treatment of, 669–671, 671t  
 urinary incontinence and, 1106, 1107
- Benserazide/levodopa**, for Parkinson's disease, 1023t
- Benzodiazepines**  
 abuse of, 1114, 1115t, 1117  
 flumazenil reversal of, 1117  
 for anxiety, 992
- Benzotropine**, for Parkinson's disease, 1023t
- Berger's disease**, 270f, 270–271
- Bernard-Soulier syndrome**, 498, 498t
- Berry aneurysms**, 1044, 1044f
- Berylliosis**, 202t, 219
- Bezoars**, 362
- Bicalutamide**, for prostate cancer, 543
- Bicarbonate**. *See also* Acid-base balance.  
 extracellular, 243  
 for diabetic ketoacidosis, 635t  
 for metabolic acidosis, 256  
 for renal tubular acidosis, 257  
 renal reabsorption of, 235, 253, 254f  
 serum level of, 254, 1123
- Bicipital tendinitis**, 785t
- Biguanides**, for diabetes mellitus, 631t, 632
- Bile**, 423  
 supersaturated, 423, 425f
- Bile acids**, 423
- Bile duct(s)**, 423
- Bile salt resin binders**, 370
- Bile stasis**, 425
- Biliary calculi**, 427. *See also* Gallstones.
- Biliary cirrhosis**, 397, 411, 412t  
 rheumatic syndromes in, 791–792
- Biliary obstruction**, 425, 428  
 jaundice due to, 397
- Biliary pain**, 426
- Biliary strictures**, 428
- Biliary tract**  
 anatomy and physiology of, 423, 424f  
 disease of  
   hepatic abscess and, 885  
   inflammatory bowel disease and, 368, 427–428  
   neoplasms of, 428
- Bilirubin**  
 conjugated, 395  
 jaundice and, 395–398  
 laboratory tests for, 395  
 metabolism of, 395, 396f  
 production of, 395, 396f  
   excessive, 396  
   impaired, 397  
 serum level of, 391–393, 395, 1125  
 unconjugated, 395
- Bilroth I and II operations**, 358f
- Binge eating**, 554–555
- Binswanger's disease**, 985–986
- Biologic therapy**  
 for cancer, 544  
 for inflammatory bowel disease, 370  
 for rheumatoid arthritis, 738–739
- Biopsy**  
 brain, 964, 1062  
 cervical, 535
- Biopsy (Continued)**  
 endomyocardial, 59  
 liver, 393  
 lung, 214, 939–940  
 lymph node, 467  
 muscle, 761, 1087  
 peripheral nerve, 964  
 pleural, 210  
 renal, 242, 242t  
 small intestinal, 324  
 thyroid, 595
- Bioterrorism**, 953–958, 954t  
 biologic agents, 955–958  
 chemical agents and radiation, 958  
 websites related to, 953, 955t
- Biot's (araxic) breathing**, 218
- Bipolar disorder**, 663, 991–992
- Bisferious pulse**, 38, 38f
- Bismuth subsalicylate**  
 for diarrhea, 894, 945  
 for *Helicobacter pylori* infection, 356t
- Bisoprolol**, for heart failure, 67
- Bisphosphonates**  
 for osteoporosis, 659, 659t, 721, 721t, 722  
 for Paget's disease, 726–727  
 hypocalcemia induced by, 703
- Bite injuries**, 898
- Bitemporal hemianopia**, 1007, 1008f
- Bladder**  
 cancer of, 532t, 532–533  
 in diabetes mellitus, 637  
 infection of, 899–901  
 spinal cord injury and, 1049
- Bladder outlet obstruction**, benign prostatic hyperplasia with, 667, 669
- Blastomyces dermatitidis infection**, 801, 881
- Bleeding**, 489–503. *See also* Hemorrhage.  
 abnormal uterine, 654–655, 655t  
 clinical evaluation of, 489, 490f, 490t  
 gastroesophageal variceal, 413f, 413–414  
 gastrointestinal, 317–320  
 in coagulation factor disorders, 500–503  
 in fibrinogen disorders, 500, 500t  
 in fulminant hepatic failure, 409, 410t  
 in patients with normal laboratory screen, 503  
 in platelet disorders, 491–500  
 uremic, 305, 498  
 vascular causes of, 489–491  
 within joints, 789–790
- Bleeding time**, 489, 490t, 1126
- Bleomycin**  
 for Hodgkin's disease, 474  
 pulmonary toxicity of, 205, 206t
- Blepharospasm**, 1026t
- Blindness**. *See* Visual loss.
- $\alpha$ -Blockers**  
 for benign prostatic hyperplasia, 669, 671t  
 for hypertension, 171t
- $\beta$ -Blockers**  
 adverse effects of, 95–96  
 for angina, 94–96, 95t, 100  
 for arrhythmias, 114t–116t, 115–116  
 for atrial fibrillation, 105  
 for diastolic dysfunction, 69  
 for heart failure, 67

- $\beta$ -Blockers (Continued)**  
 for hypertension, 171t, 171-172, 172f, 172t  
 in diabetic patients, 637-638, 641  
 for hypertrophic cardiomyopathy, 138t  
 for migraine prophylaxis, 999t  
 for myocardial infarction, 100, 102, 105  
 hypoglycemia induced by, 641  
 perioperative, to reduce myocardial infarction, 152
- Blood**  
 coagulation of, 481-488. *See also* Hemostasis.  
 formation of, 431-436. *See also* Hematopoiesis.  
 normal values for peripheral blood cells, 432t  
 pH of  
   arterial, 191, 192t  
   ventilation control and, 183
- Blood alcohol level**, 1112, 1113
- Blood counts**, 489, 490t, 1125-1126
- Blood pressure**, 27-28  
 abnormal. *See* Hypertension; Hypotension.  
 classification of, 167, 167t  
 measurement of, 38f, 38-39  
 renal regulation of, 235t, 236  
 systolic, in extremities, 60-61
- Blood urea nitrogen**, 237, 238t
- Blood vessels**, 30
- Blood-brain barrier**, 1063  
 in multiple sclerosis, 1069
- Blue toe syndrome**, 156
- Body mass index**, 549, 550t, 552t  
 diabetes mellitus and, 628
- Body temperature**, 821-822  
 regulation of, 821  
 disorders of, 821, 995-996. *See also* Fever; Hyperthermia; Hypothermia.
- Bone**  
 calcium homeostasis and, 683-689  
 cortical (lamellar), 684, 685f  
 formation of, 685  
   hypocalcemia and, 702-703  
   hypophosphatemia and, 705  
 infection of, 897t, 897-898, 898t  
 magnesium homeostasis and, 693f, 693-694  
 normal physiology of bone and mineral homeostasis, 683-694  
 osteoid component of, 685-686, 710f  
 parathyroid hormone and, 687  
 phosphate homeostasis and, 689-693  
 remodeling of, 684-685, 710f  
 trabecular (cancellous), 684, 685f, 710f
- Bone disease**  
 genetic, 714  
 hungry bone syndrome, 702-703, 705, 709  
 hyperparathyroid, 709, 710f-711f  
 in multiple myeloma, 477, 714  
 infiltrative, 714  
 local osteolytic hypercalcemia of malignancy, 697  
 metabolic, 709-714, 710t
- Bone disease (Continued)**  
 osteogenesis imperfecta, 492, 577, 578t, 714  
 osteomalacia and rickets, 711-713, 713f  
 osteoporosis, 649, 658-659, 659t, 715-722  
 Paget's disease, 709, 723-727  
 renal osteodystrophy, 713, 713f  
 transplant osteodystrophy, 714
- Bone marrow**  
 cell development in, 431, 433, 433f  
 in anemia, 450  
 in aplastic anemia, 435t, 436  
 in chronic myelogenous leukemia, 442  
 in leukemia, 834  
 in myelodysplastic syndromes, 439  
 in myelofibrosis, 442  
 infiltrative diseases of, 714  
 obtaining samples of, 431  
 transplantation of, 434-435, 545. *See also* Stem cells, hematopoietic.  
   for acute lymphoblastic leukemia, 446  
   for acute myelogenous leukemia, 447  
   for renal cell carcinoma, 534
- Bone marrow porphyrias**, 574, 575t
- Bone mineral density**, 717-720  
 causes of loss of, 715, 717t  
 in osteitis fibrosa cystica, 709  
 in osteoporosis, 658-659, 709, 717t, 717-720, 718f  
 measurement of, 659, 709, 717-720, 718f, 719t  
 peak bone mass, 715, 716f
- Borborygmi**, 362
- Borchart's triad**, 361
- Bordetella pertussis* infection**, 177, 812, 812t
- Borrelia* infection**, 798  
*B. burgdorferi*, 828, 897. *See also* Lyme disease.
- Bosentan**, for pulmonary hypertension, 756
- Botulism**, 953, 954t, 957
- Bouchar's nodes**, 780
- Bowel sounds**, 314
- Bowman's capsule**, 229, 230f-231f
- Brachial neuritis**, acute autoimmune, 1078
- Brachial plexopathy**, 1078
- Brachytherapy**  
 for brain tumor, 1062-1063  
 for prostate cancer, 678
- Bradyarrhythmias**, pacemakers for, 117, 118t
- Bradycardia**  
 drug therapy for, 135  
 sinus, 120t, 121  
 postinfarction, 105
- Bradykinesia**, 986  
 drug-induced, 1024, 1024t  
 in multisystem atrophy, 1024  
 in Parkinson's disease, 1022
- Bradypnea**, 986
- Brain**  
 abscess of, 1065-1066, 1066t  
 in toxoplasmosis, 853, 853f
- Brain (Continued)**  
 infective endocarditis and, 1067-1068  
 sinusitis and, 856  
 vs. meningitis, 846  
 anatomy of, 979  
 aneurysms of, 1044f, 1044-1045  
 biopsy of, 1062  
 circulation in, 1035, 1036f  
 coma and mass lesions of, 967, 968t, 969-970  
 cortical syndromes, 979-981  
 cysticercosis of, 852f, 853  
 effect of hypoglycemia on, 640  
 respiratory control centers in, 183  
 syphilis of, 848t, 848-849  
 traumatic injury of, 1047-1048, 1048t  
 tuberculomas of, 852  
 vascular malformations of, 1045
- Brain attack**, 1035
- Brain death**, 972t, 972-973
- Brain natriuretic peptide**, 64-65, 68
- Brain stem auditory evoked potentials**, 964
- Brain stem disorders**, 962t  
 infarction, 1017  
 locked-in syndrome and, 971, 972t  
 mass lesions, 967, 970  
 tumors, 1062
- Brain tumors**, 518t, 1061-1065  
 astrocytomas, 1063  
 ataxia and, 1028  
 frontal lobe, 1061  
 headache and, 1002, 1061  
 meningiomas, 1063  
 metastatic, 1064  
 parietal lobe, 1061  
 temporal lobe, 1061-1062  
 treatment of, 1062-1063
- Brain-hypothalamic-pituitary-adrenal axis**, 603, 604f
- Branched-chain signal amplification**, 813
- Breast**  
 cysts of, 660  
 male  
   cancer of, 619  
   in gynecomastia, 618-620, 619f, 619t  
   Paget's disease of, 660  
   painful, 660
- Breast cancer**, 519, 531-532, 660  
 chemoprevention of, 522t  
 genetics of, 518t, 523t, 531  
 hormonal therapy for, 531-532, 543-544  
 male, 619  
 screening for, 521, 522t, 523t, 660  
 staging of, 531, 531t  
 treatment of, 531-532
- Breath sounds**, 179t, 180
- Breath tests**  
 in malabsorption, 324-325  
 urea, for *Helicobacter pylori*, 354
- Breathing. *See also* Ventilation.**  
 apneustic, 218  
 ataxic (Biot's), 218  
 Cheyne-Stokes, 218  
 disorders of, 217-218  
 in obstructive lung disease, 193-194



Breathing. *See also* Ventilation. (*Continued*)  
 rescue, 135  
 work of, 183, 218  
 Bretylium, for arrhythmias, 114t–116t, 116–117  
 Broadbent's sign, 39  
 Broca's aphasia, 979, 980t  
 Brody's disease, 1091t  
 Bromocriptine  
   for cocaine craving, 1119  
   for neuroleptic malignant syndrome, 996  
   for Parkinson's disease, 1023t  
 Bronchi, 181, 182f  
 Bronchial breath sounds, 180  
 Bronchial circulation, 30, 181  
 Bronchial veins, 181  
 Bronchiectasis, 194t, 196–197  
 Bronchioles, 181, 182f  
 Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, 203t, 208  
 Bronchitis, chronic, 177, 194t, 196  
 Bronchodilators, 195, 197–198, 198t  
 Bronchogenic carcinoma, 213–216. *See also* Lung cancer.  
   paraneoplastic syndromes in, 214, 214t  
 Bronchopulmonary aspergillosis, allergic, 178, 194, 196, 207  
 Bronchospasm, 179t, 195, 197–198, 198t.  
   *See also* Asthma.  
 Bronchovesicular breath sounds, 180  
 Brown's tumors, 709, 711f  
*Brucella* infection, 330, 823t, 825, 843, 954t  
 Brudzinski's reflex, 968, 970f, 1001  
*Brugia malayi* infection, 948  
 Bruising, 489–491  
 Bruit, 39  
 Bubonic plague, 831–832  
 Budd-Chiari syndrome, 422  
 Buerger's disease, 156, 157t  
 Buffalo hump, 609  
 Bulbosplinal muscular atrophy, 1077  
 Bulimia nervosa, 553t, 554–555  
 Bullectomy, 200  
 Bumetanide, 246t  
 Buprenorphine, for opioid withdrawal, 1118  
*Burkholderia* infection, 954t  
 Burkitt's lymphoma, 469, 470, 472, 518t, 704  
 Bursa(e), 783  
 Bursitis, 783, 784t, 784–785  
   septic, 897  
 Buspirone, for anxiety, 992  
 Busulfan  
   for chronic myelogenous leukemia, 443  
   pulmonary toxicity of, 206t

## C

c wave, 27f, 28, 37, 37f  
 CA-19-9, in pancreatic cancer, 386  
 Cachectin. *See* Tumor necrosis factor- $\alpha$ .  
 Cachexia  
   in HIV-1 infection, 934  
   pulmonary, 183  
 CAGE questionnaire, 1113, 1113t

Calcaneal bursitis, 784t  
 Calcaneal ultrasound, for bone mass measurement, 718, 719t  
 Calcific pancreatitis of tropics, 384  
 Calciphylaxis, in renal failure, 306  
 Calcitonin, 688  
   for hypercalcemia, 539  
   for osteoporosis, 659t, 721, 721t  
   for Pager's disease, 727  
   hypocalcemia induced by, 703  
   overproduction of, 688  
   synthesis of, 594  
 Calcitriol, 687  
 Calcium  
   dietary, 683, 688, 698–699  
     response to decreased intake, 689, 689f  
     response to increased intake, 688f, 688–689  
     restriction of, 700  
   excretion of, 684  
   extracellular, 683, 684f, 688–689  
   for hypoparathyroidism, 701  
   for osteomalacia, 713  
   for osteoporosis, 659t  
   for premenstrual syndrome, 653  
   functions of, 683  
   homeostasis of, 683–689  
   imbalances of, 795–703  
     hypercalcemia, 695–700, 696t  
     hypocalcemia, 700–703, 701t  
   in myocardial contraction, 26f, 26–27  
   in nutritional formulas, 560t  
   intestinal absorption of, 683–684  
   intracellular, 683  
   malabsorption of, 702  
   metabolism in renal failure, 305, 305f  
   physiologic "black box" for, 683, 684f  
   regulation of, 686–688  
     calcitonin, 688  
     parathyroid hormone, 235–236, 684, 686–687, 687f  
     vitamin D, 236, 687f, 687–688  
   renal handling of, 234–236, 684  
   serum level of, 683, 1123  
   skeletal biology and, 684–686, 685f–686f  
 Calcium channelopathies, 1091, 1091t  
 Calcium pyrophosphate deposition disease, 777  
 Calcium stones, renal, 279t, 279–281  
 Calcium-channel blockers  
   for angina, 91t, 94, 95t, 96–98, 100  
   for arrhythmias, 114t, 115–116, 116t  
   for diastolic dysfunction, 69  
   for hypertension, 171t, 171–172, 172f, 172t  
   for myocardial infarction, 100, 105  
   for pulmonary hypertension, 167  
   for Raynaud's phenomenon, 756, 757t  
   in heart failure, 67  
 Calculi  
   gallbladder, 423–426, 425t, 425f–426f  
   in common bile duct, 427–428  
   renal, 279t, 279–281, 280f  
 California encephalitis virus, 824, 850  
 Caloric testing, 970, 971

Calories  
   in nutritional formulas, 559, 560t  
   requirements for, 557  
*Campylobacter jejuni* infection, 366, 891, 891t  
   Guillain-Barré syndrome and, 1080  
   in HIV-1 infection, 933, 933t  
 Cancer. *See also* Tumor(s); specific sites and types.  
   abdominal pain in, 315  
   adrenal, 170, 613–614  
   anal, 528t, 530  
   angiogenesis in, 517  
   apoptosis and, 517–518  
   biliary, 428  
   bladder, 532t, 532–533  
   brain, 518t, 1061–1065  
   breast, 531t, 531–532, 660  
   cell cycle interruption in, 518  
   cervical, 534–535, 660  
   colorectal, 375–378, 376f, 376t, 377t, 528t, 529–530, 530t  
   complications of, 537–540  
   diet and, 519–520  
   drugs and, 519  
   endometrial, 519, 534, 655, 660–661  
   epidemiology of, 521, 522t  
   esophageal, 318t, 373–374, 374t, 528t, 528–529  
   etiology of, 518–520, 519t  
   fever and, 821, 834  
   gastric, 374–375, 375f, 469, 471, 528t, 529  
   genetics of, 517–518, 518t  
   head and neck, 527  
   hepatocellular, 528t, 530–531  
   hypercalcemia and, 214t, 282, 538t, 538–539, 695–697, 696t  
   idiopathic inflammatory myopathies and, 760–761  
   in HIV-1 infection, 934  
   in renal transplant recipients, 309–310  
   incidence of, 521  
   infections and, 519  
   long-term effects in survivors of, 539–540  
   lung, 213–216, 525–527, 526t  
   metastases from, 536  
   metastatic, 536  
   molecular diagnostics in, 11–12  
   mortality from, 521  
   neuropathies and, 539t, 1081  
   of unknown primary, 536  
   ovarian, 518t, 522t, 523t, 534, 653, 661  
   pancreatic, 386–387, 387f, 528t, 530  
   paraneoplastic syndromes and, 539, 539t  
   penile, 679  
   phenotype and, 517, 518t  
   prevalence of, 521  
   prevention of, 521–523, 522t  
   prostate, 522t, 532t, 543, 669, 677–679, 677t–679t  
   renal, 281–283, 282t, 283f, 532t, 533–534  
   rheumatic syndromes in, 789  
   risk of, 521, 522t  
   skin, 535–536

- Cancer. *See also* Tumor(s); *specific sites and types. (Continued)*  
 spinal cord, 1064  
 spinal cord compression and, 537–538  
 staging of, 541  
 superior vena cava syndrome and, 538  
 survival rates for, 521  
 testicular, 532t, 679–680, 680t  
 thrombocytopenia and, 492  
 thyroid, 601–602  
 tobacco use and, 518–519  
 toxins and, 519  
 treatment of, 541–545  
   biologic therapy, 544  
   bone marrow transplantation, 545  
   chemotherapy, 542–543, 543t  
   home nutritional support, 560  
   hormonal therapy, 543–544, 544t  
   radiation therapy, 541–542, 542t  
   radiology in, 541  
   supportive care, 544  
   surgery, 541  
   targeted therapy, 544–545  
 tumor markers in, 12, 1125
- Candida* infection, 800–801  
 brain abscess, 1065  
 disseminated, in immunocompromised host, 940  
 esophagitis, 346, 927  
 hepatic abscess, 885, 886  
 in HIV-1 infection, 923, 928, 929, 929t  
   prophylaxis for, 927  
 thrush, 346, 800–801, 856  
 urinary tract, 906  
 vaginitis, 801, 914t, 924, 929
- Candidate gene, 11
- Cannabinoids  
 abuse of, 1114t, 1119–1120  
 medical uses of, 1120
- Cannon  $\alpha$  waves, 37, 37f
- Capillaries, 30  
 glomerular, 229, 230f–231f, 259
- Capillaritis, pulmonary, 206–207
- Capillary telangiectasia, 1045
- Caplan's syndrome, 737
- Capsular polysaccharide, 809, 811
- Capsule endoscopy, 334
- Captopril, for hypertension, 171t
- Carbamazepine  
 anti-epileptic hypersensitivity syndrome induced by, 405  
 for bipolar disorder, 991  
 for seizures, 1057t
- Carbapenems, 816t
- Carbidopa/levodopa  
 for Parkinson's disease, 1023, 1023t  
 for restless leg syndrome, 975
- Carbimazole, for Graves' disease, 596
- Carbohydrates  
 counting of, for diabetic patients, 627  
 digestion and absorption of, 321  
 malabsorption of, 325  
 reactive hypoglycemia and, 644
- Carbon dioxide, 24, 30  
 in gas exchange, 183, 185  
 partial pressure of, 183–186, 191–192, 192t, 224
- Carbon dioxide dissociation curve, 185, 185f
- Carbon dioxide narcosis, 192
- Carbon monoxide, 185
- Carbon monoxide diffusing capacity of lungs, 190  
 impairment of, 186, 190, 195
- Carbon monoxide poisoning, 219–220, 1025, 1027
- Carbonic acid, 253
- Carbonic anhydrase inhibitors, 245, 246t  
 for metabolic alkalosis, 257
- Carbuncles, 879
- Carcinoembryonic antigen, 377, 1125
- Carcinoid tumors, 378
- Carcinomatosis, meningeal, 849
- Carcinomatous polyarthritis, 789
- Carcinomatous sensory neuropathy, 1081
- Cardiac action potential, 109–110, 110f
- Cardiac afterload, 28, 29t
- Cardiac arrest  
 cardiopulmonary resuscitation for, 134–135  
 coma after, 971, 971t
- Cardiac arrhythmias. *See* Arrhythmias.
- Cardiac catheterization, 57f, 57–59  
 in angina, 93–94  
 in atrial septal defect, 75  
 in coarctation of aorta, 73  
 in constrictive pericarditis, 145  
 in mitral stenosis, 81  
 in patent ductus arteriosus, 76  
 in pulmonary hypertension, 166  
 right-sided, 57, 58f, 59, 59t
- Cardiac compressions, 135
- Cardiac cycle, 27f, 27–28
- Cardiac depolarization, 26f, 26–27, 47–48, 109–111
- Cardiac enzymes  
 in cardiac injury, 148  
 in myocardial infarction, 100
- Cardiac impulse, 39  
 in arrhythmias, 110t, 110–111  
 origin and propagation of, 109–110, 110f
- Cardiac index, 28, 28t  
 in shock, 224t
- Cardiac output, 28, 28t  
 augmentation of, 63  
 determination of, 57–58  
 during exercise, 31  
 in heart failure, 63, 65  
 in pregnancy and labor, 152–153  
 in shock, 223–224  
 regulation of, 64
- Cardiac preload, 28, 29t
- Cardiac rehabilitation, 108
- Cardiac surgery, 149–150  
 antibiotic prophylaxis for, 876, 876t
- Cardiac tamponade, 143–144, 144f, 148, 223
- Cardiac transplantation, 68, 150
- Cardiac trauma, 147–149, 148t
- Cardiac tumors, 147, 148t
- Cardiac valves. *See* Heart valves.
- Cardiogenic shock, 223, 224t  
 acute aortic regurgitation and, 80  
 cardiac tamponade and, 144
- Cardiogenic shock (*Continued*)  
 myocardial ischemia and, 90  
 postinfarction, 106, 107
- Cardiomyopathy, 137–141  
 amyloid, 141–142  
 causes of, 63, 64t  
 classification of, 138t  
 definition of, 63  
 dilated, 137–139, 138t  
 heart failure and, 63–69. *See also* Heart failure.  
 hypertrophic, 43, 43t, 139t, 139–140  
 peripartum, 154  
 positron emission tomography in, 60f  
 restrictive, 138t, 140t, 140–141
- Cardiopulmonary resuscitation (CPR), 134–135
- Cardiovascular assist devices, 68
- Cardiovascular disease. *See also* Coronary heart disease; Heart disease; Vascular disease.  
 arterial pulses in, 38f, 38–39  
 asymptomatic, 36  
 auscultation in, 39–45. *See also* Heart sounds; Murmurs.  
 cardiac catheterization in, 57f, 57–59  
 chest radiography in, 47, 48f  
 cocaine-induced, 1119, 1120f  
 computed tomography in, 59–60  
 diabetes mellitus and, 88–89, 621, 626, 634, 637–638  
 echocardiography in, 55, 56f–57f  
 electrocardiography in, 47–53  
 functional capacity in, 36, 36t  
 history taking in, 33–36  
 hypertension and, 167–173  
 in pregnancy, 152–154  
 in women, 657–658, 658t  
 jugular venous pulsations in, 37f, 37–38  
 magnetic resonance angiography in, 60  
 magnetic resonance imaging in, 59–60  
 noncardiac surgery in patient with, 150–152, 151t  
 noninvasive vascular testing in, 60–61  
 physical examination in, 37–39  
 positron emission tomography in, 60, 60f  
 precordial examination in, 39  
 radionuclide imaging in, 55–57  
 scleroderma and, 755  
 stress testing in, 53–55  
 surgery for, 149–150  
 symptoms of, 33–36  
 syphilitic, 89, 161, 910  
 uremia and, 304
- Cardiovascular system  
 age-related changes in, 1102t  
 in pregnancy, 152–154  
 structure and function of, 23–30
- Cardioversion, 117–119  
 for atrial fibrillation, 105, 123  
 for atrial flutter, 124  
 for ventricular fibrillation, 129  
 for ventricular tachycardia, 105, 129
- Cardioverter-defibrillator, automatic implantable, 119–120
- Carmustine, 543t  
 for brain tumor, 1063
- Carnitine palmitoyl transferase, 1089

- Caroli's disease, 428  
 $\beta$ -Carotene, 1124  
 Carotid endarterectomy, 1041  
 Carotid pulse, 38, 38f  
 Carotid shudder, 38  
 Carotid sinus massage, 112, 112f  
 Carotid sinus syndrome, hypersensitivity, 120f, 132t  
 Carotid stenosis, 1041  
 Carpal tunnel syndrome, 1079  
 Carvedilol, for heart failure, 67  
 Case reports, 17  
 Case series, 17  
 Case-control studies, 17  
 Casts, urinary, 239  
 Car bites, 898  
 Cataplexy, 977  
 Cataract, 1007  
   diabetes mellitus and, 636  
 Catecholamines  
   hypersecretion of, 613  
   urinary, 1124  
 Catechol-O-methyltransferase inhibitors, for Parkinson's disease, 1023, 1023t  
 Catheterization  
   cardiac. *See* Cardiac catheterization.  
   pulmonary artery, 58f, 59, 59t, 68  
   renal vein, 242  
 Catheter-related infection, 905, 905t  
   suppurative thrombophlebitis, 877  
   urinary, 906  
 Cat-scratch disease, 812, 831  
 Caustic substances, inhalation of, 220, 220t  
 Cavernous angioma, 1045  
 Cavernous sinus thrombosis, septic, 1067  
 CD4<sup>+</sup> cells, 465–466, 805, 808, 808f, 1126  
   in HIV-1 infection, 917, 919, 920f, 924–925, 925t  
   antiretroviral therapy and, 925–927, 926f  
   opportunistic infections and, 923, 923t, 927–928  
 CD8<sup>+</sup> cells, 465–466, 805, 808, 808f, 1126  
 Cefaclor, for otitis media, 855  
 Cefazolin, 816t  
 Cefixime, for gonococcal infection, 913  
 Cefotaxime  
   for acute bacterial meningitis, 846  
   for brain abscess, 1065  
 Cefotetan, for pelvic inflammatory disease, 662t  
 Cefoxitin, for pelvic inflammatory disease, 662t, 913  
 Ceftazidime  
   for acute bacterial meningitis, 846  
   for pneumonia, 868t  
 Ceftriaxone, 816t  
   for acute bacterial meningitis, 846  
   for brain abscess, 1065  
   for gonococcal arthritis, 895  
   for gonococcal infection, 913  
   for Lyme disease, 828, 849  
   for pneumonia, 868t  
   gallstones and, 425  
 Cefuroxime, 816t  
   for pneumonia, 868t  
 Celecoxib, for osteoarthritis, 781  
 Celiac disease, 326  
 Cellular immune response, 465–466, 805–806  
   examination of, 812–813  
   generation of, 808, 808f  
   impairment of  
     in immunocompromised host, 937, 938t  
     meningitis and, 844t  
     in HIV-1 infection, 919–921, 923  
 Cellulitis, 882t, 882–883  
 Centimorgan(s), 4  
 Central apnea, 218  
 Central diabetes insipidus, 590t, 590–591  
 Central hyperventilation, 218  
 Central nervous system  
   in HIV-1 infection, 843, 930t, 930–932, 931t  
   infections of, 843–853, 1065–1068  
     clinical presentation of, 843  
     diagnostic evaluation of, 843–844, 844t  
     encephalitis, 850–851  
     fungal, 852  
     in immunocompromised host, 843, 844t  
     meningitis, 844–850  
     parasitic, 852–853, 852f–853f  
     rabies, 851  
     "three Rs" of, 847t  
     tuberculosis, 851–852  
   motor disorders of, 1019, 1020t  
   seizures in diseases of, 1052t  
   symptom localization in, 961, 962t  
   tumors of, 1061–1064. *See also* Brain tumors.  
 Central nervous system angiomas, 1033  
 Central nervous system lymphoma, 1063–1064  
   in HIV-1 infection, 931, 931t, 1063  
 Central parenteral nutrition, 559, 560t  
 Central venous pressure, 28t  
 Central vertigo, 1016t, 1016–1017  
 Cephalixin, for infective endocarditis prophylaxis, 876t  
 Cephalosporins, 816t  
   for acute bacterial meningitis, 846  
   for pelvic inflammatory disease, 662t  
   for pneumonia, 868t  
 Cerebellar ataxias, 1027–1028, 1028t  
 Cerebellar degeneration, in cancer, 539t  
 Cerebellar disorders, 962t, 1022, 1022t  
 Cerebellar hemorrhage, 1017, 1043, 1043t  
 Cerebellar swelling, 1017  
 Cerebellar tremor, 1025  
 Cerebral angiography, 966  
   in brain death, 972t  
   of brain tumor, 1062  
 Cerebral blood flow, 1035–1036, 1036f  
 Cerebral edema  
   brain tumor and, 1062  
   high-altitude, 221  
   in fulminant hepatic failure, 409, 410t  
   management of, 409, 1042, 1062  
   stroke and, 1037  
 Cerebral hemispheres, 979  
   disorders of, 962t  
   mass lesions of, 967, 968f, 969  
 Cerebral ischemia, 1036–1038, 1036t–1038t, 1037f  
 Cerebral lacuna, 1038  
 Cerebral metastasis, 1064  
 Cerebral vasculature, 1035–1036, 1036f  
 Cerebral venous thrombosis, 1040  
 Cerebritis, 1065  
   lupus, 745, 746  
 Cerebrospinal fluid analysis  
   in acute bacterial meningitis, 843, 844t, 845, 846  
   in acute disseminated encephalomyelitis, 1073  
   in acute hemorrhagic leukoencephalitis, 1073  
   in aseptic meningitis, 844t, 847  
   in herpes simplex virus encephalitis, 844t, 850–851  
   in Lyme disease, 849  
   in multiple sclerosis, 1072  
   in parameningeal infections, 846  
   in patient with seizures, 1056  
   in sarcoidosis, 849  
   in subacute or chronic meningitis, 849–850  
   in syphilitic meningitis, 844t  
   in tuberculous meningitis, 844t, 851  
   lumbar puncture for, 963–964, 966t  
 Cerebrospinal fluid rhinorrhea, 855  
 Cerebrovascular disease, 132t, 1035–1045.  
   *See also* Stroke.  
   vertigo and, 1016–1017  
 Ceruloplasmin, 571, 572t  
 Cervical adenitis, tuberculous, 831  
 Cervical cancer, 519, 521, 522t, 534–535, 660  
 Cervical dysplasia, in HIV-1 infection, 924, 930  
 Cervical spine injury, 1048–1049  
 Cervical spondylosis, 1004, 1005f  
 Cervicitis, 912–914  
 Chagas' disease, 947  
 Chancroid, 831, 881, 908t  
 Channelopathies, 1085, 1090–1091, 1091t  
 Charcot-Bouchard aneurysms, 1043  
 Charcot-Marie-Tooth disease, 1081, 1082t  
 Charcot's arthropathy, 792  
 Charcot's joints, 637, 792  
 Charcot's triad, 427  
 Chédiak-Higashi syndrome, 499, 939  
 Cheiroarthropathy, diabetic, 792  
 Chemical weapons, 954t  
 Chemopreventive agents, 521, 522t  
 Chemoprotective agents, 544  
 Chemoreceptors, respiratory, 183–184, 184t  
 Chemotaxis, 461  
 Chemotherapy, 542–543, 543t. *See also* specific drugs and tumors.  
   complications of, 540t  
   megaloblastic anemia, 453  
   neutropenia, 464  
   pulmonary, 205, 206t  
   renal, 275  
   thrombocytopenia, 492  
   for acute leukemias, 445–447  
   for brain tumor, 1063  
   for chronic lymphocytic leukemia, 475  
   for chronic myelogenous leukemia, 443  
   for hairy cell leukemia, 476  
   for Hodgkin's disease, 474  
   for myelodysplastic syndromes, 439  
   for non-Hodgkin's lymphomas, 470–472



- Chemotherapy (*Continued*)  
 for primary central nervous system lymphoma, 1063–1064  
 for solid tumors, 525–536  
 for testicular cancer, 680
- Chest  
 auscultation of, 39–45. *See also* Heart sounds; Murmurs.  
 heart murmurs, 42–44, 43t, 45t  
 heart sounds, 40f–41f, 40–42, 41t, 44–45  
 in lung disease, 178t, 179t, 180  
 physiologic maneuvers affecting, 43t  
 physical examination of, 178t, 178–180, 179t
- Chest pain, 33  
 anginal, 33, 34t, 90–92  
 cardiovascular causes of, 33, 34t, 90  
 characterization of, 33  
 in aortic dissection, 33, 34t, 160  
 in cardiac injury, 148  
 in esophageal disease, 341–342  
 in lung cancer, 213  
 in myocardial infarction, 33, 34t, 98  
 in pericarditis, 33, 34t, 142–143  
 in pneumonia, 862, 863  
 in pulmonary embolism, 33, 35t, 163  
 in pulmonary hypertension, 35t, 166  
 in respiratory disease, 178  
 noncardiac causes of, 35t  
 traumatic, 148
- Chest radiography, 189  
 in anthrax, 824  
 in aortic regurgitation, 79t  
 in aortic stenosis, 79t  
 in bronchiectasis, 196  
 in cardiovascular disease, 47, 48f  
 in coarctation of aorta, 72t  
 in congenital aortic stenosis, 72r  
 in Ebstein's anomaly, 72t  
 in emphysema, 196  
 in heart failure, 65, 66f  
 in hepatic abscess, 885  
 in mitral regurgitation, 79t  
 in mitral stenosis, 79t  
 in mitral valve prolapse, 79t  
 in pericardial effusion, 143, 143f  
 in pneumoconiosis, 219  
 in pneumonia, 863  
 in pulmonary embolism, 163  
 in pulmonary hypertension, 166  
 in pulmonic valve stenosis, 72t  
 in sarcoidosis, 204, 204t  
 in tetralogy of Fallot, 72t  
 in tricuspid regurgitation, 79t  
 in tricuspid stenosis, 79t  
 tuberculosis on, 867
- Chest wall  
 abnormal movements of, 179t, 180  
 disorders of, 211–212  
 examination of, 39  
 physiology of, 211
- Cheyne-Stokes respiration, 218
- Chiari malformations, 1031
- Chickenpox, 828, 829t, 864, 880
- Chlamydia* infection, 797–798  
*C. pneumoniae*, 798  
 pneumonia, 862t, 864t, 866  
 sinusitis, 855
- Chlamydia* infection (*Continued*)  
*C. psittaci*, 798, 826, 864t, 954t  
*C. trachomatis*, 798, 907, 908t, 911, 913–914  
 in women, 650, 661, 662  
 reactive arthritis and, 741–744  
 urinary tract infection, 899, 900  
 detection of, 812t, 814
- Chlorambucil  
 for chronic lymphocytic leukemia, 475  
 for follicular lymphomas, 470  
 for membranous glomerulopathy, 266  
 for minimal change nephrotic syndrome, 264
- Chloramphenicol, 817t  
 for acute bacterial meningitis, 846  
 for myonecrosis, 884  
 neutropenia induced by, 464
- Chlordiazepoxide, 1117
- Chloride  
 extracellular, 243, 244f  
 in metabolic alkalosis, 257  
 in nutritional formulas, 560t  
 intestinal transport of, 327–328, 328f  
 serum level of, 1123  
 urinary, 253
- Chloride channelopathies, 1090, 1091t
- Chloride-resistant alkalosis, 257
- Chloride-responsive alkalosis, 257
- Chlorine, pulmonary toxicity of, 220
- 2-Chlorodeoxyadenosine  
 for hairy cell leukemia, 476  
 for Waldenström's macroglobulinemia, 479
- Chloroquine  
 for malaria, 945  
 prophylaxis, 944  
 for systemic lupus erythematosus, 748
- Chlorpropamide  
 for diabetes mellitus, 631t  
 hypoglycemia induced by, 641
- Cholangiocarcinoma, 427–428
- Cholangiopancreatography  
 endoscopic retrograde, 334, 336f  
 magnetic resonance, 338
- Cholangitis, 427–428  
 in inflammatory bowel disease, 367–368
- Cholecalciferol, 687
- Cholecystectomy, 423, 425–426, 427f
- Cholecystitis, 426, 427f
- Cholecystokinin, 423
- Choledocholithiasis, 426, 427–428
- Choledochoscopy, 334
- Cholelithiasis, 423–426, 425t, 425f–426f
- Cholera, 889, 945  
 immunization against, 943  
 pancreatic, 698
- Cholescintigraphy, 339
- Cholestasis, 397  
 screening tests for, 391–393, 392r
- Cholestatic hepatitis, 402
- Cholestatic jaundice, 397–398, 398f
- Cholesterol, 563–570. *See also* Lipoproteins.  
 coronary heart disease and, 87–89, 563  
 effect of reducing serum cholesterol level, 565t, 565–566  
 in women, 657, 658  
 diabetes mellitus and, 627
- Cholesterol (*Continued*)  
 dietary, 563  
 in bile, 423–425, 424f  
 in primary biliary cirrhosis, 411  
 managing elevated serum level of, 567t, 567–568  
 serum level of, 564–565, 1124
- Cholesterol emboli syndrome, 156
- Cholesterol gallstones, 423
- Cholestyramine, 370
- Cholinesterase inhibitors, for Alzheimer's disease, 983–985
- Choluria, 395
- Chondroitin sulfate, for osteoarthritis, 781
- Chondroprotective agents, 781
- Chordae tendinae, 23
- Chorea, 1022, 1022t, 1026
- Choreoathetosis, 1022t
- Chromium, in nutritional formulas, 560t
- Chromosomes, 3  
 abnormalities of, 8
- Chronic granulomatous disease, 938–939
- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 1080
- Chronic lymphocytic leukemia, 474–475, 475t, 477t, 518, 518t
- Chronic myelogenous leukemia, 13, 435, 442–444, 477t, 509, 517, 518t, 544, 545
- Chronic obstructive pulmonary disease, 193, 195–196. *See also* Bronchitis, chronic; Emphysema.  
 management of, 199–200
- Chronic pancreatitis, 325, 384–386
- Chronic renal failure, 241, 301–310. *See also* Renal failure, chronic.
- Churg-Strauss syndrome, 198, 206, 769
- Chvostek's sign, 700
- Chylomicrons, 563–564, 569
- Cidofovir, 817t
- Cilostazol, for peripheral vascular disease, 155
- Cimetidine  
 for gastroesophageal reflux disease, 343t  
 for peptic ulcer disease, 355t  
 for stress ulcer prevention, 350
- Ciprofloxacin  
 for anthrax, 955  
 for gonococcal infection, 913  
 for pneumonia, 868t  
 for septic arthritis, 896
- Circinare balanitis, in Reiter's disease, 743
- Circle of Willis, 1035
- Circulation  
 brain, 1035, 1036f  
 cardiac cycle and, 27f, 27–28  
 changes at birth, 71  
 codominant, 25  
 coronary, 23–25, 24f–25f, 27–30  
 enterohepatic, 423  
 fetal, 71  
 left dominant, 25  
 pulmonary, 24, 30, 181  
 perfusion and, 184f, 184–185  
 ventilation-perfusion inequality and, 185–187, 186f–187f, 191–192  
 right dominant, 25  
 systemic, 30

- Cirrhosis, 411–417  
 alcoholic, 403–404, 411  
 biliary, 397, 411, 412t  
 rheumatic syndromes in, 791–792  
 causes of, 411–412, 412t  
 clinical and laboratory features of, 411, 412t  
 complications of, 412–416, 413f  
 liver function tests in, 393  
 liver transplantation for, 416  
 sepsis and, 838t
- Cirrhotic ascites, 414
- Cisapride  
 for gastroesophageal reflux disease, 343t  
 for gastroparesis, 361
- Cisplatin, 543t  
 nephrotoxicity of, 275, 297
- Clarithromycin, 817t  
 for bacillary angiomatosis, 929t  
 for *Helicobacter pylori* infection, 356, 356t  
 for sinusitis, 856
- Claude syndrome, 1038
- Claudication  
 intermittent, 39, 155–156. *See also* Peripheral vascular disease.  
 neurogenic, 1004
- Clindamycin, 817t  
 for infective endocarditis prophylaxis, 876t  
 for myonecrosis, 884  
 for pelvic inflammatory disease, 662t  
 for pneumonia, 868t
- Clinical practice guidelines, 17
- Clofibrate, myopathy induced by, 1093
- Clomipramine, for cataplexy, 977
- Clonazepam, 1117  
 for myoclonus, 1027  
 for periodic limb movements of sleep, 975  
 for REM behavioral disorder, 977
- Clonidine, for hypertension, 171t
- Clonidine suppression test, for pheochromocytoma, 614
- Clonorchis sinensis* infection, 428, 948
- Clopidogrel, 506, 513  
 for coronary heart disease, 94, 100–101  
 for transient ischemic attack, 1041
- Clorazepate, 1117
- Clostridium* infection, 798  
*C. botulinum*, 953, 954t, 957  
*C. difficile*, 365, 366, 799, 834, 890, 891t  
 in HIV-1 infection, 933, 933t  
*C. perfringens*, 890, 954t
- Clotrimazole, 801
- Clotting time, 1126
- Club drugs, 1115t, 1117
- Cluster headache, 999–1001
- c-myc gene, 518, 518t
- Coagulation, 481–488. *See also* Hemostasis.  
 disseminated intravascular, 489, 495–496, 496t, 509, 837, 838, 841, 1126  
 in diabetes, 638  
 laboratory tests of, 485–486, 489, 490t, 1126  
 septicemia and, 838, 841
- Coagulation cascade, 483f, 485–487, 487f
- Coagulation factors, 483f, 485–487  
 deficiencies of, 489, 500t, 500–503, 501t  
 inhibitors of, 489, 502
- Coagulopathy, consumptive, 496
- Coal workers' pneumoconiosis, 202t, 219
- Coarctation of aorta, 72t, 72–73, 161
- Cobalamin deficiency, 452t, 452–454  
 Schilling test for, 324, 453
- Cocaine, 1116t, 1118–1119, 1119t, 1120f  
 pulmonary toxicity of, 206t
- Coccidioides immitis* infection, 801, 826  
 cutaneous, 881  
 in HIV-1 infection, 933  
 meningitis, 848, 848t, 849, 852
- Codeine  
 abuse of, 1115t, 1117  
 for diarrhea, 894
- Codominant circulation, 25
- Cognitive dysfunction  
 in elderly persons, 1103–1105, 1105t  
 in HIV-1 infection, 930, 930t
- Cohort studies, 17
- Colchicine, for gout, 776, 776t, 777
- Cold agglutinin disease, 455, 477t
- Cold immune hemolysis, 455
- Colitis  
 amebic, 891t, 892  
*C. difficile*, 365, 366, 799, 834, 890  
 infectious, 366  
 ischemic, 318t  
 ulcerative, 363–371
- Collagen disorders, inherited, 577–578, 578t
- Collagen vascular diseases  
 pulmonary involvement in, 202t, 205–206  
 renal involvement in, 287
- Collapsing glomerulopathy, 265
- Colon, fluid transport in, 327–328, 328f
- Colonoscopy, 334  
 for colorectal cancer screening, 377, 377t  
 hyperphosphatemia related to preparation for, 704  
 in ulcerative colitis, 365–366, 366f  
 virtual, 338
- Colony-stimulating factors, 432t
- Colorado tick fever, 823t
- Colorectal cancer, 375–378, 528t, 529–530  
 bleeding in, 318t  
 chemoprevention of, 522t  
 clinical presentation of, 377, 529  
 diagnosis and screening for, 377, 377t, 521, 522t, 523t, 530  
 epidemiology of, 375–376, 376t, 529  
 fever in, 834  
 genetics of, 518, 529  
 hereditary nonpolyposis, 376, 529  
 inflammatory bowel disease and, 364, 365  
 polyps and, 375–376, 376f, 529  
 staging of, 377, 377t, 530t  
 therapy for, 377–378, 528t, 530
- Coma, 967–973  
 brain death and, 972t, 972–973  
 diagnostic approach to, 967–971, 970f  
 emergency management of, 969t  
 Glasgow Coma Scale, 1047–1048, 1048t  
 hepatic. *See* Hepatic encephalopathy.  
 metabolic vs. structural, 968t, 968–971  
 motor response to pain in, 968t, 968–970  
 pathophysiology of, 967, 968f
- Coma (*Continued*)  
 persistent vegetative state and, 971–972, 972t  
 posttraumatic, 1047–1048  
 prognosis in, 971, 971t  
 pupillary reactivity in, 968t, 970  
 reflex eye movements in, 968t, 970–971  
 with normal CT scan, 969t
- Coma-like states, 971–972, 972t
- Common carotid artery, 1035
- Common cold  
 pharyngitis in, 858  
 rhinitis in, 855
- Complement, 804  
 activation of, 807  
 deficiencies of, 804  
 meningitis in persons with, 844t  
 in *Neisseria meningitidis* inactivation, 809  
 in *Streptococcus pneumoniae* inactivation, 809  
 in viral infections, 809
- Complete heart block, 130, 130f  
 postinfarction, 106
- Compliance, lung volume and, 182, 183f
- Compliance bias, 523
- Compound muscle action potential, 1076
- Computed tomography  
 abdominal, 315  
 in cardiovascular disease, 59–60  
 abdominal aortic aneurysm, 159f  
 coronary heart disease, 59, 93  
 in gastrointestinal disease, 338  
 in hepatocellular carcinoma, 420t  
 in neurologic disorders, 964–966, 966t  
 in pancreatitis  
 acute, 382  
 chronic, 385, 385f  
 in renal disease, 242, 282–283  
 in respiratory disease, 189  
 in rheumatic diseases, 734  
 in stroke, 1040  
 in subarachnoid hemorrhage, 1044  
 of brain abscess, 1065  
 of brain tumor, 1062  
 quantitative, for bone mass measurement, 718, 719t
- Concussion, 1047
- Conduction aphasia, 979, 980t
- Conductive hearing loss, 1010–1011
- Condyloma acuminatum, 908t
- Congenital adrenal hyperplasia, 607–608, 654
- Congenital heart disease, 71–76  
 aortic stenosis, 71–72, 72t  
 atrial septal defect, 74f, 74t, 74–75  
 coarctation of aorta, 72t, 72–73  
 coronary artery anomalies, 76  
 coronary artery fistulas, 76  
 cyanotic, 36  
 Ebstein's anomaly, 72t, 76  
 fetal/transitional circulation and, 71  
 in pregnancy, 153  
 overview of, 71  
 patent ductus arteriosus, 74f, 74t, 75–76  
 prevalence of, 71  
 pulmonary hypertension due to, 165, 166t  
 pulmonic valve stenosis, 72t, 73  
 tetralogy of Fallot, 72t, 73–74

- Congenital heart disease (*Continued*)  
 transposition of great arteries, 76  
 ventricular septal defect, 74f, 74t, 75
- Congenital myopathies, 1085, 1088, 1088t
- Congenital myotonic dystrophy, 1087, 1088t
- Congenital syphilis, 661
- Congestive heart failure. *See* Heart failure.
- Congophilic amyloid angiopathy, 1043
- Conjunctivitis  
 in Reiter's disease, 743  
 keratoconjunctivitis sicca, 763
- Connective tissue diseases  
 idiopathic inflammatory myopathies, 759–762  
 inherited, 577–579, 578t  
 oral ulcers in, 857  
 rheumatoid arthritis, 735–739  
 scleroderma, 753–757  
 systemic lupus erythematosus, 745–749  
 undifferentiated, 755
- Conn's syndrome, 169
- Consciousness, disorders of, 967–973. *See also* Coma.
- Constrictive pericarditis, 39, 144–145, 223
- Consumptive coagulopathy, 496
- Continuous positive airway pressure, 225  
 for sleep apnea, 217, 976
- Contractility, myocardial, 28, 29t
- Contractural arachnodactyly, 579t
- Contractures, 1085  
 in diabetes, 792  
 in rheumatoid arthritis, 735–736
- Contusions, 489–491  
 cardiac, 148
- Conversion disorder, 992, 993t
- Convulsive syncope, 1056
- Coombs test, 454–455
- Coordination, examination of, 965t
- Copper  
 dietary restriction of, 572  
 in nutritional formulas, 560t  
 in Wilson's disease, 571–572, 572t  
 metabolism of, 571
- Corneal reflection test, 1008
- Coronary angiography, 60, 88f  
 in angina, 93–94, 94t  
 in myocardial infarction, 103f
- Coronary angioplasty, 88f, 96–97, 104
- Coronary artery(ies), 24, 24f–25f. *See also* Coronary heart disease.  
 arteritis affecting, 89  
 calcification of, 89  
 congenital anomalies of, 76, 89  
 defining anatomy on cardiac catheterization, 59  
 in angina, 91t  
 injuries of, 89  
 innervation of, 29  
 radiation-induced fibrosis of, 89  
 regulation of tone of, 29  
 spasm of, 89, 97–98  
 thrombosis of, 89, 98, 102. *See also* Acute coronary syndromes.
- Coronary artery bypass grafting, 96–97, 149
- Coronary artery fistulas, 76
- Coronary atherectomy, 96
- Coronary circulation, 23–25, 24f–25f, 29–30  
 collateral, 25, 161
- Coronary heart disease, 87–108  
 acute coronary syndromes, 87–88, 98–107. *See also* Acute coronary syndromes.  
 angina pectoris, 90–98  
 arterial pulses in, 38–39  
 chest pain in, 33, 34t  
 computed tomography in, 59–60, 93  
 hypertension and, 88, 657–658  
 in women, 657–658  
 lipids and, 87–89, 563, 565t, 565–566  
 medical management of, 91t, 94–96, 95t  
 nonatherosclerotic causes of, 89  
 pathophysiology of, 30, 87–88, 88f, 90  
 perioperative risks in patients with, 151–152  
 peripheral vascular disease and, 39, 155  
 predictors of survival in, 93  
 revascularization procedures for, 96–97, 102, 104, 149  
 risk factors for, 88t, 88–89  
 effect of estrogen on, 658, 658t  
 in women, 657–658  
 modification of, 94, 94t, 108  
 stress testing in, 53–55  
 uremia and, 304
- Coronary laser therapy, 96
- Coronary revascularization procedures, 96–97, 102, 104, 149
- Coronary sinus, 24, 24f, 25
- Coronary stents, 88f, 96, 104, 108
- Coronavirus infection, 858, 865
- Corpus callosum, 979
- Corrigan's pulse, 38, 80
- Cortical blindness, 1010
- Cortical bone, 684, 685f
- Cortical developmental malformations, 1031–1032, 1032t
- Cortical syndromes, 979–981
- Corticocerebellar loop, 1021f
- Corticospinal degenerative disease, 1019
- Corticosteroids  
 adverse effects of, 198, 309t  
 for adrenal insufficiency, 607  
 for autoimmune hepatitis, 407  
 for bursitis, 785  
 for cerebral edema, 1062  
 for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, 1080  
 for Churg-Strauss syndrome, 769  
 for congenital adrenal hyperplasia, 608  
 for giant cell arteritis, 769  
 for gout, 776, 776t  
 for high-altitude pulmonary edema, 221  
 for hypersensitivity pneumonitis, 205  
 for idiopathic inflammatory myopathies, 762  
 for idiopathic intracranial hypertension, 1002  
 for immune thrombocytopenic purpura, 494  
 for inflammatory bowel disease, 369t, 369–370  
 for minimal change nephrotic syndrome, 264
- Corticosteroids (*Continued*)  
 for multiple sclerosis, 1072, 1072t  
 for obstructive lung disease, 195, 198, 198t  
 for optic neuritis, 1073  
 for osteoarthritis, 781  
 for pemphigus, 857  
 for pericarditis, 143  
 for polymyalgia rheumatica, 769  
 for primary central nervous system lymphoma, 1063  
 for renal transplant recipients, 307, 308  
 for rheumatoid arthritis, 739  
 for sarcoidosis, 204, 204t  
 for spinal cord injury, 537, 1049  
 for spondyloarthropathies, 744  
 for Stevens-Johnson syndrome, 857  
 for systemic lupus erythematosus, 748  
 for Takayasu's arteritis, 161  
 for tendinitis, 785  
 for uveitis, 744  
 for vasculitis, 771  
 for Wegener's granulomatosis, 206, 770  
 postinfarction, 107
- Corticotropin-releasing hormone, 584t, 585, 603, 611
- Cortisol, 585, 603, 604f  
 in acute adrenal insufficiency, 606  
 in congenital adrenal hyperplasia, 607  
 in Cushing's syndrome, 608–612  
 response to adrenocorticotropic hormone stimulation, 603, 606  
 serum level of, 1123
- Corynebacterium* infection  
*C. diphtheriae*, 858  
*C. haemolyticum*, 827, 859
- Cost-effectiveness analysis, 17
- Cosyntropin test, 585
- Cotton-wool spots, 636
- Cough, 177, 804  
 in pneumonia, 862, 863
- Courvoisier's sign, 386, 530
- Coxiella burnetii* infection, 798, 823t, 825, 827, 954t
- Coxsackievirus A infection, 824, 857
- Coxsackievirus B infection, 824  
 meningitis, 847
- C-peptide, 642–643, 1123
- "Crack" cocaine, 1118
- Crackles, 180
- Cramps, muscle, 1085
- Cranial arteritis, 768
- Cranial nerves, examination of, 965t
- Cranial neuralgias, 997, 1003
- Craniopharyngioma, 587
- C-reactive protein, 89, 626, 734
- Creatine kinase  
 in dermatomyositis, 1092t  
 in inclusion body myositis, 1092t  
 in malignant hyperthermia, 1091  
 in myoglobinuria, 1094  
 in neuromuscular diseases, 1075–1076  
 in polymyositis, 1092t  
 MB isoenzyme  
 in cardiac injury, 148  
 in myocardial infarction, 100  
 serum level of, 1125

- Creatinine  
   clearance of, 237, 238t  
   urinary, 238, 293t  
 Crepitus, soft tissue gas and, 883  
 Crescentic glomerulonephritis, 259  
 CREST syndrome, 411, 754  
 Creutzfeldt-Jakob disease, 797, 986, 1027, 1068  
 Crigler-Najjar syndrome, 396  
 Critical care. *See* Pulmonary critical care.  
 Critical illness myopathy, 1093  
 Crohn's disease, 363-371  
   clinical features of, 364-365  
   complications of, 365  
   diagnosis of, 365-366, 366f-367f  
   epidemiology of, 364  
   etiology of, 363-364  
   extraintestinal manifestations of, 367-368  
   home nutritional support in, 560  
   oral ulcers in, 857  
   treatment of, 368-371, 369t  
   vs. ulcerative colitis, 368, 369t  
 Cromolyn sodium, for obstructive lung disease, 198, 198t  
 Crossing over, 3-4, 5f  
 Cryoglobulinemia, essential mixed, 268-269, 477t  
*Cryptococcus neoformans* infection, 801, 826  
   diagnosis of, 811, 812f  
   in immunocompromised host, 940f  
   meningitis, 848, 848t, 852  
 Cryptorchidism, 615, 616, 679  
*Cryptosporidium* infection, 801t, 946t  
   *C. parvum*, 892, 954t  
   in HIV-1 infection, 933, 933t  
 Crystal arthropathies, 773-777  
 Cullen's sign, 381  
 Cultures, 813-814  
   blood, in infective endocarditis, 873-874  
   sputum, 814  
   in pneumonia, 863-864  
 Curtain sign, 1095  
 Cushing's syndrome, 585, 608-612  
   bronchogenic carcinoma and, 214t  
   clinical features of, 609, 609t  
   corticosteroid-induced, 198  
   diagnosis of, 609-611, 610f  
   hypertension and, 168, 170  
   myopathy and, 1093  
   pancreatic cancer and, 386  
   pathophysiology of, 608-609  
   renal cell carcinoma and, 282  
   treatment of, 611-612  
*cu* wave, 37  
 Cyanide poisoning, from smoke inhalation, 220  
 Cyanosis, 36  
   differential, 76  
   in Eisenmenger's complex, 74, 75  
   in patent ductus arteriosus, 76  
   in tetralogy of Fallot, 73  
   in ventricular septal defect, 75  
 Cyclic neutropenia, 463  
 Cyclobenzaprine, for fibromyalgia syndrome, 786-787  
 Cyclooxygenase-2 inhibitors  
   for osteoarthritis, 781  
   for rheumatoid arthritis, 737-738  
   nephrotoxicity of, 297  
   to prevent NSAID-induced peptic ulcers, 357  
 Cyclophosphamide  
   for antiphospholipid antibody syndrome, 752  
   for cancer, 543t  
   for idiopathic inflammatory myopathies, 762  
   for membranous glomerulopathy, 266  
   for minimal change nephrotic syndrome, 264  
   for non-Hodgkin's lymphomas, 470, 471  
   for rheumatoid arthritis, 738  
   for systemic lupus erythematosus, 749  
   for vasculitis, 771  
   pulmonary toxicity of, 206t  
*Cyclospora cayatanensis* infection, 892  
 Cyclosporine  
   adverse effects of, 309t  
   tubulointerstitial nephropathy, 275  
   for idiopathic inflammatory myopathies, 762  
   for inflammatory bowel disease, 369t, 370  
   for minimal change nephrotic syndrome, 264  
   for myasthenia gravis, 1096  
   for renal transplant recipients, 307, 308  
   for rheumatoid arthritis, 738  
 Cyclothymia, 990  
 Cyst(s)  
   Baker's, 734, 785, 882  
   breast, 660  
   choledochal, 428  
   ovarian, 654  
   renal, 276t, 276-278  
 Cystathione- $\beta$ -synthase deficiency, 505  
 Cystectomy, 533  
 Cystic fibrosis, 8, 194t, 197  
 Cystic fibrosis transmembrane regulator, 197, 328  
 Cysticercosis, 844, 852f, 853, 948  
 Cystine stones, renal, 279, 279t, 281  
 Cystinosis, 276  
 Cystinuria, 240  
 Cystitis, 899-901  
 Cytarabine, for acute myelogenous leukemia, 446  
 Cytokines, 431-433, 432t, 462  
   clinical use of, 434  
   in cancer therapy, 544  
   in rheumatoid arthritis, 735  
   in septicemia, 838, 840t  
   pyrogenic, 821  
 Cytomegalovirus infection, 830  
   esophagitis, 346  
   fever in, 823t, 824, 830, 833  
   hepatitis, 402  
   in HIV-1 infection, 932-933, 933t  
   pneumonia, 864  
   retinitis, 923  
   prophylaxis for, 927  
 Cytosine arabinoside, pulmonary toxicity of, 206t  
 Cytotoxicity  
   against tumor cells, 462  
   antibody-dependent cellular, 804, 806  
 Cytotoxin-induced diarrhea, 890
- ## D
- Dacarbazine, for Hodgkin's disease, 474  
 Daclizumab, for renal transplant recipients, 307  
 Dactylitis, in spondyloarthropathies, 742  
 Dantrolene  
   for malignant hyperthermia, 996  
   for neuroleptic malignant syndrome, 996  
 Database search, 19, 19t  
 Date rape drugs, 1117, 1121  
 Daunorubicin, for acute myelogenous leukemia, 446  
 Dawn phenomenon, 630  
 DDAVP. *See* Desmopressin (DDAVP).  
 D-dimers, in pulmonary embolism, 163, 164f  
 de Quervain's thyroiditis, 597, 860  
 Dead space volume, 183  
 Deafness, 1010-1013, 1011f, 1103  
 Death. *See* Mortality.  
 Decerebrate posturing, 968f, 969-970  
 Decision analysis, 17  
 Decorticate posturing, 968f, 969-970  
 Decubitus ulcers, osteomyelitis and, 898  
 Deep brain stimulation, for Parkinson's disease, 1024  
 Deep vein thrombosis. *See* Thrombosis, venous.  
 Defibrillation, 105, 117-119, 135  
 Dehydration  
   diarrhea and, 890  
   rehydration therapy for, 892-894, 894t  
   shock due to, 223  
 Dehydroepiandrosterone, 603, 604f  
 Dejerine-Sottas disease, 1082t  
 Delavirdine, for HIV-1 infection, 926t  
 Delayed afterdepolarizations, 110  
 Delirium, 1104-1105, 1105t  
 Delirium tremens, 1112  
 Delta wave, 112  
 Delusional disorder, 989  
 Dementia, 983-986  
   chronic meningitis and, 986  
   cortical vs. subcortical, 983, 984t  
   differential diagnosis of, 983, 984t  
   frontotemporal, 986  
   in Alzheimer's disease, 983-985, 985t  
   in Creutzfeldt-Jakob disease, 986  
   in diffuse Lewy body disease, 985  
   in elderly persons, 1104-1105  
   in HIV-1 infection, 930, 930t, 986  
   in normal-pressure hydrocephalus, 986  
   in Parkinson's disease, 986  
   in women, 664  
   molecular genetics and, 987  
   neuropsychological testing in, 983, 985t  
   vascular, 985-986  
   vs. delirium, 1105t  
 Demyelinating disorders, 1069-1074, 1070t, 1078-1080

- Dendritic cells, 808  
Dengue fever, 828  
Dental procedures  
  antibiotic prophylaxis for, 85t, 876t  
  bacteremia after, 871  
Dentatorubral-pallidolysian atrophy, 1028t  
Deoxyribonucleic acid. *See* DNA.  
Depersonalization disorder, 993  
Depolarization, cardiac, 26f, 26–27, 47–48, 109–111  
Depression, 989–991, 991t  
  fibromyalgia syndrome and, 786  
  in elderly persons, 1104  
  in women, 663–664  
  insomnia and, 975  
  pseudodementia of, 987  
DeQuervain's tenosynovitis, 785t  
Dermatomyositis, 205–206, 759–762, 760t, 761t, 1085, 1092t, 1092–1093  
Designer drugs, 1121  
Desmopressin (DDAVP)  
  for diabetes insipidus, 591  
  for hemophilia A, 501  
  for von Willebrand's disease, 499–500  
Devic's disease, 1072  
Dexamethasone  
  for cerebral edema, 1062  
  for congenital adrenal hyperplasia, 608  
  for multiple myeloma, 478  
  for spinal cord compression, 537  
Dexamethasone suppression test, in  
  Cushing's syndrome, 610–611  
Dexrazoxane, 544  
Dextroamphetamine  
  abuse of, 1118  
  for narcolepsy, 977  
Dextromethorphan abuse, 1120  
Dextrose, in nutritional formulas, 559, 560t  
Diabetes insipidus, 249–250, 590t, 590–591  
  hypothalamic dysfunction and, 587  
Diabetes mellitus, 621–638  
  antihypertensives in, 172t  
  bronze, with liver failure, 573  
  cardiovascular disease and, 88–89, 621, 626, 634, 637–638  
  chronic pancreatitis and, 384  
  classification of, 623t, 623–624  
  complications of, 633–638  
    acute, 633–634  
    chronic, 634–638  
  cure of, 638  
  definition of, 621  
  diagnosis of, 621–622, 622t  
  drug-induced, 624  
  epidemiology of, 621  
  erectile dysfunction and, 637, 674–675  
  foot care in, 637, 881  
  gastroparesis in, 360–361, 626, 637  
  gestational, 622, 622t, 629  
  hemochromatosis and, 573  
  hypertension and, 266–267, 628, 637  
  hypoglycemia in, 639–644  
  insulin resistance syndrome and, 624  
  latent autoimmune diabetes of adulthood, 624  
  management of, 626–633  
    blood glucose monitoring, 627, 627t  
    exercise, 628  
  Diabetes mellitus (*Continued*)  
    goals of, 626–627  
    medical nutrition therapy, 627–628  
    novel therapies, 638  
    standards of care for, 627  
    "tight control," 628–629  
    weight management, 628  
  maturity-onset diabetes of the young, 624  
  muscle weakness in, 1093  
  obesity and, 552  
  prevention of, 638  
  rheumatic syndromes and, 792  
  risk factors for, 621, 622t  
  screening for, 621–622, 622t, 638  
  sepsis and, 838t  
  type 1, 8, 621, 623t, 623–624  
    pathogenesis of, 624, 625f  
    prevention of, 629  
    treatment of, 629–630  
  type 2, 621, 623t, 623–624  
    pathogenesis of, 624–626, 626f  
    prevention of, 630  
    treatment of, 630–633, 631r  
  Diabetic cheiroarthropathy, 792  
  Diabetic foot, 637, 881, 882, 898  
  Diabetic ketoacidosis, 255, 621, 624, 633t, 633–634, 635t  
  Diabetic nephropathy, 266–267, 267f, 634–636  
  Diabetic neuropathy, 628, 636–637, 1082t, 1082–1083  
  Diabetic retinopathy, 628, 636  
  Diabetic stiff hand syndrome, 792  
  Diagnostic tests. *See also* specific tests.  
    commonly measured laboratory values, 1123–1126  
    evaluation of, 18–19, 522  
    likelihood ratio for, 18  
    molecular, 11–12, 813, 966  
    pre/post-test probability for, 18  
    requirements of, 18t  
    sensitivity and specificity of, 18, 522  
  Dialysis, 306f, 306–307  
    amyloidosis and, 267  
    in acute tubular necrosis, 295  
    renal osteodystrophy and, 713, 713f  
  Diaphragm  
    effect of airflow obstruction on, 193  
    in ventilation, 182, 183  
    paralysis of, 212  
  Diarrhea, 327–332  
    acute, 330, 331f  
    chronic, 330–332, 331f  
    definition of, 327  
    due to abnormal intestinal motility, 329t, 330  
    evaluation of, 330–332, 331f  
    exudative (inflammatory), 329t, 330  
    in diabetes mellitus, 637  
    in HIV-1 infection, 933t, 933–934  
    in inflammatory bowel disease, 364, 365, 369t  
    infectious, 366, 889–894  
      antibiotic prophylaxis for, 894  
      cytotoxin-induced, 890  
      diagnosis of, 892, 893f  
      due to invasive pathogens, 890–892, 891t  
  Diarrhea (*Continued*)  
    epidemiology of, 892  
    in food poisoning, 890  
    management of, 892–894, 894t  
    organisms causing, 889, 890t  
    pathogenesis/pathophysiology of, 889  
    protozoal, 892  
    secretory toxin-induced, 889–890  
    viral, 891t, 891–892  
    malabsorption with, 322  
    osmotic, 329t, 329–330, 330t  
    pathophysiology of, 328–330  
    secretory, 328–329, 329t  
    traveler's, 944–945  
    prophylaxis for, 894  
    watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria syndrome, 698  
  Diastole, 23, 24, 27–29  
  Diastolic dysfunction, 63, 68–69, 69t  
  in restrictive cardiomyopathy, 140  
  Diastolic rumbles, 43–44, 79t  
  Diazepam, 1117  
  for stiff-person syndrome, 1091  
  for vertigo, 1018t  
  Diclofenac, hepatotoxicity of, 405  
  Dicloxacillin  
  for folliculitis, 929t  
  for otitis externa, 855  
  Didanosine, for HIV-1 infection, 926t  
  Diencephalic lesions, 968f, 969  
  Diet. *See also* Nutritional support.  
    calcium in, 683, 688, 698–699  
    response to decreased intake, 689, 689f  
    response to increased intake, 688f, 688–689  
    restriction of, 700  
    cancer risk and, 519–520  
    fish-vegetarian, 566t  
    for rapid gastric emptying, 361  
    for weight loss, 552–553  
    gluten-free, for celiac disease, 326  
    glycemic index for, 627  
    heartburn and, 341  
    in alcoholic hepatitis, 404  
    in chronic pancreatitis, 385  
    in diabetes mellitus, 627–628  
    in gastroparesis, 361  
    in hemochromatosis, 573  
    in hyperlipidemia, 566t, 566–567  
    in inflammatory bowel disease, 370  
    in nephrolithiasis, 279  
    in reactive hypoglycemia, 644  
    iodine in, 593  
    lipids in, 563  
    low-copper, 572  
    magnesium in, 694  
    malnutrition and, 557–558, 558t  
    nutrients in, 557  
      digestion and absorption of, 320–321  
      folate, 452  
      iron, 451  
      purines in, 777  
    sodium-restricted  
      for chronic renal failure, 302  
      for constrictive pericarditis, 145  
      for heart failure, 65, 66  
      for volume excess, 245  
    vitamin D in, 702, 720



- Diffuse axonal injury, 1047  
 Diffuse large B cell lymphoma, 471  
 Diffuse Lewy body disease, 985, 1024  
 Digestion, 320–321  
 Digoxin  
   electrocardiogram effects of, 53, 54f  
   for arrhythmias, 117  
   for heart failure, 67  
 Dihydroergotamine  
   for cluster headache, 1001  
   for migraine, 1000f  
 1,25-Dihydroxyvitamin D, 684, 687–688, 702. *See also* Vitamin D.  
   deficiency of  
     osteomalacia and, 713  
     renal osteodystrophy and, 713  
   hypercalcemia due to secretion of  
     by granulomas, 698  
     by lymphomas, 697  
   treatment with, 714  
 Dilated cardiomyopathy, 137–139, 138t  
 Diltiazem  
   for angina, 95t, 96  
   for arrhythmias, 114t  
   for hypertension, 171t  
   for pulmonary hypertension, 167  
 Dilutional thrombocytopenia, 497  
 Dimenhydrinate, for vertigo, 1018t  
 Diphenoxylate, for diarrhea, 894, 945  
 Diphtheria, 858–859  
   immunization against, 944  
*Dipyllobothrium latum* infection, 948  
 Diplopia, 1008  
 Disabilities, in elderly persons, 1102–1103, 1103f  
 Disease-modifying antirheumatic drugs, 738, 738t, 739  
 Disequilibrium, 1015. *See also* Vertigo.  
 Disopyramide  
   electrocardiogram effects of, 54f  
   for arrhythmias, 114, 114t–116t  
 Disseminated intravascular coagulation, 489, 495–496, 496t, 509  
   laboratory tests for, 1126  
   sepsis and, 837, 838, 841  
 Dissociative disorders, 990t, 993  
 Dissociative drugs, 1115t, 1120–1121  
 Distributive shock, 224, 224t  
 Disulfiram, for alcoholism, 1114  
 Diuresis  
   osmotic, 249–250, 707  
   postobstructive, 278  
 Diuretics, 245–246, 246t  
   for cardiomyopathy, 138t, 141  
   for cirrhotic ascites, 414  
   for heart failure, 66  
   for hypertension, 171, 171t  
   for pulmonary edema, 68  
   for volume excess, 245–246  
   hypercalcemia induced by, 698  
   hypomagnesemia induced by, 707  
   in diastolic dysfunction, 69  
 Divalproex sodium. *See also* Valproate.  
   for migraine prophylaxis, 999t  
 Diverticular bleeding, 318t  
 Dix-Hallpike maneuver, 1015, 1016f  
 Dizziness, 1015–1018, 1016t. *See also* Vertigo.
- DNA, 3–5  
   complementary (cDNA), 6–7  
     in gene chip technologies, 12  
     in gene therapies, 12  
   mutations in, 7–8  
     diseases caused by, 8–9  
     of mitochondrial DNA, 9  
     screening for cancer syndromes, 523, 523t  
   recombinant DNA technology, 10  
   replication of, 3  
   RNA and, 4–5  
   sequencing of, 7  
   structure of, 3, 4f  
 DNA polymerases, 803  
 Dobutamine, for heart failure, 68  
 Dobutamine-stress echocardiography, 55  
 Docetaxel, for lung cancer, 527  
 Dofetilide, for arrhythmias, 116  
 Doll's eye maneuver, 970, 971  
 Domestic violence, 663  
 Dominant mutations, 8–9  
 Donepezil, for Alzheimer's disease, 984–985  
 Donor lymphocyte infusion, 435  
 Dopamine  
   for cardiopulmonary resuscitation, 135  
   for heart failure, 68  
   Parkinson's disease and, 1023  
   schizophrenia and, 989  
 Doppler echocardiography, 55, 56f–57f  
 Doppler ultrasound, in peripheral vascular disease, 61  
 Double vision, 1008  
 Dowager's hump, 716  
 Down syndrome, 8, 75, 983, 1027  
 Doxazosin  
   for benign prostatic hyperplasia, 669  
   for hypertension, 171t  
 Doxorubicin, 543t  
   for lymphomas, 470, 471, 474  
   for multiple myeloma, 478  
 Doxycycline  
   for anthrax, 955  
   for bacillary angiomatosis, 929t  
   for brucellosis, 825  
   for gonococcal infection, 913  
   for Lyme disease, 828, 849  
   for malaria, 945  
   prophylaxis, 944  
   for nongonococcal urethritis/cervicitis, 914  
   for pelvic inflammatory disease, 662t  
   for pneumonia, 868t  
   for Rocky Mountain spotted fever, 827  
   for traveler's diarrhea prophylaxis, 894, 945  
 Dragstedt ulcers, 362  
 Dressler's syndrome, 107  
 "Drop attacks," 1054  
 Drotrecogin alfa, for sepsis, 841  
 Drowning, 221  
 Drug interactions  
   in elderly persons, 1106  
   with antiarrhythmics, 115t, 169  
   with warfarin, 512t  
 Drugs. *See also specific drugs and classes.*  
   abuse of, 1111–1121. *See also* Substance abuse.
- Drugs. *See also specific drugs and classes. (Continued)*  
   acute intermittent porphyria attacks  
     precipitated by, 574, 574t  
   acute renal failure induced by, 297–298  
   antiplatelet effects of, 497–498, 498t  
   aplastic anemia induced by, 436, 436t  
   bone loss induced by, 715  
   cancer risk and, 519  
   cholestasis induced by, 397  
   chorea induced by, 1026  
   decreased urate clearance induced by, 774  
   diabetes induced by, 624  
   dystonia induced by, 1025  
   electrocardiographic effects of, 54f  
   erectile dysfunction induced by, 674, 675t  
   esophagitis induced by, 346  
   fasting hypoglycemia induced by, 641  
   gastroparesis induced by, 360t, 361  
   hearing loss induced by, 1013  
   heart stroke related to, 995  
   hemolysis induced by, 455, 456t  
   hypercalcemia induced by, 696t, 698  
   hypersensitivity to, 491  
   hypocalcemia induced by, 702, 703  
   hypomagnesemia induced by, 707  
   immune platelet destruction induced by, 494  
   insomnia induced by, 976t  
   interstitial lung disease induced by, 202t, 205, 206t  
   leukocytoclastic vasculitis induced by, 767, 770  
   liver disease induced by, 404–406, 405t, 406t, 409  
   lupus erythematosus induced by, 748  
   megaloblastic anemia induced by, 452–453  
   molecular diagnosis of resistance to, 11  
   myasthenic syndromes induced by, 1097  
   myopathies induced by, 761t, 1093, 1093t  
   neutropenia induced by, 464  
   NSAID-induced gastropathy, 350  
   ovarian follicle destruction induced by, 654  
   pancreatitis induced by, 380t  
   parkinsonism induced by, 1024, 1024t  
   polypharmacy in elderly persons, 1105–1106  
   psychiatric disorders related to, 990t, 993  
   scleroderma-like syndrome induced by, 756t  
   seizures induced by, 1052t  
   syncope induced by, 132t  
   tremor induced by, 1025  
   tubulointerstitial nephropathy induced by, 274–275, 275t  
   use in chronic renal failure, 302–303, 303t  
 Dry eye, 763  
 Dual photon absorptiometry, for bone mass measurement, 719t  
 Dual-energy X-ray absorptiometry, 709, 717–719, 718f, 719t  
 Duchenne type dystrophy, 1087, 1088t  
 Ductus arteriosus  
   closure of, 71, 75  
   patent, 71, 74f, 74t, 75–76  
 Dumping syndrome, 361, 643

- Duodenum  
 gastrooduodenal anatomy, 347, 348f  
 gastrooduodenal motor physiology, 349  
 gastrooduodenal mucosal secretion and protective factors, 348f, 348–349
- D-Xylose test, 324–326
- Dysarthria, 979  
 ataxic, 1022t
- Dysbetalipoproteinemia, 567, 569
- Dysdiadochokinesis, 1022t
- Dysfibrinogenemia, 500
- Dyskinesia, 1022t
- Dysmenorrhea, 651–652
- Dysmetria, 1022t
- Dyspepsia  
 diagnostic approach to, 359f  
 in peptic ulcer disease, 352–353  
 in scleroderma, 754  
 nonulcer, 357–358
- Dysphagia, 341, 343–344, 344f  
 esophageal rings with, 346  
 in esophageal cancer, 373, 528  
 in idiopathic inflammatory myopathies, 760
- Dysphasia, 979
- Dyspnea, 34  
 in cardiac disease, 34  
 cardiomyopathy, 138t  
 diastolic dysfunction, 69  
 heart failure, 65  
 in pulmonary embolism, 163  
 in pulmonary hypertension, 166  
 in respiratory disease, 177, 195  
 paroxysmal nocturnal, 34, 65
- Dysprosody, 979
- Dysproteinemias, 267
- Dysrhythmokinesis, 1022t
- Dyssynergia, 1022t
- Dysthymia, 990
- Dysronia, 1022t, 1025, 1026t
- Dystrophin-glycoprotein complex, 1085, 1086f
- Dystrophinopathies, 1087
- E**
- Ear infection, 855, 1006
- Early afterdepolarizations, 110
- Eastern equine encephalitis virus, 824, 850, 954t
- Eating disorders, 553–555  
 amenorrhea and, 554, 654
- Eaton-Lambert myasthenic syndrome, 214t, 961
- Ebola hemorrhagic fever, 828, 957
- Ebstein's anomaly, 72t, 76
- Echocardiography, 55, 56f–57f  
 in aortic dissection, 160f  
 in aortic stenosis, 72  
 in atrial septal defect, 75  
 in cardiac tamponade, 144  
 in cardiomyopathy, 138t  
 in coarctation of aorta, 73  
 in diastolic dysfunction, 69  
 in infective endocarditis, 873  
 in mitral regurgitation, 82
- Echocardiography (*Continued*)  
 in mitral stenosis, 81  
 in mitral valve prolapse, 83  
 in pulmonary hypertension, 166  
 in ventricular septal defect, 75  
 to evaluate prosthetic heart valves, 85
- Echovirus infection, 823, 823t  
 meningitis, 847
- Eclampsia, 497
- "Ecstasy," 1116t, 1117, 1121
- Ecthyma gangrenosum, 839, 879
- Ectopic atrial tachycardia, 122, 122f
- Edema  
 cerebral  
 brain tumor and, 1062  
 high-altitude, 221  
 in fulminant hepatic failure, 409, 410t  
 management of, 409, 1042, 1062  
 stroke and, 1037  
 in cardiac disease, 36  
 in chronic venous disease, 161  
 in heart failure, 65  
 laryngeal  
 due to smoke inhalation, 220  
 in Ludwig's angina, 860  
 lymphedema, 161–162  
 pulmonary, 36  
 high-altitude, 221  
 in heart failure, 63, 68  
 noncardiac causes of, 65  
 treatment of, 68
- Edrophonium test, for myasthenia gravis, 1095
- Efavirenz, for HIV-1 infection, 926, 926t
- Effusive-constrictive pericarditis, 145
- Egophony, 180
- Ehlers-Danlos syndrome, 490, 491, 577–578, 578t
- Ehrlichia* infection, 798, 823t, 827–828
- Einthoven's triangle, 49, 49f
- Eisenmenger's complex, 74, 75, 76
- Ejaculation, retrograde, 617
- Ejection fraction, 28
- Ejection sounds, 40f, 42  
 in aortic regurgitation, 80  
 in aortic stenosis, 72, 72t, 79t  
 in atrial septal defect, 74t, 74–75  
 in mitral regurgitation, 82  
 in pulmonic valve stenosis, 72t, 73
- Elderly persons, 1101–1108. *See also* Aging.  
 advance directives for, 1104  
 amyloid cardiomyopathy in, 141  
 aortic aneurysms in, 159  
 assessment of, 1102–1104  
 benign prostatic hyperplasia in, 667  
 cervical spondylosis in, 1004, 1005f  
 cognitive impairment in, 1103–1105, 1105t  
 coronary heart disease in, 88  
 depression in, 1104  
 erectile dysfunction in, 673, 673t  
 falls and gait instability in, 1106  
 fever in, 822  
 functional status and disability of, 1102–1103, 1103f  
 gout in, 773  
 health care financing for, 1101, 1107f, 1107–1108
- Elderly persons (*Continued*)  
 hearing loss in, 1011–1012, 1103  
 increasing numbers of, 1101, 1102f  
 memory loss in, 987  
 multidisciplinary team services for, 1104  
 osteoarthritis in, 779  
 Paget's disease of bone in, 723  
 physiologic changes in, 1101–1102, 1102t  
 polypharmacy in, 1105–1106  
 senile purpura in, 489  
 social support resources for, 1104  
 temporal arteritis in, 161  
 urinary incontinence in, 1106–1107, 1107t  
 visual impairment in, 1103
- Electrocardiography, 47–53  
 abnormal patterns on, 50–53  
 ambulatory, 53, 112, 132  
 cardiac cycle on, 27f  
 cardiac tamponade on, 144f  
 carotid arterial pulse contours on, 38f  
 drug effects on, 54f, 115t  
 during right-sided cardiac catheterization, 58f  
 in abnormalities of ST segment and T wave, 53, 54f  
 in angina, 91, 91t, 92f  
 variant, 52, 97, 97f  
 in aortic regurgitation, 79t  
 in aortic stenosis, 72t, 77, 79t  
 in arrhythmias, 112, 112f  
 atrial, 122f  
 atrioventricular nodal, 125f  
 sinus nodal, 120f  
 ventricular, 127f  
 Wolff-Parkinson-White syndrome, 126f  
 in cardiac injury, 148  
 in cardiomyopathy, 138t  
 amyloid, 141  
 hypertrophic, 140  
 restrictive, 141  
 in chamber abnormalities and ventricular hypertrophy, 50, 50t  
 in coarctation of aorta, 72t  
 in Ebstein's anomaly, 72t  
 in heart failure, 65  
 in hypercalcemia, 53, 54f, 695  
 in hyperkalemia, 53, 54f, 251, 295  
 in hypertension, 169  
 in hypocalcemia, 53, 54f, 700  
 in hypokalemia, 252  
 in interventricular conduction delays, 50t, 50–51, 51f  
 in mitral regurgitation, 79t  
 in mitral stenosis, 79t  
 in mitral valve prolapse, 79t  
 in myocardial infarction, 51–53, 52f, 53t, 98–99, 99f, 102, 103f  
 right ventricular, 106, 107f  
 in myocarditis, 137  
 in patient with seizures, 1056  
 in pericardial effusion, 143  
 in pericarditis, 52, 142f, 142–143  
 in pulmonary embolism, 50, 163  
 in pulmonary hypertension, 166  
 in pulmonic valve stenosis, 72t  
 in stress testing, 53–55, 93, 93f  
 in subarachnoid hemorrhage, 1044–1045

- Electrocardiography (*Continued*)  
 in syncope, 131-132  
 in tetralogy of Fallot, 72t  
 in tricuspid regurgitation, 79t  
 in tricuspid stenosis, 79t  
 jugular venous pulse tracings on, 37f, 37-38  
 leads for, 48-50, 49f  
 normal findings on, 47-49, 48f-49f  
 venous waveforms on, 27f, 28, 37, 37f
- Electroconvulsive therapy, 991
- Electroencephalography, 964  
 brain death and, 972t  
 in Creutzfeldt-Jakob disease, 986  
 in epilepsy, 1055, 1055f  
 in hyperthermia, 996  
 in psychogenic unresponsiveness, 971  
 in rolandic epilepsy, 1054
- Electrolytes  
 imbalances of, 247-253  
   hypercalcemia, 695-700, 696t  
   hypermagnesemia, 706, 706t  
   hyperphosphatemia, 703-704, 704t  
   hypocalcemia, 700-703, 701t  
   hypomagnesemia, 706t, 706-707  
   hypophosphatemia, 704-706, 705t  
   in acute renal failure, 295, 296t  
   seizures due to, 1052t  
 in nutritional formulas, 560t  
 renal regulation of, 235t, 235-236  
 serum levels of, 1123
- Electromechanical dissociation, 135
- Electromyography, 964, 1076  
 contractures on, 1085  
 in idiopathic inflammatory myopathies, 761, 761t, 1092  
 in myasthenia gravis, 1095
- Elephantiasis, 947t, 948
- ELISA, for HIV-1 infection, 922
- Elliptocytosis, hereditary, 456
- Ellsworth-Howard test, 693
- Embolism. *See also* Thrombosis.  
 aortic, 161  
 arterial, 156, 157t  
 atheromatous, 156, 157t  
 cardiogenic, ischemic stroke from, 1037  
 cholesterol, 156  
 cutaneous, 156  
 deep venous thrombosis and, 162  
 digital, 156  
 in peripheral vascular disease, 156, 157t  
 infective endocarditis and, 872  
 intestinal, 156  
 paradoxical, 156, 1037  
 pulmonary, 163-165, 164f  
 renal, 156
- Emphysema, 194t, 196  
 pulmonary compliance in, 182, 183f  
 subcutaneous, 883
- Emphysematous cholecystitis, 427
- Empty sella syndrome, 586
- Empyema  
 in pneumonia, 865, 868  
 necessitans, 210  
 subdural, 1066
- Enalapril, for hypertension, 171t
- Enalaprilat, for hypertensive emergency, 173t
- Encephalitis, 850t, 850-851, 954r  
 acute hemorrhagic leukoencephalitis, 1073-1074  
 cytomegalovirus, in HIV-1 infection, 932  
 evaluation in, 824, 843  
 herpes simplex virus, 850-851  
 in immunocompromised host, 843, 844t  
 rabies, 851  
*Toxoplasma gondii*, 801t, 824, 830-831  
   in HIV-1 infection, 924, 930-931, 931t  
   prophylaxis for, 927, 928, 928t
- Encephalomyelitis, acute disseminated, 1073
- Encephalopathy(ies)  
 hepatic, 415t, 415-416, 416r  
   fulminant hepatic failure and, 409-410, 410t  
 hypertensive, 1042  
 metabolic, 967, 968t  
 progressive multifocal  
   leukoencephalopathy, 930, 931, 931t  
 spongiform, 797, 1068  
 static myoclonic, 1027  
 Wernicke's, 981
- Endarteritis, bacterial, 877
- Endocarditis  
 infective, 871-877. *See also* Infective endocarditis.  
 nonbacterial thrombotic (marantic), 496, 874  
 prosthetic valve, 875-876
- Endocrine disorders  
 adrenal, 603-614  
 diabetes mellitus, 621-638  
 erectile dysfunction and, 674-675  
 fever in, 821  
 hormonal influences on women's health, 651-657  
 hypercalcemia and, 696t, 697, 698  
 hypoglycemia, 639-645  
 hypothalamic-pituitary axis and, 583-592  
 myopathies and, 1093  
 rheumatic syndromes and, 792t, 792-793  
 thyroid, 593-602  
 uremia and, 305
- Endocrine system  
 age-related changes in, 1102r  
 female reproductive function and, 651-657  
 male reproductive function and, 615-620
- Endocrine rests, 1123-1124
- Endocrine therapy. *See* Hormonal therapy.
- Endolymphatic hydrops, 1012
- Endometrial cancer, 519, 534, 655, 660-661
- Endometriosis, 652
- Endomyocardial biopsy, 59
- $\beta$ -Endorphins, 838
- Endoscopic retrograde  
 cholangiopancreatography, 334, 336f  
 in acute pancreatitis, 383  
 in chronic pancreatitis, 385  
 in pancreatic cancer, 386  
 in primary sclerosing cholangitis, 427
- Endoscopy, gastrointestinal, 320, 333-335, 334f. *See also* specific procedures.  
 in Barrett's esophagus, 343, 373  
 in esophageal cancer, 373-374  
 in gastrointestinal bleeding, 320  
 in peptic ulcer disease, 353
- Endothelial cells  
 glomerular, 230, 259  
 in coronary heart disease, 30, 87  
 in diabetes mellitus, 626  
 vascular, 481-482, 482t, 482f-483f
- Endothelial-associated fibrinolysis, 487-488
- Endothelin, 30, 243-244
- Endoroxin, 799, 838
- Endotracheal intubation, complications of, 225-226
- Endovascular infection, 833
- Entacapone, for Parkinson's disease, 1023, 1023t
- Entamoeba histolytica* infection, 801t, 946t, 946-947  
 diarrhea, 891t, 892  
 hepatic abscess, 885, 886
- Enteral nutrition, 558f, 558-559
- Enterobacter* infection, 799  
 bacteremia, 837
- Enterobacteriaceae, 799
- Enterobiasis, 802, 947, 947t
- Enteroclysis, 337
- Enterohepatic circulation, 423
- Enteropathic arthritis, 741, 742t, 743. *See also* Inflammatory bowel disease.
- Enteroscopy, 333-334
- Enterovirus infection, 823, 823t  
 meningitis, 847
- Enthesitis, in spondyloarthropathies, 741, 742, 742t
- Environmental exposures. *See also* Toxins.  
 air pollution, 219  
 cancer and, 519  
 gene interactions with, 9  
 heart stroke and, 822  
 hypertension and, 168  
 inflammatory bowel disease and, 364  
 lung cancer and, 213  
 melanoma and, 535  
 pneumoconioses and, 202t, 219  
 respiratory disease and, 178, 219-221  
 tubulointerstitial nephropathy and, 275-276
- Eosinophilia, 812  
 drug-induced jaundice with, 398  
 in elephantiasis, 948  
 in returning travelers, 945-946  
 pulmonary, 207
- Eosinophilic fasciitis, 755, 756t
- Eosinophilic granuloma, pulmonary, 203t, 207
- Eosinophils, 432, 433, 462, 1125
- Eosinophiluria, 239, 273
- Epicardium, 23
- Epidural abscess, spinal, 1066-1067
- Epiglottitis, 181
- Epiglottitis, 859
- Epilepsy, 1051-1059. *See also* Seizures.  
 absence status, 1058  
 antiepileptic drugs for, 1057, 1057t  
 discontinuation of, 1059  
 benign partial, of childhood, 1054  
 classification of, 1051, 1052r  
 cortical developmental malformations and, 1031, 1032t  
 definition of, 1051  
 diagnosis of, 1055-1056



- Epilepsy (Continued)**  
 differential diagnosis of, 1056, 1056t  
 electroencephalography in, 1055, 1055f  
 etiology of, 1051, 1052f  
 in Lennox-Gastaut syndrome, 1054  
 incidence of, 1051  
 intractable, 1056, 1057  
 myoclonic  
   and ragged red fibers, 1090  
   juvenile, 1054  
 myoclonus in, 1027  
 partial complex status, 1058  
 partial motor status, 1058  
 posttraumatic, 1048, 1054  
 pregnancy and genetic counseling about, 1058–1059  
 prognosis for, 1059  
 psychosocial effects of, 1059  
 rolandic, 1054  
 status epilepticus, 967, 1058, 1058t  
 surgery for, 1057  
 temporal lobe, 1054
- Epinephrine**  
 for cardiopulmonary resuscitation, 135  
 in counter-regulatory hormone response to hypoglycemia, 639  
 inhibition of insulin secretion by, 639
- Epithelial cells**  
 gastric, 347  
 glomerular, 230–231, 259  
 intestinal, 327  
 renal tubular, 239
- Epitopic mimicry**, 1080
- Epoprostenol**, for pulmonary hypertension, 167, 756
- Epstein-Barr virus infection**, 829–830  
 fever in, 823t, 824, 829t, 829–830, 833  
 hepatitis in, 402  
 lymphomas and, 469, 472, 519
- Eptifibatide**, for acute coronary syndromes, 101, 506
- Erectile dysfunction**, 673–677  
 drug-induced, 675, 676t  
 etiology of, 673t, 674–675  
 in diabetes mellitus, 637, 674–675  
 management of, 675–677, 676f  
 mechanism of erection, 673–674, 674f
- Ergocalciferol**, 687
- Erysipelas**, 881–882
- Erysipeloid cellulitis**, 882
- Erythema chronicum migrans**, 828
- Erythema migrans**, 882, 897
- Erythema multiforme**, 857
- Erythema nodosum**, 368
- Erythrocyte enzyme disorders**, 457
- Erythrocyte membrane disorders**, 456–457
- Erythrocytes**. *See* Red blood cells.
- Erythrocytosis**  
 in cancer, 539t  
 in polycythemia vera, 440–441
- Erythroid cells**, 432, 433
- Erythromelalgia**, 441, 509
- Erythromycin**, 817t  
 for folliculitis, 929t  
 for gastroparesis, 361  
 for nongonococcal urethritis/cervicitis, 914  
 for pneumonia, 868t  
 hepatotoxicity of, 405
- Erythropoietic porphyria**, 575–576
- Erythropoietin**  
 for anemia, 434  
 in hematopoiesis, 432t, 433, 449  
 in normocytic anemia, 454  
 in renal failure, 305  
 polycythemia vera and, 440–441  
 renal production of, 236
- Escape beat**, 109
- Escape rhythm**, 109
- Escherichia coli infection**, 366, 799  
 bacteremia, 837  
 enterohemorrhagic, 891  
 enterotoxigenic, 889–890, 954t  
 hemolytic uremic syndrome and, 288  
 of urinary tract, 899  
 peritonitis, 887  
 pneumonia, 866
- Esmolol**, for hypertensive emergency, 173t
- Esomeprazole**, for peptic ulcer disease, 355t
- Esophageal cancer**, 318t, 373–374, 374t, 528t, 528–529  
 Barrett's esophagus and, 343, 373, 528
- Esophageal disease**, 341–346  
 gastroesophageal reflux, 342–343, 343t, 344f  
 in HIV-1 infection, 929, 930t  
 infections, 346  
 motility disorders, 344–346, 345f, 345t  
 pill esophagitis, 346  
 rings and webs, 346  
 symptoms of, 341–342
- Esophageal function**, 341
- Esophageal procedures**, antibiotic prophylaxis for, 877t
- Esophageal spasm**, diffuse, 345f, 345–346
- Esophageal sphincter**, lower, 347  
 in achalasia, 344–345
- Esophageal variceal bleeding**, 318t, 413f, 413–414
- Esophagitis**  
 bleeding in, 318t  
 candidal, 346, 927  
 in HIV-1 infection, 929  
 infectious, 346  
 pill, 346
- Esophagogastroduodenoscopy**, 333, 335f
- Esophagogram**, 337
- Essential mixed cryoglobulinemia**, 268–269, 477t
- Essential myoclonus**, 1026–1027
- Essential thrombocytosis**, 441–442, 509
- Essential tremor**, 1025
- Estazolam**, 1117
- Estradiol**, for osteoporosis, 659, 659t
- Estrogen(s)**  
 cancer risk and, 519  
 cardioprotective effects of, 658, 658t  
 for abnormal uterine bleeding, 655  
 for hereditary hemorrhagic telangiectasia, 491  
 for postmenopausal hormone replacement therapy, 656t, 656–657, 657t  
 for postpartum depression, 664  
 hypercalcemia induced by, 698  
 in female reproductive cycle, 651, 652f  
 in oral contraceptives, 655  
 osteoporosis and, 658–659, 659t, 720  
 psychiatric disorders in women and, 663
- Estrogen(s) (Continued)**  
 serum level of, 1123  
 to prevent/treat osteoporosis, 659, 659t
- Estrogen receptor modulators**, for osteoporosis, 657, 659, 659t, 720–721, 721t
- Etanercept**, for rheumatoid arthritis, 13, 738
- Ethacrynic acid**, 246t
- Ethambutol**, for tuberculosis, 825, 867, 868t
- Ethanol**. *See also* Alcohol use/abuse.  
 pharmacology and metabolism of, 1111
- Ethosuximide**, for seizures, 1057t
- Ethylene glycol**, nephrotoxicity of, 297–298
- Etidronate**, for Paget's disease, 726
- Etoposide**, 543t
- Euthyroid sick syndrome**, 554, 599
- Evans's syndrome**, 494
- Evidence-based medicine**, 17–19
- Ewart's sign**, 143
- Exercise**  
 aerobic, 650  
 cardiovascular response to, 30–31, 31t, 54–55  
 electrocardiogram during, 53–55, 92–93, 93f  
 for diabetic patients, 628  
 for women, 650  
 glycogenoses with exercise intolerance/myoglobinuria, 1089  
 in angina, 94  
 in heart failure, 66  
 in hyperlipidemia, 567, 568  
 in osteoarthritis, 781  
 in pregnancy, 650  
 osteoporosis and, 720  
 resistive, 650
- Exercise stress testing**, 53–55, 92–93, 93f  
 in pulmonary function evaluation, 191  
 postinfarction, 108
- Exocrine gland dysfunction**, in Sjögren's syndrome, 763, 764t
- Expiration**, 182, 225
- Extensor pollicis brevis tendinitis**, 785t
- Extracellular matrix**, 577
- Extracorporeal shock wave lithotripsy**, 279
- Extramedullary hematopoiesis**, 431, 442
- Extrapylaridal system**, 1019–1020, 1020t  
 disorders of, 1020–1022
- Extrinsic allergic alveolitis**, 202t, 205, 205t
- Eye(s)**. *See also* Vision.  
 dry, 763  
 in Graves' disease, 595–596  
 in inflammatory bowel disease, 368  
 in spondyloarthropathies, 741, 742, 744
- Eye movements**, 1008–1009  
 in comatose patient, 968, 970–971  
 in locked-in syndrome, 971  
 in persistent vegetative state, 971  
 in progressive supranuclear palsy, 1024  
 in psychogenic unresponsiveness, 971
- Eyeworm**, 948

- Factor V deficiency, 501–502
- Factor V Leiden, 505, 507
- Factor VII deficiency, 502
- Factor VIII inhibitors, 502
- Factor VIII deficiency, 501, 501r
- Factor IX deficiency, 501, 501r
- Factor X deficiency, 502
- Factor XI deficiency, 502
- Falls, 720, 1106
- Famciclovir, 817t, 929t
- Familial adenomatous polyposis, 376, 523r, 529
- Familial aortic aneurysm, 579, 579t
- Familial combined hyperlipoproteinemia, 569–570
- Familial fatal insomnia, 797, 1068
- Familial hypocalciuric hypercalcemia, 698
- Familial monogenic hypercholesterolemia, 568–569
- Familial tremor, 1025
- Famotidine
  - for gastroesophageal reflux disease, 343t
  - for peptic ulcer disease, 355t
  - for stress ulcer prevention, 350
- Fanconi anemia, 492
- Fanconi syndrome, 256, 571
- Fascicular block
  - electrocardiogram in, 50t, 50–51
  - postinfarction, 106
- Fasciola hepatica* infection, 428
- Fasting hypoglycemia, 640–643, 642r
- Fasting plasma glucose, 621, 622t
  - 72-hour fast, 642, 642t, 644t
  - tight control for normalization of, 629
- Fat
  - body, 549–551. *See also* Obesity and overweight.
  - dietary, 563
  - digestion and absorption of, 321, 423
  - dietary restriction of
    - in chronic pancreatitis, 385
    - in hyperlipidemia, 566t, 566–568
  - fecal, analysis of
    - in chronic pancreatitis, 385
    - in malabsorption, 323, 325
  - in nutritional formulas, 559, 560t
- Fatty acid metabolism disorders, 1089, 1089t
- Fatty liver
  - alcoholic, 403–404
  - nonalcoholic, 407
  - of pregnancy, 409
- Febrile seizures, 822, 1054
- Febrile syndromes, acute, 822–832. *See also* Fever.
  - with fever only, 822–826, 823t
  - with lymphadenopathy, 828–832, 830t
  - with rash, 826t, 826–828, 829t
- Fecal analysis
  - for fat
    - in chronic pancreatitis, 385
    - in malabsorption, 323, 325
  - in diarrhea, 892, 893f
- Fecal blood, 317, 318, 319f
- Felty's syndrome, 464, 737
- Femoral artery aneurysm, 160t
- Fenofibrate, for hyperlipidemia, 567, 567t
- Fenoldopam, to prevent radiocontrast nephropathy, 303
- Fenoprofen, renal toxicity of, 297
- Fentanyl abuse, 1116t, 1117, 1121
- Ferritin, 451, 572t, 572–573, 1126
- Ferruginous bodies, in asbestosis, 219
- Fetal alcohol syndrome, 1112–1113
- Fetal circulation, 71
- Fetal hemoglobin, 449
- $\alpha$ -Fetoprotein, 1125
  - in testicular cancer, 680
- Fever, 821–835
  - animal exposure and, 823t, 825
  - antipyretics for, 822
  - as host defense, 821
  - factitious, 835
  - hectic, 822
  - in bacterial infections, 823t, 824, 826–827
  - in cancer, 821, 834
  - in collagen vascular diseases, 834
  - in encephalitis, 850
  - in granulomatous infections, 823r, 825–826, 831, 834
  - in HIV-1 infection, 824, 828–829, 835, 858, 922, 934
  - in human ehrlichiosis, 827–828
  - in hypergammaglobulinemia IgD syndrome, 834
  - in infective endocarditis, 872
  - in Lyme disease, 828
  - in meningitis, 843, 844, 845, 847
  - in nosocomial infections, 834, 903, 904t
  - in pneumonia, 862, 863
  - in rickettsial diseases, 827
  - in sinusitis, 856
  - in systemic lupus erythematosus, 834
  - in urinary tract infection, 833, 899, 900
  - in vasculitides, 834
  - in viral infections, 823t, 823–824, 828–830, 829t
  - neutropenic, 834–835
  - nosocomial, 834
  - oculoglandular, 831
  - of unknown origin, 822, 832t, 832–835
  - pathogenesis of, 821, 822f
  - patterns of, 822
  - rat-bite, 798
  - relapsing, 798
  - sepsis and, 824, 839
  - thermoregulation and, 821
  - ulceroglandular, 831
  - vs. hyperthermia, 821, 995–996
  - with lymphadenopathy, 828–832, 829t
  - with rash, 826t, 826–828, 829t
- Fibrates, for hyperlipidemia, 567, 567t, 568
- Fibrin degradation products, 1126
- Fibrinogen, 486, 500, 1126
  - disorders of, 500
- Fibrinolysis, endothelial-associated, 487–488
- Fibroadenoma of breast, 660
- Fibrocystic breast disease, 660
- Fibroelastoma, cardiac, 147
- Fibroids, uterine, 652
- Fibroma, cardiac, 147
- Fibromyalgia syndrome, 785–787, 786t
- Fick oxygen method, 58–59
- Filariasis, lymphatic, 947t, 948
- Finasteride, for benign prostatic hyperplasia, 670, 671t
- Fish oils, for hyperlipidemia, 567, 567r
- Fistula(s)
  - arteriovenous, 161
  - coronary artery, 76
  - in Crohn's disease, 365
  - pancreatic, 382
  - perilymphatic, 1012–1013
- Fitz-Hugh–Curtis syndrome, 885, 912
- Flecainide
  - for arrhythmias, 114–115, 114t–116t
  - pulmonary toxicity of, 206t
- Flexible sigmoidoscopy, 334
- Flexor tendinitis of fingers, 785t
- Fluconazole, 801, 317r
  - for *Candida* esophagitis, 346, 930t
  - for cryptococcal meningitis, 848
  - for hepatic abscess, 886
- Flucytosine, 817r, 819
  - for cryptococcal meningitis, 848
- Fludarabine
  - for chronic lymphocytic leukemia, 475
  - for follicular lymphomas, 470
  - for Waldenström's macroglobulinemia, 479
- Fludrocortisone
  - for adrenal insufficiency, 607
  - for congenital adrenal hyperplasia, 608
  - for hyporeninemic hypoaldosteronism, 607
- Fluid balance, 243–244, 244f, 244r. *See also* Volume; Water.
- Fluid management
  - in diabetic ketoacidosis, 635t
  - in diarrhea, 892–894, 894t
  - in gastrointestinal bleeding, 317
  - in heart failure, 66
  - in heat stroke, 822
  - in hypercalcemia of malignancy, 538–539
  - in hypernatremia, 250
  - in nephrolithiasis, 279
  - in rhabdomyolysis, 298
  - in volume depletion, 245
- Fluid transport, intestinal, 327–328, 328f
- Flumazenil, 1117
- Flunitrazepam abuse, 1115t, 1117
- Fluorescent treponemal antibody absorption test, 910t, 910–911
- Fluoroquinolones, 816r
  - for pneumonia, 868t
- 5-Fluorouracil, 543t
  - for colorectal cancer, 378, 530
  - megaloblastic anemia induced by, 453
- Fluoxetine, for premenstrual syndrome, 653
- Flurazepam, 1117
- Fluramide, for prostate cancer, 543
- Focal cortical dysplasia, 1032t
- Focal segmental glomerulosclerosis, 264–265, 265f, 265t
- Folate, 1124
  - deficiency of, 452–454, 453t
- Follicle-stimulating hormone, 583, 585–586, 1123
  - in female, 651, 652f
  - in male, 615, 616f
  - pituitary tumors secreting, 590
- Follicular lymphoma, 470–471
- Follicular thyroid carcinoma, 601
- Folliculitis, 879
  - in HIV-1 infection, 929t
- Food poisoning, 823r, 824, 889, 890, 954t

Foot, diabetic, 637, 881, 882, 898  
 Forced expiratory volume in 1 second, 190, 190f  
 Forced vital capacity, 190, 190f  
 Foscamet, 817t  
   for cytomegalovirus infection, 346, 830  
 Fosinopril, for hypertension, 171t  
 Fournier's gangrene, 883  
 Fracture(s)  
   hip, 715, 1106  
   "insufficiency," 732  
   osteoporotic, 659, 715-722  
   related to falls, 720  
   skull, 1047  
   vertebral, 1048-1049  
*Francisella tularensis* infection, 831, 953, 954t  
 Frank-Starling mechanism, 28, 31, 63, 64f, 66  
 Free fatty acids, 563, 1124  
   beta cell dysfunction and, 625  
   glucose homeostasis and, 639  
 Free radicals, 1101  
 Fremitus, 180  
 Friedreich's ataxia, 8, 1028t  
 Frontal lobe syndromes, 980t  
 Frontal lobe tumors, 1061. *See also* Brain tumors.  
 Frontotemporal dementia, 986  
 Fugue, dissociative, 993  
 Fulminant hepatic failure, 403, 409-410, 410t  
 Functional incontinence, 1106-1107, 1107t  
 Functional residual capacity, 182, 190, 190f, 194t  
 Functional status of elderly persons, 1102-1103, 1103f  
 Funduscopy, 168, 1009  
 Fungal infections  
   aneurysms, 1044, 1067  
   antifungal agents for, 817t, 819  
   arthritis, 897  
   central nervous system, 852  
     meningitis, 848, 848t, 849  
   cutaneous, 881  
   disseminated, in immunocompromised host, 940, 940f  
   in HIV-1, 918t, 933  
   in immunocompromised host, 938t  
   oral ulcers in, 857  
   rhinocerebral mucormycosis, 856  
 Fungi, 800-802  
   isolation of, 814  
 Furosemide, 246t  
   for heart failure, 66  
   for hypertension, 171t  
 Furuncles, 879  
 Fusiform aneurysms, 1044  
*Fusobacterium* infection, 799  
   septic jugular vein thrombophlebitis, 859

## G

Gabapentin  
   for migraine prophylaxis, 999t  
   for seizures, 1057t

Gait analysis, 965t  
 Gait instability, in elderly persons, 1106  
 Galactorrhea, 588, 654  
 Gallavardin phenomenon, 43  
 Gallbladder disease  
   cancer, 428  
   jaundice in, 395-398  
   pain of, 35t  
   typhoid fever and, 824  
 Gallstones, 423-426, 425t, 425f-426f  
   acute pancreatitis and, 379, 380t, 382, 383  
 Gamma heavy chain disease, 477t, 479  
 Ganciclovir, 817t  
   for cytomegalovirus infection, 346, 830, 929t  
 Gardner's syndrome, 529  
 Gas exchange, 30, 181, 185f, 185-187. *See also* Arterial blood gases.  
   abnormalities of, 185-187  
   evaluation of, 191-192, 192t  
   in obstructive lung disease, 193-194  
   in pulmonary hypertension, 165  
   measuring lung capacity for, 190  
   ventilation and, 181-184  
 Gas in soft tissues, 883, 883f  
 Gastric acid, 348, 348f  
   in peptic ulcer disease, 351-352  
   suppressing secretion of, 355, 355t  
 Gastric cancer, 374-375, 375f, 469, 471, 528t, 529  
 Gastric emptying  
   delayed, 360f, 360-361  
   rapid, 361  
 Gastric outlet obstruction, 353, 355  
 Gastric volvulus, 361-362  
 Gastrin, 348, 1123  
   in Zollinger-Ellison syndrome, 358  
 Gastrinoma, 358-360  
 Gastritis, 318t, 349-351  
 Gastroduodenal anatomy, 347, 348f  
 Gastroduodenal motor physiology, 349  
 Gastroduodenal mucosal secretion and protective factors, 348f, 348-349  
 Gastroesophageal reflux disease, 342-343, 343t, 344f  
   Barrett's esophagus and, 343, 373, 528  
   pain of, 35t, 341-342  
   scleroderma and, 754, 756, 757t  
 Gastroesophageal varices  
   bleeding from, 318t, 413f, 413-414  
   portal hypertension and, 413  
 Gastrointestinal bleeding, 317-320  
   acute, 317-320  
   chronic, 320  
   evaluation of, 317-319, 319f  
   in colorectal cancer, 376  
   in esophageal cancer, 373  
   in fulminant hepatic failure, 409, 410t  
   in peptic ulcer disease, 354  
   iron deficiency and, 451  
   sepsis and, 841  
   source of, 317, 318t, 319-320  
   variceal, 318t, 413f, 413-414  
 Gastrointestinal disease, 313-332  
   abdominal pain in, 313-316  
   diarrhea in, 327-332  
   endoscopy in, 333-335, 334f

Gastrointestinal disease (*Continued*)  
   esophageal, 341-346  
   hemorrhage in, 317-320  
   imaging in, 336-339  
   malabsorption in, 320-327  
   neoplastic, 373-378, 527-531, 528t  
   rheumatic syndromes in, 791-792  
   uremia and, 304  
 Gastrointestinal system, age-related changes in, 1102t  
 Gastrointestinal tract procedures, antibiotic prophylaxis for, 876t, 877t  
 Gastroparesis, 360f, 360-361  
   diabetic, 360-361, 626, 637  
 Gastrostomy tube feeding, 559, 560  
 Gaucher's disease, 477t, 714  
*Gegenhalten*, 1022  
 Gemcitabine, 543t  
 Gemfibrozil  
   for hyperlipidemia, 567, 567t  
   myopathy induced by, 1093  
 Gene(s), 3-11  
   candidate, 11  
   crossing over and recombination of, 3-4, 5f  
   disease-modifying, 9  
   enhancer sites of, 5f, 6  
   housekeeping, 6  
   mutations of, 7t, 7-8, 10-11  
   oncogenes, 12, 517  
   promoter region of, 5f, 6  
   regulation of expression of, 6-7  
   tumor suppressor, 517  
 "Gene chip" technologies, 12  
 Gene "knock-out" animals, 11  
 Gene mapping, 9-10  
 Gene therapy, 12  
 General paresis, 849, 910  
 Genetic code, 5, 5t  
 Genetic counseling, for epilepsy, 1058-1059  
 Genetic disorders, 8-9  
   diagnosis of, 10-11  
   inheritance of, 8-9  
   penetrance in, 9  
   variability of, 4, 7-9  
 Genetic polymorphisms, 7-10  
 Genetic testing  
   for cancer syndromes, 523, 523t  
   for neurologic disorders, 966, 966t  
 Genital herpes, 831, 907-909, 908t  
   in HIV-1 infection, 923, 929  
 Genital sores, 907-911, 908t  
   in HIV-1 infection, 924, 929t, 929-930  
 Genitourinary cancers, 532t, 532-534  
 Genitourinary tract procedures, antibiotic prophylaxis for, 876t, 877t  
 Genome, 3, 6  
   mapping of, 9-10  
   polymorphic variations in, 7-8  
 Gentamicin  
   for infective endocarditis prophylaxis, 877t  
   for pelvic inflammatory disease, 662t  
   for pneumonia, 868t  
 Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome, 1068  
 Gestational diabetes, 622, 622t, 629  
 Gestational hypertension, 154

- Giant cell arteritis, 161, 733, 768–769, 834, 1002
- Giardia lamblia* infection, 326, 801t, 892, 945, 946, 946t
- Gigantism, 589
- Gilbert's syndrome, 396
- Glanders, 954t
- Glanzmann's thrombasthenia, 498, 498t
- Glasgow Coma Scale, 1047–1048, 1048t
- Glatiramer acetate, for multiple sclerosis, 1072, 1072t
- Glaucoma, 1010
- neovascular, in diabetes, 636
- Gleevec, for chronic myelogenous leukemia, 13, 443–444, 545
- Glimepiride, for diabetes mellitus, 631t
- Glioblastoma multiforme, 1063
- Glioma(s), 1061
- Glipizide, for diabetes mellitus, 631t, 633
- Global aphasia, 979, 980t
- Glomerular basement membrane, 230–231, 259, 260f
- in anti-glomerular basement membrane antibody-mediated rapidly progressive glomerulonephritis, 262–263, 263f, 263t
- in thin basement membrane disease, 271
- Glomerular disease, 259–271
- acute nephritic syndrome, 260–262, 261t, 262f
- asymptomatic urinary abnormalities, 270f, 270t, 270–271, 271t
- classification of, 260, 261t
- clinical manifestations of, 259–260
- mechanisms of injury in, 259, 260f
- nephrotic syndrome, 263–270
- pathologic features of, 260, 261t
- rapidly progressive glomerulonephritis, 240t, 240–241, 241t, 262–263, 263f, 263t
- Glomerular filtration rate, 232–233
- as indication for dialysis, 306
- assessment of, 237
- autoregulation of, 232–233
- in chronic renal failure, 301, 302, 302f, 306
- in diabetic nephropathy, 266, 635–636
- in hyperkalemia, 251
- volume homeostasis and, 244
- waste excretion and, 236
- Glomerulonephritis
- abscess and, 262
- crescentic, 259
- in systemic lupus erythematosus, 269, 269f, 269t
- infective endocarditis and, 262
- membranoproliferative, 268, 268t
- nonstreptococcal postinfectious, 262
- poststreptococcal, 260–262
- rapidly progressive, 240t, 240–241, 241t, 261t, 262–263, 263f, 263t
- Glomerulopathy
- collapsing, 265
- membranous, 265t, 265–266, 266f
- Glomerulosclerosis
- focal segmental, 264–265, 265f, 265t
- Kimmelstiel-Wilson nodular, 266
- Glomerulorubular balance, 233
- Glomerulus, 229–231, 230f–231f, 259, 260f
- Glossopharyngeal neuralgia, 1003
- Glucagon
- for hypoglycemia, 644
- in glucose homeostasis, 639
- Glucocorticoids. *See also* Corticosteroids.
- actions of, 603, 605t
- excess of, 608t, 608–612
- in congenital adrenal hyperplasia, 607–608
- insufficiency of, 603–607, 605t
- synthesis of, 603, 604f
- treatment with, 607, 608, 612
- Gluconeogenesis, 639
- Glucosamine, for osteoarthritis, 781
- Glucose
- blood level of, 639–640, 1123
- high, 621–638. *See also* Diabetes mellitus.
- low, 639–645. *See also* Hypoglycemia.
- monitoring of, 627, 627t, 643
- disorders of metabolism of, 1089, 1089t
- excessive hepatic production of, 625–626
- for hypoglycemia, 644
- hypoglycorrhachia, in bacterial meningitis, 843, 845
- Insulin counter-regulatory responses and, 624, 639, 640
- physiology of homeostasis of, 639
- postprandial, 625, 627t, 639, 640
- preprandial, 627t, 639
- renal regulation of, 236
- tight glycemic control, 628–629
- Glucose tolerance tests, 621, 622t
- Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, 457
- Glucose/glycogen metabolism disorders, 1089
- $\alpha$ -Glucosidase inhibitors, for diabetes mellitus, 631t, 632
- Glucotoxicity, 625
- $\gamma$ -Glutamyltransferase, 1124
- Gluten-sensitive enteropathy, 326
- Glyburide
- for diabetes mellitus, 631t, 633
- hypoglycemia induced by, 641
- Glycemic control, tight, 628–629
- Glycemic index, 627
- Glycemic thresholds, 640
- Glycogen metabolism disorders, 1089, 1089t
- Glycogenolysis, 639
- Glycogenoses, 1089
- Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, 101, 506, 506t
- for acute coronary syndromes, 91t, 101–102, 104, 108
- Glycosylated hemoglobin, 621, 627, 627t, 628
- Goiter, 600
- in chronic thyroiditis, 598
- toxic multinodular, 597
- Gold salts, for rheumatoid arthritis, 738
- Gonadal dysgenesis, 653
- Gonadotropin-releasing hormone, 584t, 585–586, 615
- female puberty and, 651
- male hypogonadism and, 616, 618
- treatment with, 618
- Gonadotropins, 583, 585–586
- deficiency of, 586–588
- in female, 651, 652f
- in male, 615
- pituitary tumors secreting, 590
- Gonococcal infection. *See* *Neisseria* infection, *N. gonorrhoeae*.
- Goodpasture's syndrome, 207, 262–263
- Gordon's syndrome, 257
- Gorlin formula, 59
- Goserelin, for prostate cancer, 543
- Gottron's sign, 760, 1092
- Gout, 731, 732, 732t, 773–777
- chronic polyarticular, 775
- clinical features of, 774–775
- diagnosis of, 775
- epidemiology of, 773
- Pager's disease of bone and, 726
- pathogenesis of acute arthritis in, 774, 774f
- radiographic studies in, 734
- treatment of, 775–777, 776t
- uric acid metabolism and, 773–774
- Graft-versus-host disease, 351, 434–435, 443, 479
- Graft-versus-leukemia effect, 435, 443
- Graham Steell murmur, 43t, 83
- Gram stain, 799–800
- of sputum, 814
- Gram-negative bacteria, 799
- Gram-positive bacteria, 799–800
- Grand mal seizures, 1053
- Granules, neutrophil, 461
- Granulocyte colony-stimulating factor, 432t
- 433
- clinical use of, 434, 463–464
- in septicemia, 840t
- Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor, 432t, 433, 462
- clinical use of, 434
- in septicemia, 840t
- Granulocytes, 432, 433, 461–462
- Granulocytosis, 462
- Granuloma(s), 812
- hepatic, 203, 421, 421t, 834
- in berylliosis, 219
- in Crohn's disease, 365
- in sarcoidosis, 203
- pulmonary eosinophilic, 203t, 207
- Granuloma inguinale, 908t
- Granulomatous angiitis, 849
- Granulomatous disease
- fever in, 823t, 825–826, 834
- hypercalcemia in, 696t, 698
- lymphadenopathy in, 831
- Granulomatous thyroiditis, 597
- Graves' disease, 595–597
- Gray platelet syndrome, 498t, 499
- Grey Turner's sign, 381
- Growth factors
- clinical use of, 433–434
- in hemaropoiesis, 431–433, 432t
- Growth hormone, 583–584, 1123
- deficiency of, 583, 587
- evaluating reserve of, 583
- hypersecretion of, 583–584, 589, 589t
- Growth hormone-releasing hormone, 583, 584t

Guanarito hemorrhagic fever, 957  
 Guanethidine, for hypertension, 171t  
 Guillain-Barré syndrome, 829, 1078, 1080  
 Gumma, 909–910  
 Gut-associated lymphoid tissues, 467  
 Gynecoid obesity, 551  
 Gynecomastia, 618–620, 619f, 619t  
 bulbospinal muscular atrophy and, 1077  
 testicular cancer and, 680

## H

*Haemophilus* infection, 799  
   *H. ducreyi*, 881, 908t  
   *H. influenzae*  
     detection of, 811, 812t  
     epiglottitis, 859  
     immunization against, 808, 847, 859  
     meningitis, 844–847  
     otitis media, 855  
     pneumonia, 865–866, 932, 932t  
     sinusitis, 855  
 Hairy cell leukemia, 476  
 Hallucinations, 989  
   visual, 1010  
 Hallucinogens, 1115t, 1120–1121  
 Halothane, hepatotoxicity of, 405  
 Hamman-Rich disease, 207  
 Hamman's crunch, 180  
 Hampton's hump, 163  
 Hantavirus pulmonary syndrome, 864–865, 954t  
 Haploid number, 3  
 Haptoglobin, 1126  
 Hashimoto's thyroiditis, 598, 600  
 Hashish, 1114t, 1119–1120  
 Hayflick phenomenon, 1101  
 Head and neck cancer, 527  
 Head and neck infections, 855–860  
 Head injury, 1047–1048, 1048t  
   amnesia and, 987  
   headache after, 1002  
   seizures after, 1048, 1054  
   vs. meningitis, 845–846  
 Head tilt–chin lift maneuver, 135  
 Headache, 997–1003  
   brain tumor and, 1002, 1061  
   cluster, 999–1001  
   differential diagnosis of, 998t  
   evaluation of, 997  
   in brain abscess, 1065, 1066t  
   in cranial neuralgias, 1003  
   in encephalitis, 850  
   in idiopathic intracranial hypertension, 1002  
   in meningitis, 843, 844, 845, 847  
   in reflex sympathetic dystrophy, 1003  
   in sinusitis, 855–856, 1001–1002  
   in structural brain disease, 998t, 1001t, 1001–1002  
   in subarachnoid hemorrhage, 997, 1001, 1044  
   in systemic disease, 1002t, 1002–1003  
   migraine, 997–999, 998t, 999t, 1000f  
   pain-sensitive intracranial structures and, 997

Headache (*Continued*)  
   posttraumatic, 1002  
   tension-type, 998t, 1001  
 Hearing loss, 1010–1013, 1011f, 1103  
 Hearing tests, 1011, 1103  
 Heart. *See also under Cardiac.*  
   anatomy of, 23, 24f  
   auscultation of, 39–45. *See also* Heart sounds; Murmurs.  
   blood flow through, 23–25, 24f–25f  
   conduction system of, 23, 25f, 25–26, 109–110, 110f  
   contraction of, 23, 26f, 26–27  
   exercise response of, 30–31, 31t, 54–55  
   innervation of, 26  
   on chest radiography, 47, 48f  
   palpation of, 39  
   performance of, 28–29, 29f  
   rupture of, 107, 148  
   transplantation of, 68, 150  
   tumors of, 147, 148t  
 Heart block, 111, 129–131, 130f  
   perioperative risks in patients with, 152  
   postinfarction, 106  
 Heart disease. *See also Cardiovascular disease; Coronary heart disease.*  
   acquired valvular, 77–85  
   congenital, 71–76. *See also* Congenital heart disease.  
   coronary, 87–108. *See also* Coronary heart disease.  
   endocarditis prophylaxis for, 85, 85t  
   in idiopathic inflammatory myopathies, 760  
   in Marfan syndrome, 578–579, 579t  
   in pregnancy, 152–154  
   noncardiac surgery in patient with, 150–152, 151t  
   rheumatic, 78, 80, 82, 83, 84  
   syncope and, 132t  
 Heart failure, 63–69  
   adaptive mechanisms in, 63–65  
   antihypertensives in, 172t  
   causes of, 63, 64t  
     aortic stenosis, 77  
     tricuspid regurgitation, 83  
     tricuspid stenosis, 83  
   diastolic, 63, 68–69, 69t  
   edema in, 36, 65  
   evaluation of, 65  
   forms of, 63  
   high-output vs. low-output, 63  
   in Pager's disease of bone, 726  
   infective endocarditis and, 871, 872, 875  
   perioperative risks in patients with, 152  
   postinfarction, 106  
   symptoms of, 65  
   systolic, 63  
   treatment of, 65–69  
 Heart rate, 28, 29, 29t  
   during exercise, 31  
   estimating from electrocardiogram, 47  
   in heart failure, 65  
   neural regulation of, 26  
 Heart sounds, 39–45. *See also* Murmurs.  
   abnormal, 40f–41f, 40–42, 41t  
   ejection sounds, 40f, 42  
   in acute coronary syndromes, 98

Heart sounds (*Continued*)  
   in angina, 90–91  
   in aortic regurgitation, 79t  
   in aortic stenosis, 43, 44f, 72, 72t, 77, 78f, 79t  
   in arrhythmias, 112  
   in atrial septal defect, 74t, 74–75  
   in Ebstein's anomaly, 72t  
   in heart failure, 65  
   in hypertrophic cardiomyopathy, 139–140  
   in mitral regurgitation, 79t, 82  
   in mitral stenosis, 79t, 81  
   in mitral valve prolapse, 79t, 83  
   in pulmonary hypertension, 166  
   in pulmonic valve stenosis, 43, 72t, 73  
   in restrictive cardiomyopathy, 140  
   in tetralogy of Fallot, 72t  
   in tricuspid regurgitation, 79t, 83  
   in tricuspid stenosis, 79t  
   in ventricular septal defect, 74t, 75  
   normal, 40  
   opening snaps, 42  
   pericardial rubs, 44  
   prosthetic, 44–45  
   venous hums, 44  
 Heart valves, 23, 27–28. *See also* Valvular heart disease.  
   acquired diseases of, 77–85  
   congenital diseases of, 71–73, 72t  
   prosthetic, 84–85, 85f  
     anticoagulation for patients with, 1040  
     endocarditis of, 871, 873t, 875–876  
     heart sounds with, 44–45  
     in pregnancy, 153–154  
 Heartburn, 341, 342  
 Heat stroke/heat exhaustion, 821, 822, 995–996, 996t  
 Heavy chain disease, 477t, 479  
 Heberden's nodes, 780  
 Hectic fever, 822  
 Heerfordt's syndrome, 203  
 Heinz bodies, 457  
*Helicobacter pylori* infection, 315  
   diagnosis of, 353–354, 354t, 357  
   gastric cancer and, 374, 375f, 469, 471, 519, 529  
   gastritis and, 349–350  
   hypergastrinemia due to, 359  
   peptic ulcer disease and, 352–354, 353f, 356t, 356–357  
   treatment of, 356, 356t  
 HELLP syndrome, 299, 497  
 Helminthic infections, 802, 947t, 947–948  
 Hemangioblastoma, 1033  
 Hemangioma, hepatic, 419  
 Hemarthrosis, 789–790  
 Hematemesis, 317, 318, 319f  
 Hematin, for porphyria, 575  
 Hematochezia, 317, 318, 319f  
 Hematocrit  
   in megaloblastic anemia, 453  
   in polycythemia vera, 441  
   normal values for, 432t, 1125  
 Hematologic disease  
   bleeding disorders, 489–503  
   clonal disorders of hematopoietic stem cells, 438–447  
   hematopoietic, 435t, 435–436, 436t



- Hematologic disease (*Continued*)  
 lymphocyte disorders, 465–480  
 neutrophil disorders, 461–464  
 red blood cell disorders, 449–460  
 thrombosis, 505–513
- Hematoma  
 intracerebral, 1043–1045. *See also*  
 Intracerebral hemorrhage.  
 subdural, 1048t
- Hematopoiesis, 431–436  
 disorders of, 435t, 435–436, 436t  
 extramedullary, 431, 442  
 stem cell theory of, 431–432. *See also*  
 Stem cells, hematopoietic.
- Hematuria  
 benign recurrent, 271  
 causes by age and sex, 271t  
 in acute interstitial nephritis, 273  
 in bladder cancer, 532  
 in focal segmental glomerulosclerosis, 264  
 in membranous glomerulopathy, 265  
 in nephrolithiasis, 279  
 in renal cell carcinoma, 282  
 in sickle cell disease, 458  
 isolated, 270, 270t  
 microscopic, 239
- Heme, 451, 573–574, 574f  
 in porphyrias, 573–574
- Hemianopia, 1007, 1008f
- Hemiballismus, 1020
- Hemiparesis, 1038, 1038t
- Hemispatial neglect, 980
- Hemobilia, 428
- Hemochromatosis, 572t, 572–573  
 rheumatic syndromes in, 791
- Hemodialysis, 306, 306f  
 amyloidosis and, 267
- Hemodynamic parameters, 27–28, 28t  
 in pregnancy, 152–153  
 measurement of, 57f, 57–59, 58f, 59t
- Hemoglobin, 449, 572  
 glycosylated, 621, 627, 627t, 628  
 normal values for, 432t, 1125  
 oxygen transport by, 185, 185f, 192, 449
- Hemoglobin A<sub>1c</sub>, 1123
- Hemoglobin Barts, 460
- Hemoglobin C, 459
- Hemoglobin electrophoresis, 1126
- Hemoglobin F, 449, 1126
- Hemoglobin H, 459–460, 460t
- Hemoglobin S, 457–459, 1126
- Hemoglobinopathies, 457–460
- Hemoglobinuria, paroxysmal nocturnal, 456–457
- Hemolytic anemia, 454–457  
 bone marrow infiltration in, 714  
 drug-induced, 455, 456t  
 immune, 454–455  
 in erythrocyte enzyme disorders, 457  
 in erythrocyte membrane disorders, 456–457  
 in Wilson's disease, 571  
 microangiopathic, 455–456
- Hemolytic uremic syndrome, 288, 288t, 299, 497
- Hemophilia, 489, 500t, 500–501, 501t  
 hemarthrosis in, 789–790
- Hemoptysis, 177, 178, 867
- Hemorrhage. *See also* Bleeding.  
 cerebellar, 1017  
 diffuse alveolar, 206–207  
 gastroesophageal variceal, 413f, 413–414  
 gastrointestinal, 317–320. *See also*  
 Gastrointestinal bleeding.  
 intracerebral, 54f, 1043t, 1043–1044  
 perfollicular, 489  
 pulmonary, in systemic lupus  
 erythematosus, 745  
 shock due to, 223  
 subarachnoid, 997, 1001, 1035, 1043t,  
 1043–1045  
 viral hemorrhagic fevers, 828, 953, 954t
- Hemorrhagic stroke, 1035, 1043–1045. *See also* Stroke.
- Hemorrhagic telangiectasia, hereditary, 490, 491
- Hemorrhoids, 318t
- Hemostasis, 481–488  
 coagulation cascade and, 483f, 485–487,  
 487f  
 disorders of, 489–513  
 bleeding, 489–503  
 thrombosis, 505–513  
 endothelial-associated fibrinolysis and,  
 487–488  
 laboratory tests of, 485–486, 489, 490t,  
 1126  
 platelet physiology and, 482–485, 483t  
 vascular wall physiology and, 481–482,  
 482t, 482f–483f
- Henderson-Hasselbalch equation, 191, 254
- Henoch-Schönlein purpura, 269–270, 491, 770
- Heparin  
 for acute coronary syndromes, 91t, 101,  
 104, 108  
 for antiphospholipid antibody syndrome,  
 752  
 for pulmonary embolism, 164  
 prophylactic, 165  
 for renal vein thrombosis, 289  
 for venous thrombosis, 162–163, 510t,  
 510–511  
 in pregnancy and postpartum period,  
 512–513  
 low-molecular-weight, 511, 513  
 partial thromboplastin time with, 486  
 perioperative, 513  
 thrombocytopenia induced by, 495  
 use with thrombolytic therapy, 104
- Hepatic abscess, 833, 885–886, 886t
- Hepatic disease. *See* Liver disease.
- Hepatic encephalopathy, 415t, 415–416,  
 416t  
 fulminant hepatic failure and, 409–410,  
 410t
- Hepatic failure  
 fulminant, 403, 409–410, 410t  
 hypercalcemia and, 699  
 hypoglycemia and, 409, 410t, 641
- Hepatic osteodystrophy, 687
- Hepatic porphyrias, 574, 575t
- Hepatic vein thrombosis, 422
- Hepatitis  
 acute, 399–406, 400t  
 alcoholic, 403–404
- Hepatitis (*Continued*)  
 anicteric, 401  
 autoimmune, 406–407, 409  
 cholestatic, 402  
 chronic, 403, 406t, 406–407  
 drug-induced, 404–406, 405t  
 fulminant, 402–403  
 granulomatous, 834  
 icteric, 401  
 in  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency, 407  
 in Wilson's disease, 407  
 interface, 399  
 roxin-induced, 404  
 viral, 399–403  
 acute, 399–403  
 chronic, 403, 406, 406t  
 clinical and laboratory findings in, 401,  
 401f  
 fulminant hepatic failure and, 409  
 hepatocellular carcinoma and, 406,  
 419–420, 420t, 519, 531  
 management of, 403  
 prevention of, 403  
 serodiagnosis of, 401–402, 402t  
 transmission of, 399–401, 400t  
 virology of, 399, 400f
- Hepatitis A virus infection, 399, 400t, 401f,  
 402, 402t, 403  
 immunization against, 944
- Hepatitis B virus infection, 399, 400t, 401f,  
 402t, 402–403  
 chronic, 406  
 detection of, 812t  
 septic arthritis and, 896  
 vasculitis and, 767
- Hepatitis C virus infection, 399, 400t, 401f,  
 401–403, 402t  
 chronic, 406  
 essential mixed cryoglobulinemia and, 268  
 vasculitis and, 767
- Hepatitis D virus infection, 399, 400t, 402t
- Hepatitis E virus infection, 399, 400t, 402t
- Hepatobiliary disease. *See also* Liver disease.  
 jaundice in, 395–398  
 screening tests for, 391–393, 392t
- Hepatocellular adenoma, 419
- Hepatocellular carcinoma, 406, 416,  
 419–420, 420t, 519, 528t, 530–531,  
 1112
- Hepatocellular dysfunction, in cirrhosis, 412
- Hepatojugular reflux, 65
- Hepatolenticular degeneration, 571–572,  
 572t
- Hepatopulmonary syndrome, 416
- Hepatorenal syndrome, 298, 404, 415
- Hepatotoxic drugs, 404–406, 405t, 406t,  
 409
- Herbal remedies  
 for benign prostatic hyperplasia, 670  
 hepatotoxicity of, 405–406
- Hereditary elliptocytosis, 456
- Hereditary hemochromatosis, 572t, 572–573  
 rheumatic syndromes in, 791
- Hereditary hemorrhagic telangiectasia, 490,  
 491
- Hereditary neuropathies, 1081–1082, 1082t
- Hereditary neuropathy with liability to  
 pressure palsies, 1081, 1082t

- Hereditary nonpolyposis colon cancer, 376, 529
- Hereditary pyropoikilocytosis, 456
- Hereditary spherocytosis, 456
- Heredofamilial amyloidosis, 790-791
- Hermansky-Pudlak syndrome, 485, 498t, 499
- Heroin, 1116t, 1117
- Herpangina, 824, 857
- Herpes simplex virus infection
- cutaneous, 880
  - detection of, 812t
  - diagnosis of, 811-813, 812f, 856, 909
  - encephalitis, 844t, 850-851, 932
  - esophagitis, 346
  - genital, 831, 907-909, 908t
  - in HIV-1 infection, 923, 927, 929t
  - meningitis, 847, 848
  - neonatal, 909
  - oral, 856-857
- Herpes zoster, 35t, 828, 880
- in HIV-1 infection, 923, 929t
- Herpesvirus infection
- latent, 797
  - Tzanck preparation for, 811, 812, 812f
- Herpetic whitlow, 880
- High-altitude injury, 221
- High-density lipoproteins, 88, 563-564, 1124
- Hill's sign, 38
- Hip
- bone mass measurement of, 718t, 718-719, 719t
  - fracture of, 715, 1106
  - septic arthritis of, 896
- Hippus, 1008
- Hirsutism, in Cushing's syndrome, 608-612
- Hirudin, 513
- His bundle, 25f, 26
- Histamine<sub>2</sub>-receptor antagonists
- for gastroesophageal reflux disease, 342, 343t
  - for peptic ulcer disease, 355, 355t
  - for stress ulcer prevention, 350-351
- Histiocytosis, 714
- pulmonary, 203t, 207
- Histoplasma capsulatum* infection, 801, 814, 823t, 825-826
- in HIV-1 infection, 801, 826, 933
  - meningitis, 843, 848, 848t, 849, 852
- HIV-1 infection. *See* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection.
- Hodgkin's disease, 472-474
- Hoffmann sign, 965t
- Hollenhorst plaques, 1038
- Holter monitoring, 53, 112, 132
- Home nutritional support, 560
- Homonymous hemianopia, 1007, 1008f
- Homosexual men
- HIV-1 infection in, 917, 934
  - proctocolitis in, 914t, 915
  - safer sex practices for, 934
- Hookworm, 802, 947t, 947-948
- Hormonal therapy
- for cancer, 543-544, 544t
  - breast cancer, 531-532, 543-544
  - complications of, 540t
- Hormonal therapy (*Continued*)
- endometrial cancer, 534
  - prostate cancer, 543, 678-679
  - for contraception, 655t, 655-656, 656t
  - for postmenopausal women, 17, 656t, 656-657, 657t
  - Alzheimer's disease risk and, 664
  - for osteoporosis prevention/treatment, 720, 721t, 722
- Horner's syndrome, 1008
- Hospital-acquired infections. *See* Nosocomial infections.
- Host defenses against infection, 803-810
- anatomic, 804
  - by viruses, 797, 809-810
  - cellular, 465-466, 805-806
  - cellular interactions and, 806
  - diversity in immune recognition and, 806f, 806-807
  - evolutionary advantage of adaptable organisms and, 803
  - fever, 821
  - HIV-1 infection and, 921-922
  - host-microbe interactions, 807-809
  - humoral, 465, 804-805, 805t
  - vs. microbial pathogenesis, 803, 809-810
- Housekeeping genes, 6
- Human chorionic gonadotropin
- in testicular cancer, 680
  - serum level of, 1123
  - to detect anorchia, 616
  - to evaluate testosterone secretion, 615
- Human ehrlichiosis, 798, 823t, 827-828
- Human Genome Project, 10
- Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection, 917-935
- acute retroviral syndrome in, 828-829, 921, 922, 922t
  - asymptomatic phase of, 797, 917, 922-923
  - cancer in, 934
  - Kaposi's sarcoma, 469, 924, 929t, 932t, 934
  - non-Hodgkin's lymphoma, 479, 934
  - primary central nervous system lymphoma, 931, 931t, 1063
  - CD4<sup>+</sup> cell count in, 917, 919, 920f, 923, 923t, 924-925, 925t, 927-928
  - central nervous system diseases in, 843, 930-932
  - clinical manifestations of, 922-924, 927-934
  - constitutional symptoms of, 928
  - cutaneous disease in, 829t, 922, 923, 924, 928, 929t
  - dementia in, 930, 930t, 986
  - diagnosis and testing for, 813, 843, 922
  - in pregnancy, 661
  - epidemiology of, 649, 917-919, 918f-919f
  - esophageal disease in, 929, 930t
  - fever in, 824, 828-829, 835, 858, 922, 934
  - gastrointestinal disease in, 933t, 933-934
  - genital disease in, 929-930
  - histoplasmosis and, 801, 826, 933
  - immune thrombocytopenic purpura and, 493
- Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection (*Continued*)
- in women, 649, 661, 917, 924
  - management of, 817t, 924t-926t, 924-927
  - mucosal disease in, 928-929
  - Mycobacterium avium* complex and, 800, 923, 927, 933t
  - myositis and, 1093
  - natural history of, 921, 921f
  - opportunistic infections in, 917, 918t, 923, 923t, 927-934
  - prophylaxis for, 927, 928t
  - pathophysiology of, 919-922, 920f-921f
  - Pneumocystis carinii* pneumonia and, 802
  - prevention of, 934-935
  - pulmonary diseases in, 932t, 932-933
  - renal disease in, 265, 934
  - rheumatologic disease in, 934
  - spondyloarthropathy and, 741
  - syphilis and, 909
  - travel and, 945
  - virology of, 797, 917
  - wasting in, 934
- Human immunodeficiency virus type 2 infection, 917
- Human leukocyte antigens, 805, 808, 808f
- in spondyloarthropathies, 741
  - in type 1 diabetes mellitus, 623, 623t, 624
- Human papillomavirus infection
- anal cancer and, 530
  - cervical cancer and, 519, 535, 660
  - in HIV-1 infection, 930
- Human rabies immune globulin, 851
- Human T-cell leukemia virus, 468, 469
- Humoral hypercalcemia of malignancy, 696-697
- Humoral immune response, 465, 804-805, 805t
- examination of, 813
  - generation of, 808-809
  - in immunocompromised host, 937-938
- Hungry bone syndrome, 702-703, 705, 709
- Huntington's disease, 1020, 1022, 1026, 1027
- Hydatid disease, 949
- Hydatidiform mole, 598
- Hydralazine
- for heart failure, 67
  - for hypertension, 171t
  - for hypertensive emergency, 173t
  - for mitral regurgitation, 82
- Hydrocephalus
- noncommunicating, 967
  - normal-pressure, 986
- Hydrocodone abuse, 1117
- Hydrocortisone
- for adrenal insufficiency, 606, 607
  - for candidal dermatitis, 929t
  - for congenital adrenal hyperplasia, 608
  - for seborrheic dermatitis, 929t
- Hydrogen, in arterial blood, 253
- Hydrogen fluoride, pulmonary toxicity of, 220
- Hydrogen ion excretion, renal, 253, 254f
- Hydromorphone abuse, 1117
- Hydrops fetalis, 460
- Hydroxyapatite, 684

- Hydroxyapatite crystal deposition, 777
- $\gamma$ -Hydroxybutyrate (GHB) abuse, 1115t, 1117
- Hydroxychloroquine  
for rheumatoid arthritis, 738  
for systemic lupus erythematosus, 748
- 17-Hydroxycorticosteroids, urinary, 1124
- 5-Hydroxyindole-acetic acid, urinary, 1124
- 11-Hydroxylase deficiency, 608
- 21-Hydroxylase deficiency, 607-608
- Hydroxymethylglutaryl coenzyme-A reductase inhibitors  
for diabetic dyslipidemia, 627  
for hypercholesterolemia, 565, 565t, 567t, 568  
myopathy induced by, 1093
- Hydroxyurea  
for chronic myelogenous leukemia, 443  
for essential thrombocytosis, 441  
for polycythemia vera, 441  
for sickle cell disease, 459
- Hydroxyzine, for nausea, 403
- Hyoscyamine sulfate, for urinary incontinence, 663t
- Hyperaldosteronism  
hypertension and, 169-170, 612  
hypomagnesemia and, 707  
primary, 608t, 612-613, 613f
- Hyperbilirubinemia, 395-398. *See also* Jaundice.  
conjugated, 397, 398  
differential diagnosis of, 391  
in acute viral hepatitis, 401, 401f  
neonatal, 396  
of sepsis, 841  
tests for, 391-393, 395  
unconjugated, 395-396, 397r
- Hypercalcemia, 695-700  
causes of, 684, 696r  
chronic interstitial nephritis and, 276, 695  
drug-induced, 698  
electrocardiogram in, 53, 54f, 695  
familial hypocalciuric, 698  
hyperproteinemia and, 699  
hypomagnesemia and, 707  
hypophosphatemia and, 691  
immobilization and, 699  
in endocrine disorders, 698  
hyperparathyroidism, 697  
in end-stage liver disease, 699  
in granulomatous disorders, 698  
in manganese intoxication, 699  
in milk-alkali syndrome, 698-699  
in renal failure, 699  
in sarcoidosis, 203  
malignancy-associated, 214t, 282, 538r, 538-539, 695-697, 696t  
parenteral nutrition and, 699  
pathophysiology of, 695  
signs and symptoms of, 695  
treatment of, 699-700
- Hypercalciuria, 280-281, 688, 697
- Hypercapnia, 192, 193, 224  
chronic obstructive pulmonary disease and, 195-196  
metabolic alkalosis and, 257  
respiratory acidosis and, 258  
sleep apnea and, 217
- Hypercholesterolemia, 563-570  
coronary heart disease and, 87-89, 563  
effect of reducing serum cholesterol level, 565t, 565-566  
in women, 657, 658  
familial monogenic, 568-569  
hypothyroidism and, 599  
in primary biliary cirrhosis, 411  
management of, 567t, 567-568  
polygenic, 568  
screening for, 565
- Hypercoagulability, 509. *See also* Thrombosis.  
in diabetes, 638  
renal vein thrombosis and, 288, 289t
- Hypercortisolism, 585, 608-612  
bone loss and, 715  
differential diagnosis of, 611  
in Cushing's syndrome, 608-612  
physiologic, 608-609  
treatment of, 611-612
- Hypereosinophilia, 462
- Hypergammaglobulinemia IgD syndrome, 834
- Hypergastrinemia, 358-360
- Hyperglycemia, 621, 624-626. *See also* Diabetes mellitus.  
in diabetic ketoacidosis, 633  
rebound, 630
- Hypergonadotropic hypogonadism, 615, 616t, 616-617
- Hyperhomocyst(e)inemia, 505-506
- Hyperinsulinemia, 625, 642. *See also* Insulin resistance syndrome.
- Hyperkalemia, 251f, 251-252  
electrocardiogram in, 53, 54f, 251, 295  
in acute renal failure, 295
- Hyperkalemic periodic paralysis, 1090, 1091r
- Hyperkinetic movement disorders, 1020, 1022, 1022t, 1025-1027
- Hyperlipidemia. *See also* Lipids; Lipoproteins.  
coronary heart disease and, 87-89, 563, 565t, 565-566  
in chronic renal failure, 306  
in nephrotic syndrome, 263  
management of, 566-570  
screening for, 565
- Hyperlipoproteinemia, 563-570. *See also* Hypercholesterolemia.  
familial combined, 569-570
- Hypermagnesemia, 706, 706t  
hypocalcemia and, 702  
renal function and, 236
- Hypermetria, 1022t
- Hypernatremia, 249f, 249-250, 1052t
- Hypernephroma, 281
- Hyperosmolar nonketotic syndrome, 633t, 634
- Hyperoxaluria, 276
- Hyperparathyroidism, 235, 688  
bone disease and, 709, 710f-711f  
bone loss and, 715  
hypercalcemia and, 697  
hypophosphatemia and, 691, 705  
nephrolithiasis and, 688, 697  
primary, 697
- Hyperparathyroidism (*Continued*)  
renal osteodystrophy and, 713  
rheumatic syndromes and, 793  
secondary, 697  
treatment of, 305  
uremia and, 305, 305f
- Hyperphosphatemia, 703-704, 704t  
hypocalcemia and, 703  
hypoparathyroidism and, 691
- Hyperprolactinemia, 616  
amenorrhea and, 654  
uremia and, 305
- Hyperproteinemia, 696t, 699
- Hyperreflexia, 1019
- Hypersensitivity carotid sinus syndrome, 120f, 132r
- Hypersensitivity pneumonitis, 202t, 205, 205t
- Hypersensitivity reaction  
delayed-type, skin tests for, 812-813  
to penicillin, 818
- Hypersomnia, narcoleptic, 977
- Hypertension, 167-173  
accelerated, 169  
aortic dissection and, 160  
causes of, 167-168, 168t  
classification of, 167, 167t  
coronary heart disease and, 88, 657-658  
diabetes and, 266-267, 628, 637  
essential (primary), 167  
evaluation in, 168-169  
gestational, 154  
hyperaldosteronism and, 169-170, 612  
in pregnancy, 154  
in scleroderma, 756  
intracerebral hemorrhage and, 1043  
malignant, 169  
nephrosclerosis in, 275  
obesity and, 552  
pheochromocytoma and, 170, 613-614  
portal, 412-413, 413t  
pregnancy-induced, with thrombocytopenia, 497  
pulmonary, 165t, 165-167, 166t. *See also* Pulmonary hypertension.  
renovascular, 169  
secondary, 168t, 168-170  
signs and symptoms of, 168  
treatment of, 170-173, 171t-173r, 172f
- Hypertensive emergency, 169  
parenteral drugs for, 173t
- Hypertensive encephalopathy, 1042
- Hypertensive nephrosclerosis, 275, 287
- Hypertensive urgency, 169
- Hyperthermia, 821, 995-996, 996t. *See also* Fever.  
malignant, 821, 996, 996t, 1091, 1091t, 1093t
- Hyperthyroidism, 595-598  
amenorrhea and, 654  
apathetic, 596  
bone loss and, 715  
differential diagnosis of, 595, 595t, 596f  
hypercalcemia and, 698  
in Graves' disease, 595-597  
in thyroiditis, 597-598  
in toxic adenoma, 597  
in toxic multinodular goiter, 597



- Hyperthyroidism (*Continued*)  
 myopathy and, 1093  
 rare causes of, 598  
 rheumatic syndromes and, 792  
 signs and symptoms of, 595, 595t  
 subclinical, 597  
 vs. thyrotoxicosis factitia, 598
- Hypertriglyceridemia, 566–567, 567t  
 in chronic renal failure, 306  
 in women, 657
- Hypertrophic cardiomyopathy, 43, 43t, 138t, 139t, 139–140
- Hypertrophic osteoarthropathy, 789
- Hyperuricemia, 276  
 acute renal failure and, 298  
 asymptomatic, 777  
 causes of, 774t  
 in gout, 773–777
- Hyperuricosuria, 280–281
- Hyperventilation, 193  
 central, 218  
 respiratory alkalosis and, 258  
 vs. seizures, 1056
- Hypervolemia, 245t, 245–246
- Hypervolemic hypotonic hyponatremia, 249
- Hypoalbuminemia, 702
- Hypoadosteronism, hyporeninemic, 251, 256t, 257, 297, 607
- Hypocalcemia, 700–703, 701t  
 causes of, 684, 700t  
 drug-induced, 703  
 electrocardiogram in, 53, 54f, 700  
 hypermagnesemia and, 702  
 hyperphosphatemia and, 703, 704  
 hypoalbuminemia and, 702  
 hypomagnesemia and, 702  
 hypoparathyroidism and, 688, 700–701  
 in acute pancreatitis, 381  
 in pancreatitis, 703  
 pathophysiology of, 700  
 pseudohypoparathyroidism and, 701–702  
 rapid bone formation and, 702–703  
 secondary hyperparathyroidism and, 697  
 seizures due to, 1052t  
 sepsis and, 702  
 symptoms and signs of, 700  
 uremia and, 305, 305f  
 vitamin D disorders and, 702
- Hypogammaglobulinemia, 194t
- Hypoglycemia, 639–645  
 alimentary, 643  
 artifactual, 644  
 classification of, 640–643, 642t  
 definition of, 639  
 diagnostic work-up of, 643–644, 644t  
 drug-induced, 641  
 effects on brain, 640  
 factitious, 641  
 fasting (postabsorptive), 640–643, 642t  
 glycemic thresholds and, 640  
 idiopathic, 643  
 in critical illness, 641  
 in diabetes mellitus, 629, 630  
 in fulminant hepatic failure, 409, 410t  
 insulin-induced, 585  
 insulinoma and, 642  
 nocturnal, 640  
 non- $\beta$ -cell tumors and, 642
- Hypoglycemia (*Continued*)  
 physiology of glucose homeostasis and, 639  
 rapid gastric emptying and, 361  
 reactive (postprandial), 643  
 seizures due to, 1052t  
 sepsis and, 841  
 signs and symptoms of, 639–640, 640t  
 syncope and, 132t  
 treatment of, 644
- Hypogonadism  
 bone loss and, 715  
 female, 587–588  
 hypogonadotropic, 615–616, 616t  
 male, 587–588, 615–618  
 classification of, 615, 616t  
 diagnostic evaluation of, 617, 618f  
 erectile dysfunction and, 674  
 infertility and, 617  
 treatment of, 617–618
- Hypokalemia, 252f, 252–253  
 chronic interstitial nephritis and, 276  
 diagnosis of, 250–251  
 electrocardiogram in, 53, 54f  
 hypomagnesemia and, 707  
 in primary aldosteronism, 612  
 watery diarrhea, hypokalemia, achlorhydria syndrome, 698
- Hypokalemic periodic paralysis, 1090, 1091, 1091t
- Hypokinetic movement disorders, 1020, 1022–1025
- Hypomagnesemia, 694, 706t, 706–707  
 hypocalcemia and, 702  
 hypokalemia and, 253
- Hypometria, 1022t
- Hyponatremia, 247f, 247–249  
 bronchogenic carcinoma and, 214t  
 inappropriate secretion of antidiuretic hormone and, 248t, 248–249  
 seizures due to, 1052t
- Hypoparathyroidism, 235, 688  
 differential diagnosis of, 700, 701t  
 hyperphosphatemia and, 691  
 hypocalcemia and, 688, 700–701, 701t
- Hypophosphatasia, 714
- Hypophosphatemia, 691, 704–706, 705t  
 hyperparathyroidism and, 691, 705  
 osteomalacia and, 704–705, 713
- Hypophosphatemic rickets, 693
- Hypopituitarism, 587t, 587–588, 615, 654
- Hypopnea, 217
- Hyporeninemic hypoadosteronism, 251, 256t, 257, 297, 607
- Hypospadias, 617
- Hypotension  
 orthostatic, in diabetes mellitus, 637  
 sepsis and, 839
- Hypothalamic dysfunction, 587  
 amenorrhea and, 654  
 male hypogonadism and, 616
- Hypothalamic-pituitary axis, 583–592  
 anatomy of, 583  
 anterior pituitary hormones, 583–586, 584t  
 disorders of, 586–588  
 feedback control of, 583, 584f
- Hypothalamic-pituitary axis (*Continued*)  
 neuroradiologic evaluation of pituitary, 586  
 pituitary tumors, 588–590  
 posterior pituitary hormone disorders, 590–592
- Hypothalamic-pituitary-gonadal axis, 586
- Hypothalamic-pituitary-testicular axis, 616, 617f
- Hypothermia, 995, 995t, 996t  
 electrocardiogram in, 54f  
 for traumatic brain injury, 1047  
 sepsis and, 839
- Hypothyroidism, 598–600  
 amenorrhea and, 654  
 causes of, 598t, 598–599  
 clinical features of, 599, 599t  
 differential diagnosis of, 599  
 goiter in, 600  
 in chronic thyroiditis, 598  
 laboratory evaluation of, 599  
 rheumatic syndromes and, 792  
 subclinical, 600  
 treatment of, 599–600
- Hypotonia, 1022t
- Hypoventilation, 186, 192, 217  
 hypercapnia due to, 192  
 hypoxia and, 186, 224  
 obesity and, 217
- Hypovolemia, 245, 245t  
 due to gastrointestinal bleeding, 317
- Hypovolemic shock, 223, 224t
- Hypoxemia  
 acute respiratory failure and, 224  
 causes of, 224  
 due to diffusion impairment, 186  
 erythropoietin production in, 236  
 in pulmonary hypertension, 165–167  
 measuring gas exchange in, 191–192  
 nonpulmonary causes of, 186–187  
 oxygen therapy for, 224  
 shunt and, 186, 186f
- Hypoxia  
 altitude-related, 221  
 alveolar, 185  
 hypoventilation-induced, 186, 224
- I**
- Ibogaine, 1120
- Ibritumab tiuxetan, for follicular lymphomas, 471
- Ibuprofen  
 for rheumatoid arthritis, 737–738  
 renal toxicity of, 297
- Ibutilide, for arrhythmias, 114t–116t, 116
- Icteric hepatitis, 401
- Idarubicin, for acute myelogenous leukemia, 446
- Idiopathic intracranial hypertension, 1002
- Idioventricular rhythm, 127f
- Ileal pouch anal anastomosis, 370
- Iliac artery aneurysm, 159–160
- Iliopectineal bursitis, 784t
- Imatinib mesylate, for chronic myelogenous leukemia, 13, 443–444, 545

- Imipenem/cilastatin, 816t  
 Imipramine, for urinary incontinence, 663t  
 Immotile cilia syndrome, 194t, 196  
 Immune hemolytic anemia, 454–455, 456t  
 Immune response, 804–806  
   cellular, 465–466, 805–806, 808, 808f  
   diagnosis by examination of, 812–813  
   host-microbe interactions and generation of, 807–809, 808f  
   humoral, 465, 804–805, 805t, 808–809  
   in immunocompromised host, 937–938  
   innate defenses in, 807  
   sepsis and, 837–838, 839f  
 Immune system  
   age-related changes in, 1102t  
   in glomerular diseases, 259, 262–263, 263t  
   in inflammatory bowel disease, 363  
   in uremia, 305  
 Immune thrombocytopenic purpura, 493–494  
 Immunization(s). *See also specific vaccines.*  
   conjugate vaccines for, 808  
   for bacterial meningitis, 847  
   for immunocompromised host, 943  
   for travelers, 943–944  
   in obstructive lung disease, 199  
   in pregnancy, 943, 945  
   in systemic lupus erythematosus, 748  
 Immunocompromised host, 937–941. *See also* Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) infection; Neutropenia.  
   central nervous system infections in, 843, 844t  
   disorders of immune response in, 937–938, 938t  
   disseminated mycoses in, 940, 940f  
   herpes zoster in, 880  
   immunizations for, 943  
   impaired neutrophil function in, 938–939  
   neutropenia in, 939–941  
   opportunistic infections in, 917, 918t, 923, 923r, 927–934  
   prevention and treatment of infections in, 940–941  
   pulmonary infiltrates in, 939–940, 940f  
   varicella in, 880  
 Immunofluorescence techniques, 812  
 Immunoglobulin(s), 465, 804–805  
   generation of antibody response, 808–809  
   in plasma cell disorders, 476, 477t  
   intravenous. *See* Intravenous immunoglobulin.  
   monoclonal, 476, 477t  
   neuropathies associated with, 1081  
   platelet-associated, 493  
   properties of, 805t  
   serum levels of, 1125  
 Immunoglobulin A, 805t  
 Immunoglobulin A nephropathy, 270f, 270–271  
 Immunoglobulin D, 805t  
   hypergammaglobulinemia IgD syndrome, 834  
 Immunoglobulin E, 805t  
 Immunoglobulin G, 805t, 806f, 806–807  
   for Guillain-Barré syndrome, 1080  
   immune hemolysis mediated by, 455  
 Immunoglobulin G (*Continued*)  
   in glomerular disease, 259  
   in multiple sclerosis, 1072  
 Immunoglobulin M, 805t  
   hemolytic anemia mediated by, 455  
   in Lyme disease, 828  
 Immunosuppressive agents  
   adverse effects of, 309t, 479  
   tubulointerstitial nephropathy, 275t  
   cancer risk and, 519  
   for aplastic anemia, 436  
   for idiopathic inflammatory myopathies, 762, 1092r, 1093  
   for inflammatory bowel disease, 13, 369t, 370  
   for Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 1097  
   for myasthenia gravis, 1096  
   for renal transplant recipients, 307, 308, 308f  
   for rheumatoid arthritis, 738  
   for systemic lupus erythematosus, 748–749  
   for vasculitis, 771–772  
   for Wegener's granulomatosis, 770  
   post-transplant lymphoproliferative disorder and, 479–480  
 Impaired glucose tolerance, 621, 622t  
 Impetigo, 879  
 Impotence. *See* Erectile dysfunction.  
 Incidentaloma, 614  
 Inclusion body myositis, 759, 1092t, 1092–1093  
 India ink preparation, 811  
 Indicator dilution technique, 58  
 Indinavir, for HIV-1 infection, 926t  
 Indomethacin  
   for gout, 776  
   for rheumatoid arthritis, 737  
 Infection(s). *See also* Abscess(es).  
   acute pancreatitis, 380t  
   antimicrobial therapy for, 815–819  
   aplastic anemia and, 436, 436t  
   bacterial, 797–800  
   bacterial overgrowth syndrome, 326–327  
   bursitis from, 784  
   cancer risk and, 519  
   central nervous system, 843–853, 1065–1068  
   diarrheal, 889–894  
   endovascular, 833  
   esophageal, 346  
   fever and, 821–835  
   fungal, 800–802  
   gastric, 349–351  
   glomerulonephritis after, 260–262, 262f  
   helminthic, 802  
   hemolysis caused by, 455, 456  
   HIV-1, 917–935  
   host defenses against, 803–810  
   in fulminant hepatic failure, 409, 410t  
   in immunocompromised host, 937–941  
   in renal transplant recipients, 309, 310f  
   in travelers, 943–949  
   intra-abdominal abscess, 885–887  
   laboratory diagnosis of, 811–814  
   lymphadenopathy in, 467, 467t, 480  
   lymphocytosis in, 480  
 Infection(s). *See also* Abscess(es). (*Continued*)  
   myositis, 1093  
   neutropenia and, 464  
   nosocomial, 903–906  
   of aortic aneurysm, 161  
   of bones and joints, 895–898  
   of ear, 855  
   of heart and vessels, 871–877  
   of mouth and pharynx, 856t–859t, 856–860  
   of muscle, 883–884  
   of nose and sinuses, 855–856  
   of skin, 879–883  
   opportunistic, in HIV-1 infection, 917, 918t, 923, 923t, 927–934  
   CD4 cell counts and, 923, 923t, 927–928  
   effect of antiretroviral therapy on, 928  
   management of, 927–934  
   prophylaxis for, 927, 928t  
   organisms causing, 797–802  
   parameningeal, 846  
   peritonitis, 887–888  
   prion, 797  
   prostatitis, 671–672  
   protozoal, 801t, 802  
   pyogenic, 831  
   reactive arthritis and, 741  
   seminiferous tubule failure after, 616–617  
   sepsis syndrome, 837–842  
   sexually transmitted, 907–915  
   in women, 661–662  
   surgical site, 906  
   urinary tract, 237, 815, 833, 906, 906t, 899–901  
   vasculitis and, 767  
   viral, 797  
 Infection control, 903  
 Infectious mononucleosis, 829–830, 858  
 Infective endocarditis, 871–877  
   antibiotics for, 874t, 874–875  
   prophylactic, 73–74, 83, 85, 85t, 140, 876t, 876–877, 877t  
   causative organisms in, 873, 873t, 874t  
   clinical features of, 871–872, 872t  
   differential diagnosis of, 873–874  
   epidemiology of, 871  
   glomerulonephritis and, 262  
   laboratory findings in, 872–873  
   mycotic aneurysms and, 1044, 1067  
   neurologic complications of, 1067–1068  
   outcome of, 874  
   pathogenesis of, 871  
   prosthetic valve, 871, 873t, 875–876  
   surgery for, 875  
 Infertility  
   female, 588, 654  
   male, 617  
 Inflammatory arthritis, 731  
 Inflammatory bowel disease, 363–371  
   bleeding in, 318t  
   clinical features of, 364–365  
   diagnosis of, 365–366, 366f–367f  
   differential diagnosis of, 366  
   ulcerative colitis vs. Crohn's disease, 368, 369t  
   epidemiology of, 364  
   etiology of, 363–364

- Inflammatory bowel disease (Continued)**  
 extraintestinal manifestations of, 367–368, 368t  
 enteropathic arthritis, 367, 741, 742t, 743  
 treatment of, 13, 368–371, 369t
- Inflammatory diarrhea**, 329t, 330
- Inflammatory myopathies**, 759–762, 760t, 761t, 1092t, 1092–1093
- Inflammatory response**, 812–813, 821
- Infliximab**  
 for inflammatory bowel disease, 13, 369t, 370  
 for rheumatoid arthritis, 738–739
- Influenza virus infection**, 797, 823t, 824, 858  
 detection of, 812, 812t  
 drug therapy for, 817t, 819  
 immunization against, 199, 869, 869t  
 myositis and, 1093  
 pneumonia, 861, 862t, 864, 865
- Infrapatellar bursitis**, 784, 784t
- Inguinal lymphadenopathy**, 831
- Inhalant abuse**, 1116t, 1121
- Inhalational lung injury**, 219–221, 220t
- Inotropic agents**, 28  
 for heart failure, 67–68  
 in diastolic dysfunction, 69
- Insomnia**, 975, 976t, 977t  
 familial fatal, 797, 1068
- Inspiration**, 182, 225
- Instrumental activities of daily living**, 1103
- Insulin**  
 for diabetes mellitus, 628–630, 629t  
 in chronic renal failure, 305–306  
 for diabetic ketoacidosis, 635t  
 postprandial, 639  
 serum level of, 1123
- Insulin counter-regulatory responses**, 624, 639, 640
- Insulin resistance syndrome**, 624, 625  
 chronic renal failure and, 305–306  
 coronary heart disease and, 89  
 genetic, 624  
 insulin counter-regulatory hormones and, 624
- Insulin-induced hypoglycemia test**, 585
- Insulin-like growth factor I**  
 acromegaly and, 589  
 growth hormone and, 583–584
- Insulin-like growth factor II**, 642
- Insulinoma**, 642
- Integrated volume response**, 243–244, 244f
- Intention tremor**, 1022t
- Interferon(s)**, 806  
 antiviral activity of, 817t, 821  
 for cancer, 544  
 for chronic myelogenous leukemia, 443, 544  
 for essential thrombocythosis, 442  
 for hepatitis C infection, 403, 406  
 for melanoma, 535  
 for multiple sclerosis, 1072, 1072t  
 for polycythemia vera, 441  
 for renal cell carcinoma, 533  
 in septicemia, 838, 840t
- Interleukins (IL)**  
 clinical use of, 434  
 IL-1  
 in rheumatoid arthritis, 735
- Interleukins (IL) (Continued)**  
 pyrogenic activity of, 821  
 IL-2 for cancer, 544  
 IL-6  
 diabetes and, 626  
 pyrogenic activity of, 821  
 in hematopoiesis, 432t, 433  
 in septicemia, 838, 840t
- Intermediate-density lipoproteins**, 563  
 elevation of, 569
- Intermittent claudication**, 39, 155–156. *See also* Peripheral vascular disease.
- Internal carotid artery**, 1035  
 occlusion of, 1038t, 1038–1039
- Internet in clinical practice**, 19, 19t
- Internuclear ophthalmoplegia**, 1009
- Interstitial lung disease**, 178, 201–208, 202t–203t. *See also* Lung disease, interstitial.
- Interstitial nephritis**, 273, 274t
- Intervertebral disc disease**, 1004, 1004t
- Intestinal absorption**, 320–321. *See also* Malabsorption.  
 of calcium, 683–684  
 of carbohydrates, 321  
 of fat, 321, 423  
 of phosphate, 691, 704  
 serum markers of, 1124
- Intestinal motility**, 349  
 diarrhea in abnormalities of, 329t, 330
- Intra-abdominal abscess**, 833, 885–887, 886t
- Intra-aortic balloon pump**, 68, 102
- Intracardiac shunts**, 59  
 gas exchange and, 186, 187f  
 in congenital heart disease, 73, 74, 74f
- Intracellular killing**, 461, 462
- Intracerebral hemorrhage**, 1043–1045  
 aneurysmal, 1044f, 1044–1045  
 causes of, 1043t  
 clinical manifestations of, 1043t  
 diagnosis of, 1044  
 electrocardiogram in, 54f  
 headache from, 997, 1001  
 hypertensive, 1043t  
 intraparenchymal, 1043t, 1047  
 lobar, 1043t  
 management of, 1044  
 posttraumatic, 1047  
 prognosis for, 1044  
 subarachnoid, 1043t, 1043–1045, 1045t  
 vascular malformations and, 1045
- Intracranial aneurysms**, 1044f, 1044–1045
- Intracranial hemorrhage**, thrombolysis-induced, 104–105
- Intracranial pressure elevation**  
 brain tumor and, 1062  
 idiopathic, 1002  
 management of, 1047, 1062
- Intracranial tumors**, 1061–1064. *See also* Brain tumors.
- Intravenous catheter-related infection**, 905, 905t  
 suppurative thrombophlebitis, 877
- Intravenous drug users**  
 HIV-1 infection in, 917–918  
 infective endocarditis in, 871, 872
- Intravenous drug users (Continued)**  
 opioid abuse by, 1117–1118  
 osteomyelitis in, 897, 897t
- Intravenous immunoglobulin**  
 for dermatomyositis, 762  
 for immune thrombocytopenic purpura, 493, 494  
 for myasthenia gravis, 1096  
 for systemic lupus erythematosus, 749
- Intravenous pyelography**, 241
- Intubation**  
 endotracheal, complications of, 225–226  
 for feeding, 559
- Iodine**  
 goiter and, 600  
 thyroid hormone synthesis and, 593
- Iodine-123 thyroid scan**, 594
- Iodine-131**, for hyperthyroidism, 596–597
- Ipratropium bromide**, for obstructive lung disease, 198, 198t
- Irinotecan**, 543t
- Iron**, 1126  
 in hemochromatosis, 572t, 572–573, 791  
 metabolism of, 572  
 supplementation of, 451
- Iron deficiency anemia**, 346, 451
- Irritable bowel syndrome**, 315
- Ischemia**  
 anterior cerebral artery, 1038t, 1039  
 internal carotid artery, 1038t, 1038–1039  
 middle cerebral artery, 1038t, 1039  
 myocardial. *See* Myocardial ischemia.  
 posterior cerebral artery, 1038t, 1040  
 posterior inferior cerebellar artery, 1038t  
 renal artery, 285, 286t  
 superior cerebellar artery, 1038t  
 transient ischemic attack and, 1037–1038  
 vertebrobasilar, 1016–1018, 1038t, 1039–1040
- Ischemic nephropathy**, 285–286, 286t
- Ischemic optic neuropathy**, 1010
- Ischemic stroke**, 1035, 1036t–1038t, 1036–1043. *See also* Stroke.
- Ischiogluteal bursitis**, 784t
- Isoniazid**  
 for tuberculosis, 825, 867, 868t  
 prophylactic, 869, 869t, 928t  
 hepatotoxicity of, 405
- Isospora belli infection**, 801t, 892  
 in HIV-1 infection, 933, 933t
- Itraconazole**, 817t  
 for histoplasmosis, 826
- Ivermectin**, for helminthic infections, 947t, 948
- J**
- J point**, 48
- J receptors**, 184
- “Jacksonian march,”** 1052
- Janeway’s lesions**, 872t
- Jaundice**, 395–398. *See also* Hyperbilirubinemia.  
 bilirubin metabolism and, 395, 396f  
 classification of, 395–397, 397t  
 clinical approach to, 397–398, 398f  
 in acute viral hepatitis, 401, 401f  
 in primary biliary cirrhosis, 411

Jaundice (*Continued*)  
 neonatal, 396  
 postoperative, 397  
 tests for, 391–393, 395  
 Jejunostomy tube feeding, 559  
 Jervell and Lange-Nielsen syndrome, 131  
 Joint diseases  
 infectious, 895–897, 896t  
 rheumatic, 731–734. *See also* specific diseases.  
 Joint replacement surgery  
 for osteoarthritis, 781  
 for rheumatoid arthritis, 739  
 Jugular vein  
 examining pulsations of, 37f, 37–38  
 septic thrombophlebitis of, 859  
 Junctional escape rhythm, 124, 124f  
 Junin hemorrhagic fever, 957  
 Juvenile myoclonic epilepsy, 1054  
 Juxtaglomerular apparatus, 230f–231f, 232

## K

Kallmann's syndrome, 615–616  
 Kaposi's sarcoma, 469, 924, 929t, 932t, 934  
 in renal transplant recipients, 309  
 Kartagener's syndrome, 194t, 196  
 Kawasaki disease, 89  
 Kayser-Fleischer rings, 571  
 Kearns-Sayre syndrome, 9, 1090  
 Keratoconjunctivitis sicca, 763  
 Keratoderma blennorrhagicum, 743  
 Kerley's B lines, 47  
 Kernicterus, 396  
 Kernig's sign, 1001  
 Keramine, 1115t, 1117, 1120, 1121  
 Ketoacidosis, 255–256  
 alcoholic, 255–256  
 diabetic, 255, 621, 624, 633t, 633–634, 635t  
 Ketoconazole, 817t  
 for candidal dermatitis, 929t  
 for seborrheic dermatitis, 929t  
 17-Ketosteroids, urinary, 1124  
 Kidney(s). *See also* under *Renal*.  
 age-related changes in, 1102t  
 blood supply to, 229, 230f  
 calcium handling in, 234–236, 684  
 effects of parathyroid hormone on, 687  
 homeostatic functions of, 235t, 235–236  
 hydrogen ion excretion by, 253, 254f  
 imaging of, 241–242, 242t  
 in antiphospholipid antibody syndrome, 288  
 in scleroderma, 287  
 infection of, 899–901  
 innervation of, 229  
 myeloma, 267–268, 276, 477–478  
 phosphate handling in, 691–692, 692f, 704  
 physiology of, 232–236  
 size of, 229  
 in renal failure, 294–295  
 sodium and water retention by, 245  
 structure of, 229–232, 230f–231f  
 transplantation of, 307f, 307–310, 308f, 309t, 310f. *See also* *Renal* transplantation.

Kidney(s). *See also* under *Renal*.  
 (*Continued*)  
 tumors of, 281–283, 282t, 283f, 532t, 533–534  
 Kimmelstiel-Wilson nodular glomerulosclerosis, 266  
 Klatskin's tumor, 428  
 Klebsiella infection, 799  
*K. pneumoniae*, 866  
 Klinefelter's syndrome, 616  
 KOH preparation, 811  
 Korotkoff sounds, 38  
 Korsakoff's syndrome, 981, 987  
 Kostmann's syndrome, 463–464  
 Kupffer cells, 419, 462, 686  
 Kuru, 797, 1068  
 Kussmaul's sign, 37, 106, 145  
 Kyphoplasty, for osteoporosis, 722  
 Kyphosis, 211–212, 716

## L

La Crosse virus encephalitis, 850  
 Labetalol, for hypertension, 171t, 173t  
 Laboratory values, 1123–1126  
 Labyrinthitis, 1015  
 Lacrimal gland dysfunction, in Sjögren's syndrome, 763, 764t  
 Lactate dehydrogenase, 1125  
 in neuromuscular diseases, 1075  
 Lactic acidosis, 256  
 metformin-induced, 632  
 mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, 1090  
 Lactose tolerance test, oral, 325  
 Lactulose, for hepatic encephalopathy, 409  
 Lacunar stroke, 1038  
 Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 539t, 1096–1097  
 Lamifiban, 101  
 Lamivudine  
 for chronic hepatitis B, 406  
 for HIV-1 infection, 926t  
 Lamotrigine, for seizures, 1057t  
 Lance Adams syndrome, 1027  
 Langerhans cells, 808  
 Lansoprazole  
 for gastroesophageal reflux disease, 343t  
 for *Helicobacter pylori* infection, 356t  
 for peptic ulcer disease, 355t  
 Laplace's law, 28, 29  
 Larynx, 181, 182f  
 cancer of, 527  
 edema of  
 due to smoke inhalation, 220  
 in Ludwig's angina, 860  
 Lassa fever, 828, 957  
 Lateral epicondylitis, 785, 785t  
 Lateral pharyngeal space abscess, 859  
 Lateral sinus thrombosis, septic, 1067  
 Lead poisoning, 275–276, 450  
 Lead time bias, 522, 523f  
 Leber's hereditary optic neuropathy, 9, 1010  
 Leflunomide, for rheumatoid arthritis, 738  
 Left anterior descending coronary artery, 24, 25f, 76  
 Left atrial pressure, 27f, 27–28, 28t  
 in acute mitral regurgitation, 82  
 in cardiogenic shock, 223  
 in mitral stenosis, 80  
 measurement of, 57  
 postinfarction, 107  
 Left bundle branch, 25f, 26  
 Left bundle branch block  
 electrocardiogram in, 50t, 51, 51t  
 postinfarction, 106  
 Left circumflex coronary artery, 24, 25f, 76  
 Left dominant circulation, 25  
 Left ventricular dysfunction, 63–69. *See also* Heart failure.  
 Left ventricular hypertrophy, 39  
 electrocardiogram in, 50, 50t  
 in aortic regurgitation, 78  
 in aortic stenosis, 77  
 in mitral regurgitation, 82  
 Left ventricular outflow obstruction  
 in aortic stenosis, 71–72, 77  
 in constriction of aorta, 72–73  
 in hypertrophic cardiomyopathy, 139  
 Left ventricular pressure, 27f, 27–28, 28t  
 in aortic stenosis, 57f  
 in heart failure, 63–64, 64f  
 measurement of, 57, 57f  
 Left ventricular remodeling, 64, 69  
 Left ventriculography, 59  
 Left-to-right shunts, 59. *See also* Intracardiac shunts.  
 in congenital heart disease, 74, 74f, 75  
 pulmonary hypertension and, 165  
 Legionella infection, 826, 862, 862t, 866–867  
 detection of, 812, 812t, 864, 864t, 866–867  
 nosocomial, 904  
 Leishmaniasis, 946t, 947  
 Length time bias, 523, 523t  
 Lennox-Gastaut syndrome, 1054  
 Leprosy, 800  
 Leptin, 550–551  
 Leptospira infection, 798, 823t, 825  
 meningitis, 847  
 Leriche's syndrome, 39  
 Leukemia  
 acute lymphoblastic, 444t, 444–446, 445t, 860  
 acute myelogenous, 439, 444, 444t, 445t, 446–447  
 acute promyelocytic, 447  
 bone disease in, 714  
 chronic lymphocytic, 474–475, 475t, 477t, 518, 518t  
 chronic myelogenous, 13, 435, 442–444, 477t, 509, 517, 518t, 544, 545  
 fever in, 834  
 hairy cell, 476  
 rheumatic syndromes and, 789  
 Leukemia inhibitory factor, 432t  
 Leukemic emergencies, 446  
 Leukemoid reaction, 462  
 Leukocyte casts, 239, 273  
 Leukocytes, 461–462  
 normal values for, 432t, 1125  
 Leukocytoclastic vasculitis, 767, 770  
 Leukocytosis, 462, 463, 463t  
 sepsis and, 840

- Leukoencephalitis, acute hemorrhagic, 1073  
 Leukoerythroblastic smear, 462-463  
 Leukopenia, 463t, 463-464  
   sepsis and, 840  
 Leukostasis, 446  
 Leukotriene inhibitors, for obstructive lung disease, 195, 198  
 Leuprolide, for prostate cancer, 543  
 Levine's sign, 33  
 Levofloxacin  
   for gonococcal infection, 913  
   for pelvic inflammatory disease, 662t  
   for pneumonia, 868t  
 Levothyroxine  
   for hypothyroidism, 598-600  
   for thyroid nodules, 601  
 Lewy bodies, 985, 1023, 1024  
 Leydig cells, 615  
 Libman-Sacks lesions, 874  
 Lichen myxedematosus, 477t  
 Liddle test, 611  
 Liddle's syndrome, 168  
 Lidocaine, for arrhythmias, 105, 114, 114t-116t  
 Li-Fraumeni syndrome, 517, 1061  
 Light chain cast nephropathy, 267  
 Light chain deposition disease, 267  
 Likelihood ratio, 18  
 Limbic seizures, 1053  
 Linkage analysis, 4, 10, 10f  
 Lipase, 379, 563, 1125  
   for chronic pancreatitis, 385  
   in acute pancreatitis, 382  
   steatorrhea and, 384  
 Lipid emulsions, 559  
 Lipids, 563-570. *See also* Cholesterol; Lipoproteins; Triglycerides.  
   dietary, 563  
   disorders of metabolism of, 1089, 1089t  
   in diabetes mellitus, 627  
   managing disorders of, 566-568  
   vascular disease and, 87-89, 563, 565t, 565-566  
 Lipoid nephrosis, 264, 264f  
 Lipoma, cardiac, 147  
 Lipopolysaccharide, 799, 838  
 Lipoprotein(a), 563-564  
 Lipoprotein lipase, 563  
 Lipoproteins, 563-570, 564t  
   coronary heart disease and, 87-89, 563, 565t, 565-566  
   diabetes mellitus and, 627  
   evaluating serum concentration of, 564-565, 1124  
   high-density, 88, 563-564, 1124  
   intermediate-density, 563  
     elevation of, 569  
   low-density, 88, 563-564, 1124  
     elevation of, 565, 565t, 568-569  
     in women, 657  
   physiology of, 563-564, 564f  
   reducing serum level of, 565t, 565-566  
   very-low-density, 563-564  
     elevation of, 569-570  
 Lissencephaly, 1032t  
*Listeria monocytogenes* infection, 799, 823t  
   meningitis, 845, 846  
   sepsis, 824  
 Lithium, 698, 991  
 Livedo reticularis, 156  
 Liver. *See also under* Hepatic.  
   abscess of, 885-886, 886t  
   anatomy and physiology of, 423, 424f  
   bile production by, 423  
   bilirubin metabolism in, 395, 396f  
   biopsy of, 393  
   functions of, 391  
   in copper homeostasis, 571  
   in sarcoidosis, 203  
   iron storage and transport in, 572, 572t  
   lipid metabolism in, 563  
   transplantation of  
     for  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency, 407  
     for cirrhosis, 416  
     for fulminant hepatic failure, 410  
     for primary sclerosing cholangitis, 427-428  
     for Wilson's disease, 572  
 Liver disease  
   abscess, 420  
   alcoholic, 403-404, 411, 1112  
   autoimmune, 406-407  
   bleeding in, 502-503  
   cirrhosis, 411-417  
   diagnostic approach to masses, 420-421  
   drug-induced, 404-406, 405t, 406t, 409  
   fulminant hepatic failure, 403, 409-410, 410t  
   granulomatous, 421, 421t  
   hepatitis, 399-407  
   hepatopulmonary syndrome, 416  
   hepatorenal syndrome, 298, 404, 415  
   hydatid, 949  
   in inflammatory bowel disease, 367-368  
   in sarcoidosis, 203  
   in Wilson's disease, 407, 409, 410, 571-572, 572t, 571  
   infiltrative, 421  
   jaundice in, 395-398  
   laboratory tests in, 391-393, 392t  
   neoplastic, 419-420  
     benign, 419  
     hepatocellular carcinoma, 406, 416, 419-420, 420t, 519, 528t, 530-531  
     metastatic, 420  
   peritonitis and, 887  
   vascular, 422  
 Liver function tests, 391, 392t, 1124-1125  
 Loa loa, 947t, 948  
 Locked-in syndrome, 971, 972t  
 Löffler's syndrome, 207  
 Löfgren's syndrome, 203, 793  
 Long QT syndrome, 33, 131, 131t  
 Loop diuretics, 246, 246t  
 Loop of Henle, 229, 230f, 233-234, 234f  
 Looser's zones, 711-713  
 Loperamide, for diarrhea, 894  
 Lopinavir, for HIV-1 infection, 926t  
 Lorazepam, 1117  
 Losartan, for hypertension, 171t  
 Lovastatin, myopathy induced by, 1093  
 Low back pain, 1004, 1004t  
 Low-density lipoproteins, 88, 563-564, 1124  
   elevation of, 565, 565t, 568-569  
   in women, 657  
 Lower motor neuron disease, 1076-1077  
 Lown-Ganong-Levine pathway, 125  
 LSD (lysergic acid diethylamide), 1115t, 1117, 1120  
 Ludwig's angina, 860  
 Lumbar puncture, 963-964  
   in patient with brain tumor, 1062  
   in patient with seizures, 1056  
   indications for, 843, 966t  
 Lumbosacral plexopathy, 1078  
 Lung(s). *See also under* Pulmonary;  
   Respiratory.  
   aging of, 187  
   air pollution effects on, 219  
   anatomy of, 181  
   auscultation of, 178t, 179t, 180  
   biopsy of, 214, 939-940  
   circulation in, 30, 181  
   compliance and inflation of, 182, 183f  
   gas exchange in, 30, 181, 185-187  
   growth of, 187  
   hyperinflation of, 182, 193  
   perfusion of, 184f, 184-185  
     ventilation-perfusion mismatch, 185-187, 186f  
   physiology of, 181-185  
   resting function of, 189-191, 190f-191f  
   transplantation of, 197, 200  
 Lung cancer, 213-216, 525-527  
   asbestos exposure and, 219  
   clinical presentation of, 213-214, 525  
   diagnosis and evaluation of, 214-215  
   epidemiology and risk factors for, 213, 525  
   genetics of, 525  
   hypertrophic osteoarthropathy and, 789  
   malignant pleural effusions in, 211  
   paraneoplastic syndromes in, 214, 214f, 525, 1096  
   pathology of, 213, 525  
   prognosis for, 216  
   solitary pulmonary nodule, 215  
   staging of, 214-216, 215t, 525-526, 526t  
   treatment of, 215-216, 526-527  
 Lung disease  
   inhalational injuries, 219-221, 220t  
   interstitial, 178, 201-208, 202t-203t  
     clinical manifestations of, 201, 202t-203t  
     diffuse alveolar hemorrhage, 206-207  
     drug-induced, 205, 206t  
     hypersensitivity pneumonitis, 205, 205t  
     idiopathic pulmonary fibrosis, 207  
     in collagen vascular diseases, 205-206  
     in idiopathic inflammatory myopathies, 760  
   in sarcoidosis, 201-204, 204t  
   in scleroderma, 754-756, 757t  
   pathophysiology of, 201  
   physical findings in, 179t  
   pulmonary infiltrates with eosinophilia, 207  
   pulmonary vasculitis, 206  
   rare diseases, 207-208  
   obstructive, 182, 193-200, 194t  
     air pollution and, 219  
     antihypertensives in, 172t



- Lung disease (*Continued*)  
 asthma, 194–195, 195t  
 breathing disorders in, 218  
 bronchiectasis, 196–197  
 chronic obstructive pulmonary disease, 195–196  
 cystic fibrosis, 197, 197t  
 diagnosis of, 190  
 pathophysiology of, 193–194, 194t  
 treatment of, 197–200, 198t, 199f  
 pneumoconiosis, 202t, 219  
 Lung sounds, 179t, 180  
 Lung volume(s), 182  
 in pulmonary disease, 193, 194t  
 pulmonary vascular resistance and, 184  
 testing of, 189–191, 190f  
 Lung volume reduction surgery, 200  
 Lupus anticoagulant, 509, 751  
 Lupus cerebritis, 745, 746  
 Lupus nephritis, 745, 746  
 Luteinizing hormone, 583, 585–586, 1123  
 in female, 651, 652f  
 in male, 615, 616f  
 pituitary tumors secreting, 590  
 Luteinizing hormone–releasing hormone analogues, for prostate cancer, 543, 544t, 678–679  
 Lyme disease, 737, 798, 828, 843  
 arthritis in, 828, 897  
 immunization against, 828  
 meningitis in, 848t, 849  
 Lymph nodes, 466, 466f, 467  
 Lymphadenopathy, 467, 467t, 480, 828–832, 829t  
 causes of, 467, 467t  
 fever with, 828–832, 829t  
 generalized, 467, 828–831  
 in cat-scratch disease, 831  
 in cytomegalovirus infection, 830  
 in Epstein-Barr virus infection, 829  
 in granulomatous disease, 831  
 in HIV-1 infection, 828–829, 922t, 923  
 in Hodgkin's disease, 473  
 in non-Hodgkin's lymphomas, 467, 469  
 in oculoglandular fever, 831  
 in plague, 831–832  
 in pyogenic infection, 831  
 in sexually transmitted diseases, 908t  
 in toxoplasmosis, 830–831  
 in tuberculosis, 831  
 in tularemia, 831  
 inguinal, 831  
 regional, 831–832  
 Lymphangioliomyomatosis, 203t, 207  
 Lymphatic filariasis, 947t, 948  
 Lymphedema, 161–162  
 Lymphoblastic lymphoma, 472  
 Lymphocytes, 465–467  
 B cells, 465, 466f, 804  
 disorders of, 467–480  
 donor lymphocyte infusion, 435  
 normal values for, 432t, 1125  
 T cells, 465–466, 805  
 Lymphocytic choriomeningitis virus infection, 847  
 Lymphocytic gastritis, 351  
 Lymphocytic thyroiditis, 598  
 Lymphocytosis, 462, 480  
 heterophile-negative, infectious causes of, 830t  
 in Epstein-Barr virus infection, 829  
 Lymphogranuloma venereum, 812, 831, 908t  
 Lymphoid system, 466f, 466–467  
 Lymphoma(s), 467–474, 477t  
 Burkitt's, 469, 470, 472, 518t, 704  
 diagnosis of, 467–468  
 fever in, 834  
 follicular, 470–471  
 gastric, 374–375, 469, 471  
 Hodgkin's, 472–474  
 hypercalcemia due to, 125-  
 dihydroxyvitamin D secretion by, 697  
 in renal transplant recipients, 309  
 lymphoblastic, 472  
 mantle cell, 471–472  
 non-Hodgkin's, 468–472  
 in HIV-1 infection, 934  
 primary central nervous system, 1063–1064  
 in HIV-1 infection, 931, 931t  
 rheumatic syndromes and, 789  
 Sjögren's syndrome and, 763  
 thyroid, 601  
 Lymphomatoid granulomatosis, 206  
 Lymphoproliferative disorder, post-transplant, 309, 479–480  
 Lymphotoxin, 821  
 Lynch syndromes, 376  
 Lysergic acid diethylamide (LSD), 1115t, 1117, 1120
- M**
- M proteins, 476, 477t  
 in multiple myeloma, 476–478  
 in Waldenström's macroglobulinemia, 477t, 479  
 M<sub>1</sub> heart sound, 40, 41f  
 Machupo hemorrhagic fever, 957  
 Macrocytic anemia, 450t, 451–454  
 Macrolides, 817t  
 Macrophage colony-stimulating factor, 432t, 433, 462  
 Macrophages, 432, 462, 805  
 Macula densa, 231f, 232–233  
 Maculopathy, diabetic, 636  
 "Mad cow disease," 797  
 Magnesium  
 deficiency of, 694, 706–707  
 dietary, 694  
 excessive renal losses of, 707  
 extracellular, 693  
 for torsades de pointes, 131  
 functions of, 693–694  
 homeostasis of, 693f, 693–694  
 imbalances of, 706t, 706–707  
 hypermagnesemia, 706  
 hypocalcemia and, 702  
 hypomagnesemia, 706–707  
 in nutritional formulas, 560t  
 intracellular, 243, 244f, 693, 693f  
 Magnesium (*Continued*)  
 proximal tubule absorption of, 236  
 serum level of, 693, 1123  
 Magnesium ammonium phosphate stones, renal, 279, 279t, 281  
 Magnesuria, 694  
 Magnetic resonance angiography  
 in cardiovascular disease, 60  
 in neurologic disorders, 966  
 Magnetic resonance  
 cholangiopancreatography, 338, 385  
 Magnetic resonance imaging  
 in cardiovascular disease, 59–60  
 coarctation of aorta, 73  
 in epilepsy, 1056  
 in gastrointestinal disease, 338  
 in Graves' disease, 596  
 in hepatocellular carcinoma, 420t  
 in multiple sclerosis, 1070, 1071f  
 in neurologic disorders, 964–966, 966t  
 in osteomyelitis, 897  
 in renal disease, 242  
 in respiratory disease, 189  
 in rheumatic diseases, 734  
 in stroke, 1040  
 in Wilson's disease, 571  
 of brain abscess, 1065  
 of central nervous system tumors, 1062, 1064  
 pituitary, 586  
 Magnetic resonance spectroscopy, in persistent vegetative state, 972  
 Major histocompatibility complex, 465–466  
 Malabsorption, 320–327  
 clinical features of, 322, 323t  
 evaluation in, 325f, 325–326  
 in bacterial overgrowth syndrome, 326–327  
 in celiac sprue, 326  
 mechanisms of, 321–322, 322f  
 tests for, 322–325, 324t  
 Malaria, 945  
 fever in, 822, 826  
 prophylaxis for, 944  
 Maldigestion, 321, 325–326  
 Malignant astrocytomas, 1063  
 Malignant hypertension, 169  
 Malignant hyperthermia, 821, 996, 996t, 1091, 1091t, 1093t  
 Malignant mastocytosis, 714  
 Malignant nephrosclerosis, 287  
 Malignant otitis externa, 855, 1066  
 Malignant pleural effusion, 210–211  
 Malingering, 993  
 Mallory-Weiss tear, 318t  
 Malnutrition, 557–558, 558t  
 MALT lymphomas, 375, 468, 469, 471  
 Mammography, 521, 531  
 Manganese  
 hypercalcemia and intoxication with, 699  
 in nutritional formulas, 560t  
 parkinsonism induced by, 1025  
 Mania, 989–992, 991t  
 Mannitol, for cerebral edema, 409, 1042, 1047, 1062  
 Mantle cell lymphoma, 471–472  
 Marburg hemorrhagic fever, 828, 957

- Marfan syndrome, 33, 39, 159, 578–579, 579t  
 aortic dissection in, 160, 160f  
 in pregnancy, 153
- Marijuana, 1114t, 1119–1120
- Mast cells, 432
- Mastectomy, 531–532
- Mastocytosis, malignant, 714
- May-Hegglin anomaly, 492
- Mazindol, for obesity, 628
- MBDB (*N*-methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-butanamine), 1121
- MDEA (3,4-methylenedioxyethylamphetamine), 1121
- MDMA (3,4-methylenedioxy-methamphetamine), 1116t, 1117, 1121
- Mean corpuscular hemoglobin concentration, 1125
- Mean corpuscular volume  
 in anemia, 450, 450t  
 normal values for, 432t, 1125
- Measles, 829t, 864  
 immunization against, 943
- Mebendazole, for helminthic infections, 947t, 947–948
- Mechanical ventilation, 224–225  
 complications of, 225–226, 904–905
- Mechanoreceptors, respiratory, 183–184
- Meckel's diverticulum, 318t
- Meclizine, for vertigo, 1018t
- Medial epicondylitis, 785t
- Mediastinum, 211  
 displacement of, 179t  
 masses of, 211, 211f
- Medicaid, 1108
- Medicare, 1107–1108
- Medullary cystic disease, renal, 276t, 278
- Medullary sponge kidney, 276t, 278
- Medullary thyroid carcinoma, 601–602
- Mefloquine, for malaria prophylaxis, 944
- Megakaryocytes, 432  
 congenital defects of production of, 492  
 in myelodysplasia, 453, 492
- Megaloblastic anemia, 451–454, 452t, 453t
- Meglitinides, for diabetes mellitus, 630, 631t, 632
- Meige's syndrome, 1026t
- Melanocytes, 1125
- Melanoma, 522t, 535–536
- Melena, 317, 318, 319f
- Melioidosis, 954t
- Melphalan, for multiple myeloma, 478
- Membranoproliferative glomerulonephritis, 268, 268t
- Membranous glomerulopathy, 265t, 265–266, 266f
- Memory cells, 807
- Memory disturbances, 980–981, 981t, 987.  
*See also* Amnesia.
- Memory function, 986–987
- Ménétier's disease, 351
- Meniere's syndrome, 1011, 1012, 1016–1018
- Meningeal carcinomatosis, 849
- Meningioma  
 intracranial, 1063  
 spinal cord, 1064
- Meningitis, 844–850  
 acute bacterial, 844–847  
 clinical features of, 843, 845  
 differential diagnosis of, 844, 846  
 epidemiology of, 844  
 immunization against, 847  
 laboratory diagnosis of, 811–812, 843, 845t, 845–846  
 pathogenesis/pathophysiology of, 844–845  
 sinusitis and, 856  
 treatment and outcome of, 843, 846–847, 847t
- aseptic, 847–848  
 cerebrospinal fluid findings in, 844t  
 coccidioid, 848, 848t  
 cryptococcal, 848, 848t  
 histoplasmal, 848, 848t, 849  
 in comatose patient, 967, 968  
 in HIV-1 infection, 848, 848t, 931–932  
 in infective endocarditis, 872  
 in Lyme disease, 828, 848t, 849  
 subacute or chronic, 848t, 848–850, 986  
 syphilitic, 848t, 848–849  
 tuberculous, 844t, 845, 848, 848t, 851–852
- Meningococcal infection. *See* *Neisseria* infection, *N. meningitidis*.
- Meningoencephalitis, 843–850. *See also* Encephalitis; Meningitis.  
 in HIV-1 infection, 932  
 in immunocompromised host, 843, 844t
- Menopause  
 cognitive changes in, 664  
 hormonal replacement therapy in, 17, 656t, 656–657, 657t  
 osteoporosis and, 658–659
- Menorrhagia, 489, 654–655
- Men's health, 667–680  
 benign prostatic hyperplasia and, 667–671  
 causes of lower urinary tract symptoms, 667, 668f, 668t  
 erectile dysfunction and, 673–677  
 hypogonadism and, 587–588, 615–618  
 penile cancer and, 679  
 prostate cancer and, 677–679  
 prostatitis and, 671–673  
 testicular cancer and, 679–680
- Menstruation  
 abnormal uterine bleeding, 654–655, 655t  
 absence of, 653t, 653–654, 654t  
 constitutional delay in onset of, 654  
 dysmenorrhea and, 651–652  
 mood changes and, 664  
 normal cycle of, 586, 651, 652f  
 premenstrual syndrome and, 652–653, 653f
- Mental status examination, 965t, 979, 983, 985t  
 of elderly persons, 1103–1104
- Meperidine abuse, 1116t, 1117, 1121
- Meralgia paresthetica, 1079–1080
- 6-Mercaptopurine, for inflammatory bowel disease, 369t, 370
- Mesalamine, for inflammatory bowel disease, 369
- Mesangial cells, glomerular, 230–231, 231f, 259
- Mescaline, 1115t, 1120
- Messenger RNA, 4–7
- Meta-analyses, 17
- Metabolic acidosis, 254–256, 255t  
 hyperchloremic, 297  
 osteomalacia and, 713
- Metabolic alkalosis, 257–258  
 in primary aldosteronism, 612
- Metabolic bone disease, 709–714, 710t
- Metabolic coma, 967, 968t
- Metabolic encephalopathy, 967, 968t
- Metabolic nephropathy, 276, 305–306
- Metabolic syndrome, 89, 551, 565, 624
- Metal fume fever, 220
- Metanephries, urinary, 1124
- Metastases, 536  
 brain, 1064  
 carcinoid, 378  
 cardiac, 147  
 hepatic, 420  
 renal, 282  
 spinal cord compression from, 537–538
- Metered-dose inhalers, 198
- Metformin, for diabetes mellitus, 630, 631t, 632, 633
- Methadone, for opioid withdrawal, 1118
- Methamphetamine abuse, 1116t, 1118
- Methimazole, for Graves' disease, 596
- Methotrexate  
 for cancer, 543t  
 for Crohn's disease, 369t, 370  
 for idiopathic inflammatory myopathies, 762  
 for rheumatoid arthritis, 738  
 for spondyloarthropathies, 744  
 for systemic lupus erythematosus, 749  
 for vasculitis, 771  
 pulmonary toxicity of, 205, 206t
- N*-Methyl-1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-2-butanamine (MBDB), 1121
- 1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine (MPTP), 1121
- 1-Methyl-4-phenyl-4-piperidinoxypiperidene (MPPP), 1121
- Methyldopa, for hypertension, 171t
- 3,4-Methylenedioxy-ethylamphetamine (MDEA), 1121
- 3,4-Methylenedioxy-methamphetamine (MDMA), 1116t, 1117, 1121
- Methylphenidate  
 abuse of, 1116t, 1118  
 for narcolepsy, 977
- Methylprednisolone  
 for gout, 776t  
 for multiple sclerosis, 1072, 1072t  
 for optic neuritis, 1073  
 for spinal cord injury, 1049
- Methysergide, for migraine prophylaxis, 999t
- Metoclopramide  
 dystonia induced by, 1025  
 for gastroesophageal reflux disease, 342, 343t  
 for gastroparesis, 361  
 for nausea, 403
- Metolazone, 245–246, 246t
- Metoprolol  
 for angina, 95, 95t  
 for arrhythmias, 114t  
 for heart failure, 67

- Metoprolol (*Continued*)  
 for hypertension, 171t  
 for myocardial infarction, 105
- Metronidazole, 816t  
 for amebic hepatic abscess, 886  
 for brain abscess, 1065  
 for giardiasis, 945  
 for *Helicobacter pylori* infection, 356, 356t  
 for pelvic inflammatory disease, 662t  
 for protozoal infections, 946t
- Metrorrhagia, 655
- Mexiletine, for arrhythmias, 114t–116t
- Mezlocillin, 816t  
 for acute bacterial meningitis, 846
- Microalbuminuria, 238–239  
 in diabetic nephropathy, 266, 635
- Microangiopathic hemolytic anemia, 455–456
- Microcytic anemia, 450t, 450–451
- $\beta$ -Microglobulin, in chronic renal failure, 303
- $\beta_2$ -Microglobulin-associated amyloidosis, 790–791
- Microorganisms, pathogenic, 797–802  
 choice of antimicrobials for, 815  
 culture of, 813–814  
 evolutionary advantage of adaptable organisms, 803  
 host defenses against, 803–810  
 in septicemia, 837, 838t  
 laboratory diagnosis of, 811–814
- Microsporidium*, 801t
- Micturition syncope, 132t
- Middle cerebral artery, 1035  
 occlusion of, 1038t, 1039
- Miglitol, for diabetes mellitus, 631t, 632
- Migraine, 997–999, 998t, 999t, 1000f, 1018
- Milk-alkali syndrome, 684, 698–699
- Milkman's pseudofractures, 713
- Miller-Fisher syndrome, 1080
- Milroy's disease, 161
- Mineralocorticoids  
 deficiency of, 605, 607  
 primary excess of, 608t, 612–613  
 synthesis of, 603, 604f  
 treatment with, 607, 608, 612
- Minerals  
 in diet, 557  
 in nutritional formulas, 560, 560t
- Minimal change nephrotic syndrome, 259, 264, 264f
- Minimally invasive surgery  
 coronary, 149  
 for benign prostatic hyperplasia, 670
- Mini-Mental State Examination, 979, 983, 985t, 1103–1104
- Minocycline, for rheumatoid arthritis, 738
- Minoxidil, for hypertension, 171t
- Minute ventilation, respiratory sensors and, 184f
- Mirizzi syndrome, 427
- Misoprostol, to prevent NSAID-induced peptic ulcers, 356–357
- Mitgehen*, 1022
- Mithramycin, hypocalcemia induced by, 703
- Mitochondrial DNA, 9
- Mitochondrial encephalomyopathy with lactic acidosis and stroke-like episodes, 1090
- Mitochondrial myopathies, 1089–1090
- Mitomycin C  
 for anal cancer, 530  
 pulmonary toxicity of, 206t
- Mitoxantrone, for follicular lymphomas, 470
- Mitral regurgitation, 43, 43t, 44, 57f, 78t, 79t
- Mitral stenosis, 78t, 79t, 80–81, 81f  
 in pregnancy, 153  
 perioperative risks in patients with, 152
- Mitral valve, 23, 24, 40
- Mitral valve prolapse, 42, 43t, 79t, 82–83  
 infective endocarditis and, 876
- Mobitz I second-degree heart block, 129–130, 130f  
 postinfarction, 106
- Mobitz II second-degree heart block, 129–130  
 postinfarction, 106
- Modafinil, for narcolepsy, 977
- Molds, 801
- Molecular diagnostics, 11–12, 813  
 in dementia, 987  
 in hereditary ataxias, 1028  
 in neurologic disease, 966, 966t
- Molecular epidemiology, 524
- Molecular therapeutics, 12–13
- Molluscum contagiosum, 929t
- Monoamine oxidase inhibitors, 990
- Monobactams, 816t
- Monoclonal antibodies  
 for cancer, 544  
 for inflammatory bowel disease, 13, 369t, 370  
 for rheumatoid arthritis, 738–739
- Monoclonal gammopathies (neuropathies in, 1081  
 of unknown significance, 476, 477t
- Monoclonal immunoglobulin deposition disease, 267
- Monocytes, 432, 433, 461, 462  
 normal values for, 432t, 1125
- Monogenic disorders, 8–9
- Mononeuritis multiplex, 1080
- Mononeuropathies, 1078–1080, 1077t  
 diabetic, 637
- Mononucleosis syndromes, 824, 828–830
- Monospot-negative, 830, 830t
- Monospot test, 830, 830t, 858
- Mood disorders, 989–992, 990t, 991t  
 in elderly persons, 1104  
 in women, 663–664
- Moon facies, 609
- Moraxella catarrhalis* infection, 799
- otitis media, 855
- Moricizine, for arrhythmias, 114, 114t–116t
- Morphea, 755, 756t
- Morphine  
 abuse of, 1116t, 1117  
 for myocardial infarction, 102
- Mortality  
 age- and gender-related causes of, 649  
 brain death, 972t, 972–973
- Mortality (*Continued*)  
 from sepsis, 837  
 sudden cardiac death, 132–134, 133t
- Motility disorders, esophageal, 344–346, 345f, 345t
- Motor examination, 965t
- Motor neuron disease, 1076–1078, 1077t
- Motor neuropathy, multifocal, 1080–1081
- Motor response to pain, in comatose patient, 968t, 968–970
- Motor system, 1019, 1020f–1021f
- Motor system disorders, 1019–1029, 1020t.  
*See also* Ataxia; Movement disorders.
- Motor unit, 1075, 1085
- Motor unit potentials, 1075, 1076f
- Movement disorders, 1019–1029  
 cerebellar ataxias, 1027–1028, 1028t  
 hyperkinetic, 1020, 1022, 1022t, 1025–1027  
 hypokinetic, 1020, 1022–1025
- MPPP (1-methyl-4-phenyl-4-propionoxypiperidine), 1121
- MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine), 1121
- Mu heavy chain disease, 477t, 479
- Mucormycosis, rhinocerebral, 856
- Mucosa-associated lymphoid tissue lymphomas, 375, 468, 469, 471
- Mucosa-associated lymphoid tissues, 467
- Multifocal atrial tachycardia, 122f, 122–123
- Multifocal motor neuropathy, 1080–1081
- Multinodular goiter, toxic, 597
- Multiple endocrine neoplasia  
 gastrointestinal tumors and, 358, 360  
 hypercalcemia and, 697, 698  
 hyperparathyroidism and, 697  
 insulinoma and, 642  
 pheochromocytoma and, 613
- Multiple myeloma, 476–479, 477t, 478t  
 amyloidosis and, 790–791  
 bone disease and, 477, 714  
 hypophosphatemia and, 691  
 renal disease in, 267–268, 276, 477–478  
 rheumatic syndromes in, 790
- Multiple organ dysfunction syndrome, 226
- Multiple personality disorder, 993
- Multiple sclerosis, 1069–1072, 1070t, 1071f, 1072t
- Multisystem atrophy, 1024
- Mumps, 847, 896
- Munchausen syndrome, 993
- Munchausen syndrome by proxy, 993
- Murine typhus, 827
- Murmurs, 39, 42–44, 42  
 Austin Flint, 43t, 80  
 continuous ("machinery"), 44, 45t  
 definition of, 40, 42  
 diastolic, 40, 43–44, 44f, 45t  
 ejection, 42–43, 44f, 45t  
 grading intensity of, 42, 43t  
 Graham Steell, 43t, 83  
 in angina, 90–91  
 in aortic insufficiency, 43  
 in aortic regurgitation, 79t, 80  
 in aortic stenosis, 43, 44f, 72, 72t, 77, 79t  
 in atrial septal defect, 74t, 75  
 in Ebstein's anomaly, 72t  
 in heart failure, 65



- Murmurs (Continued)**  
 in hypertrophic cardiomyopathy, 43  
 in infective endocarditis, 872  
 in mitral regurgitation, 43, 44, 79t, 82  
 in mitral stenosis, 43, 44f, 81  
 in mitral valve prolapse, 79t, 83  
 in patent ductus arteriosus, 44, 74t, 76  
 in pulmonic regurgitation, 83  
 in pulmonic valve stenosis, 43, 72t, 73  
 in tricuspid regurgitation, 43, 44, 79t, 83  
 in tricuspid stenosis, 43, 79t  
 in ventricular septal defect, 74t, 75  
 innocent, 40, 43  
 physiologic, 40  
 systolic, 42–43, 45t
- Murphy's sign**, 427
- Muscle(s)**  
 age-related changes in, 1102t  
 biopsy of, 761, 1087, 1092t  
 contractures of, 1085  
 cramps of, 1085  
 diseases of, 1085–1094. *See also* Myopathy(ies).  
 examination of, 1086  
 fasciculation of, 1076  
 fibrillation of, 1076  
 infections of, 883–884  
 organization and structure of, 1085, 1086f  
 respiratory, 182, 183  
   evaluating strength of, 190  
   in idiopathic inflammatory myopathies, 760  
   in obstructive lung disease, 194  
   sepsis and failure of, 840  
   testing strength of, 759, 1086  
   weakness of, 1019, 1075, 1076t, 1085  
 Muscle-contraction headache, 1001  
 Muscular dystrophies, 1085, 1087, 1088t  
 Musculoskeletal anatomy, 733f
- Mutations**, 7–8  
 diseases caused by, 8–9  
 evolutionary advantage of adaptable organisms, 803  
 identification of, 10–11  
 lethal, 7, 8  
 molecular basis of, 7, 7t  
 X-linked, 8
- Myalgia**, 1085
- Myasthenia gravis**, 961, 1076, 1095–1096
- Myasthenic syndrome(s)**  
 drug-induced, 1097  
 Lambert-Eaton, 539t, 1096–1097
- Mycobacterium** infection, 800, 813–814  
 cutaneous, 881  
 detection of, 814  
 fever of unknown origin in, 833  
*M. avium* complex, 800  
   in HIV-1 infection, 800, 923, 927, 933t  
   prophylaxis for, 927, 928, 928t  
*M. avium* *scrofulaceum*, 831  
*M. leprae*, 800  
*M. marinum*, 881  
*M. tuberculosis*, 800. *See also* Tuberculosis.  
 septic arthritis, 896–897
- Mycophenolate mofetil**  
 adverse effects of, 309t  
 for myasthenia gravis, 1096  
 for renal transplant recipients, 307, 308  
 for systemic lupus erythematosus, 748–749
- Mycoplasma** infection, 798  
 laboratory tests for, 814  
*M. hominis*, 798  
*M. pneumoniae*, 798, 826  
   pneumonia, 861–863, 862t, 864t, 866
- Mycotic aneurysms**, 1044, 1067
- Myelodysplastic disorders**, 435, 438–439, 439t, 440t  
 drug-induced, 492  
 macrocytic anemia in, 453
- Myelofibrosis**, 442, 492
- Myeloid metaplasia**, agnogenic, 442
- Myeloma** kidney, 267–268, 276, 477–478
- Myelopathy**, tuberculous, 852
- Myelophthisis**, 463
- Myeloproliferative disorders**, 431, 435, 440–444, 509
- Myerson sign**, 965t
- Myocardial infarction**, 98–107  
 antihypertensives in, 172t  
 cocaine-induced, 1119, 1120f  
 complications of, 105f, 105–107, 107f  
 electrocardiogram in, 51–53, 52f, 53t, 98–99, 99f, 102, 103f, 106, 107f  
 future therapies for, 108  
 in elderly persons, 1102  
 in women, 657, 658  
 myocardial necrosis in, 98–100  
 non-ST segment elevation, 87–88, 98–99, 99f  
   management of, 100–102, 101f  
 pain of, 33, 34t, 98  
 perioperative, 151–152  
 postinfarction management of patients with, 108  
 right ventricular, 106–107, 107f  
 serum markers for, 100, 100f  
 silent, 98, 100  
 ST segment elevation, 88, 98, 99f  
   management of, 101f, 102–105  
 sudden death after, 132–134, 134t
- Myocardial ischemia**. *See also* Coronary heart disease.  
 atherosclerotic, 87–88, 88f  
 cardiogenic shock due to, 223  
 electrocardiogram in, 51  
 nonatherosclerotic causes of, 89  
 pathophysiology and consequences of, 90  
 positron emission tomography in, 60f  
 stress testing for, 53–55
- Myocardial necrosis**, 98–100
- Myocardial oxygen consumption**, 29–30, 89–90  
 in shock, 223
- Myocardial perfusion imaging**, 55–57
- Myocardial stunning**, 90
- Myocarditis**, 137
- Myocardium**  
 causes of dysfunction of, 63  
 contraction of, 23, 26f, 26–27  
 injury of, 147–148
- Myocardium (Continued)**  
 innervation of, 26  
 sepsis and dysfunction of, 839–840  
 structure and function of, 23
- Myoclonic epilepsy**, 1054  
 and ragged red fibers, 1090  
 juvenile, 1054
- Myoclonic seizures**, 1054
- Myoclonus**, 1022t, 1026–1027  
 in cancer, 539t  
 sleep, 975
- Myocytes**, 23, 26  
 contraction of, 23, 26f, 26–27  
 left ventricular remodeling after loss of, 64
- Myofascial pain syndrome**, 783
- Myofibrils**, 23
- Myogenic mechanism**, in renal autoregulation, 232
- Myoglobin**, 1125
- Myoglobinuria**, 1085, 1093–1094  
 drug-induced, 1093, 1093t  
 glycogenoses with exercise intolerance and, 1089  
 in malignant hyperthermia, 1091
- Myonecrosis**, 883–884
- Myopathy(ies)**, 1085–1094  
 acute quadriplegic (critical illness), 1093  
 assessment of, 1085–1087  
 classification of, 1086t  
 clinical features of, 1076t  
 congenital, 1085, 1088, 1088t  
 drug-induced, 761t, 1093  
 in Cushing's disease, 1093  
 in diabetic patient, 1093  
 in HIV-1 infection, 934  
 in hyperthyroidism, 1093  
 inflammatory, 759–762, 760t, 761t, 1092t, 1092–1093  
 metabolic, 1085, 1088–1089, 1089t  
 mitochondrial, 1089t, 1089–1090  
 muscle biopsy in, 761, 1087  
 steroid, 731  
 toxic, 1093, 1093t
- Myositis**  
 acute inflammatory, 733  
 dermatomyositis, 205–206, 759–762, 760t, 761t, 1085, 1092t, 1092–1093  
 in scleroderma, 757t  
 inclusion body, 759, 1092t, 1092–1093  
 infectious, 1093  
 polymyositis, 205–206, 759–762, 760t, 761t, 1085, 1092t, 1092–1093
- Myotonia(s)**, 1085  
 congenita, 1090, 1091t  
 nondystrophic, 1090–1091
- Myotonic dystrophy**, 616, 1087, 1088t
- Myxedema**, pretibial, 596
- Myxedema coma**, 600
- Myxoma**, cardiac, 147, 834
- N**
- Nadolol**  
 for angina, 95, 95t  
 for migraine prophylaxis, 999t

- Nafcillin, 816t  
for pneumonia, 868t  
for staphylococcal infection, 827, 831, 865, 874t, 875
- Nalmefene, for alcoholism, 1114
- Naloxone, for opioid overdose, 1118
- Naltrexone, for alcoholism, 1114
- Naproxen, renal toxicity of, 297
- Narcolepsy, 977
- Nasal infection, 855
- Nasogastric tube feeding, 559
- Nateglinide, for diabetes mellitus, 631t, 633
- Natural killer cells, 467, 806, 807
- Near-drowning, 221
- Nebulizers, bronchodilator delivery via, 198
- Necator americanus* infection, 947
- Neck pain, 1003–1004, 1004t, 1005f
- Neck stiffness  
bacterial meningitis with, 843, 844, 845  
brain abscess with, 1065  
encephalitis with, 850
- Necrotizing fasciitis, 883, 884
- Negative predictive value of test, 522
- Neisseria* infection, 799, 804  
*N. gonorrhoeae*, 799, 813, 826, 899, 907, 911–913, 913f  
in women, 650, 661, 662, 912  
perihepatitis, 885, 912  
pharyngitis, 860, 912  
septic arthritis, 895, 896t, 912  
*N. meningitidis*, 799  
bacteremia, 839  
diagnosis of, 811, 812t  
host defenses against, 809  
immunization against, 847, 944  
meningitis, 844–847  
skin lesions in, 827, 839, 845
- Nelfinavir, for HIV-1 infection, 926t
- Nelson's syndrome, 612
- Neonatal alloimmune thrombocytopenia, 494–495, 495t
- Neonatal circulation, 71
- Neonatal jaundice, 396
- Neonatal lupus erythematosus, 748
- Neonatal purpura fulminans, 508
- Nephritis  
acute interstitial, 273, 274t  
hereditary, 271  
lupus, 745, 746  
radiation, 275
- Nephrogenic diabetes insipidus, 276, 590t, 590–591
- Nephrolithiasis, 279t, 279–281, 280f  
hyperparathyroidism and, 688, 697  
hyperuricemia and, 775  
in Wilson's disease, 571
- Nephron(s), 229–232, 230f  
adaptation to loss of, 301, 302f  
distal, 234f, 234–235
- Nephropathy  
AIDS-related, 265  
analgesic, 274–275  
diabetic, 266–267, 267f, 634–636  
IgA, 270f, 270–271  
ischemic, 285–286, 286t  
light chain cast, 267
- Nephropathy (Continued)  
metabolic, 276  
reflux, 274  
tubulointerstitial, 273–276, 274t, 275t
- Nephrosclerosis  
hypertensive, 275, 287  
malignant, 287
- Nephrosis, lipid, 264, 264f
- Nephrotic syndrome, 240, 240t, 261t, 263–270  
diabetic nephropathy, 266–267, 267f  
essential mixed cryoglobulinemia, 268–269  
focal segmental glomerulosclerosis, 264–265, 265f, 265t  
Henoch-Schönlein purpura, 269–270  
in dysproteinemias and amyloidosis, 267f, 267–268  
membranoproliferative glomerulonephritis, 268, 268t  
membranous glomerulopathy, 265t, 265–266, 266f  
minimal change, 259, 264, 264f  
peritonitis and, 887  
renal vein thrombosis in, 288–289  
systemic lupus erythematosus  
glomerulonephritis, 269, 269f, 269t  
with “active” urine sediment, 261t, 264t, 268–270  
with “bland” urine sediment, 261t, 264t, 264–268
- Nephrotoxins, 296–298
- Nerve conduction studies, 964, 1076
- Nerve entrapment syndromes, 1079t, 1079–1080
- Nesiritide, for heart failure, 68
- Neuralgia  
glossopharyngeal, 1003  
occipital, 1003  
postherpetic, 881, 1003  
trigeminal, 1003
- Neurinoma, acoustic, 1012, 1016
- Neuritis  
acute autoimmune brachial, 1078  
optic, 1009–1010, 1072–1073  
retrobulbar, 1009, 1072
- Neuroblastoma, 518t
- Neurocutaneous disorders, 1032–1033
- Neurocysticercosis, 844, 852f, 853, 948
- Neurofibromatosis, 613, 1032, 1061
- Neuroimaging, 964–966, 966t  
in epilepsy, 1056  
in multiple sclerosis, 1070, 1071f  
in stroke, 1040  
of brain abscess, 1065  
of brain tumor, 1062
- Neuroleptic malignant syndrome, 821, 996, 996t, 1091
- Neurologic disorders  
categories of, 964t  
headache and, 997–1003  
insomnia related to, 976t  
lesion location and symptoms of, 961, 962t, 963t  
uremia and, 305  
vertigo and, 1015–1018
- Neurologic evaluation, 961–966  
electrophysiologic studies in, 964  
examination in, 961–963, 963f, 965t  
genetic and molecular testing in, 966, 966t  
history in, 961, 962t, 963t  
imaging studies in, 964–966, 966t  
in diabetes mellitus, 637  
in HIV-1 infection, 924  
in rheumatic diseases, 732  
lumbar puncture in, 963–964, 966t  
of elderly persons, 1103  
tissue biopsies in, 964
- Neuromuscular diseases, 1075–1083  
classification of, 1075, 1076t  
clinical features of, 1075, 1076t  
diagnosis of, 1075–1076  
motor neuron disease, 1076–1078, 1077t
- Neuromuscular junction disease, 961, 1076t, 1095–1097, 1096t  
erectile dysfunction and, 674
- Neuromyelitis optica, 1072
- Neuropathy(ies)  
alcohol-nutritional, 1083  
amyloid, 1081–1092  
ataxic-ophthalmoplegic, 1080  
diabetic, 628, 636–637, 1082t, 1082–1083  
hereditary, 1081–1082, 1082r  
immune-mediated ataxic, 1081  
in cancer, 539t, 1081  
in monoclonal gammopathies, 1081  
multifocal motor, 1080–1081  
optic, 9, 1010  
peripheral, 1078–1083
- Neuropsychological testing, 983, 985t
- Neurosyphilis, 848t, 848–849, 910
- Neutropenia, 463t, 463–464, 939  
ecthyma gangrenosum and, 879  
fever of unknown origin and, 834–835  
infections and, 939t, 940–941  
sepsis and, 838t, 840
- Neutrophilia, 462, 463, 463t
- Neutrophils, 461, 805  
impaired function of, 938–939  
in aplastic anemia, 435t  
in myelodysplasia, 438–439  
normal values for, 432t, 1125  
peripheral, determinants of number of, 462–463
- Nevirapine, for HIV-1 infection, 926t
- New York Heart Association Functional Classification, 36, 36t
- Niacin  
for hyperlipidemia, 567, 567t, 568  
myopathy induced by, 1093
- Nicoladoni-Branham sign, 161
- Nicotine replacement therapy, 200
- Nifedipine  
for angina, 95t, 96  
for aortic regurgitation, 80  
for hypertension, 171t  
for pulmonary hypertension, 167  
in heart failure, 67  
in myocardial infarction, 105
- Night-eating syndrome, 551
- Nightmares, 977

- Nil disease, 264, 264f  
 Nipah virus, 954t  
 Nitrates  
   for angina, 91t, 94–95, 95t, 97  
   for heart failure, 67  
   in diastolic dysfunction, 69  
 Nitric oxide, 481  
   for pulmonary hypertension, 167  
   in erectile function, 674, 674f  
 Nitrofurantoin, pulmonary toxicity of, 205, 206t  
 Nitrogen dioxide inhalation injury, 220  
 Nitroglycerin  
   for angina, 91t, 92f, 95, 100  
   for heart failure with pulmonary edema, 68  
   for hypertensive emergency, 173t  
   for myocardial infarction, 100, 105  
 Nitroprusside  
   for heart failure with pulmonary edema, 68  
   for hypertensive emergency, 173t  
 Nitrosoureas, tubulointerstitial nephropathy induced by, 275  
 Nizatidine  
   for gastroesophageal reflux disease, 343t  
   for stress ulcer prevention, 350  
*Nocardia* infection, 800  
   brain abscess, 1065  
 Nocturia, 1107  
 Nocturnal dyspnea, paroxysmal, 34, 65  
 Nocturnal hemoglobinuria, paroxysmal, 456–457  
 Nocturnal hypoglycemia, 640  
 Non-Hodgkin's lymphoma, 468–472  
   causes of, 469  
   classification of, 468t, 468–469  
   diagnosis and evaluation of, 469t, 469–470  
   gastric, 374–375  
   in HIV-1 infection, 479, 934  
   in renal transplant recipients, 309  
   staging of, 469, 470t  
 Non-nucleoside reserve transcriptase inhibitors, 817t, 926t, 926–927  
 Non-REM sleep, 975, 976t  
 Nonsteroidal anti-inflammatory drugs  
   antiplatelet effects of, 485, 497, 498t  
   for dysmenorrhea, 652  
   for fever, 822  
   for gout, 776, 776t  
   for Henoch-Schönlein purpura, 770  
   for migraine, 999, 1000f  
   for osteoarthritis, 781  
   for pericarditis, 143  
   for prostatitis, 672–673  
   for rheumatoid arthritis, 737–738, 738t  
   for spondyloarthropathies, 744  
   gastrointestinal toxicity of, 350, 738  
   hepatotoxicity of, 405  
   nephrotoxicity of, 297  
   peptic ulcer disease and, 352, 356–357, 357t  
   postinfarction, 107  
 Nontropical sprue, 326  
 Nonulcer dyspepsia, 357–358, 359f  
 Normal-pressure hydrocephalus, 986  
 Normocytic anemia, 450t, 454  
 Norwalk virus infection, 889, 891t, 891–892  
 Nosocomial infections, 903–906, 904t  
   bacteremia, 837, 905, 905t  
   evaluation of, 903  
   fever and, 834, 903, 904t  
   intravenous catheter-related, 905, 905t  
   pneumonia, 225–226, 862t, 903–905  
   related to intubation and mechanical ventilation, 225–226, 904–905  
   sinusitis, 855  
   surgical site, 906  
   urinary tract, 906, 906t  
 Nuclear cardiology, 55–57  
 Nucleic acid sequence-based amplification, 813  
 Nucleoside reserve transcriptase inhibitors, 817t, 926t, 926–927  
 Nucleotides, 3, 4f, 6  
   in genetic code, 5, 5t  
   microbial, assays for detection of, 813  
 Nutrients. *See also* Diet.  
   absorption of, 320–321  
   malabsorption of, 321–327  
   malnutrition and, 557–558, 558t  
   requirements for, 557  
 Nutritional assessment, 557, 558t  
 Nutritional support, 558–560  
   at home, 560  
   enteral, 558f, 558–559  
   hypercalcemia and, 696t, 699  
   in acute pancreatitis, 383  
   in acute tubular necrosis, 295  
   in inflammatory bowel disease, 370  
   indications for, 558, 559t  
   parenteral, 558f, 559, 560t  
   vitamins and minerals in solutions for, 560  
 Nylen-Bárány maneuver, 1015, 1016f  
 Nystagmus, 1015  
  
**O**  
 Obesity and overweight, 549–553  
   diabetes mellitus and, 628  
   lung function and, 212  
   medical consequences of, 551–552, 552t  
   obstructive sleep apnea and, 217  
   pathogenesis of, 549–551, 550f  
   treatment of, 552–553  
 Obsessive-compulsive disorder, 992  
 Obstructive lung disease, 182, 193–200, 194t. *See also* Lung disease, obstructive.  
 Obstructive shock, 223–224, 224t  
 Obstructive sleep apnea, 217, 975–976  
 Occipital lobe syndromes, 980t  
 Occipital neuralgia, 1003  
 Octreotide  
   for rapid gastric emptying, 361  
 Octreotide, for acromegaly, 589  
 Oculocephalic reflex, 970, 971  
 Oculoglandular fever, 831  
 Odynophagia, 341  
 Ofloxacin, for pelvic inflammatory disease, 662t  
 Olecranon bursitis, 784, 784t  
 Oligodendroglioma, 1063  
 Oligomenorrhea, 654  
 Oliguria. *See* Renal failure.  
 Olivopontocerebellar atrophy, 1024, 1028t  
 Olsalazine, for inflammatory bowel disease, 369  
 Omeprazole  
   for gastroesophageal reflux disease, 343t  
   for *Helicobacter pylori* infection, 356t  
   for peptic ulcer disease, 355t  
*Onchocerca volvulus* infection, 947t, 948  
 Oncocytoma, renal, 282  
 Oncogenes, 12, 517  
 Oncogenic osteomalacia, 693, 713  
 Ondansetron, for alcoholism, 1114  
 Ondine's curse, 217  
 Opening snaps, 42  
 Ophthalmic zoster, 828  
 Ophthalmologic examination, 1007–1009  
   in diabetes, 636  
 Ophthalmoplegia, 1009, 1009t  
   internuclear, 1009  
   progressive external, 1089t, 1090  
 Opioids  
   abuse of, 1115t–1116t, 1117–1118  
   pulmonary toxicity of, 206t  
   withdrawal from, 1118  
 Opium, 1116t  
 Opportunistic infections, 927–934, 937–941  
   disorders of immune response and, 937–938, 938t  
   disseminated mycoses, 940, 940f  
   impaired neutrophil function and, 938–939  
   in HIV-1 infection, 917, 918t, 923, 923t, 927–934  
   effect of antiretroviral therapy on, 928  
   management of, 927–934  
   prophylaxis for, 927, 928t  
   in neutropenia, 939t, 940–941  
   of central nervous system, 843, 844t  
   prevention and treatment of, 940–941  
 Opsoclonus, in cancer, 539t  
 Optic neuritis, 1009–1010, 1072–1073  
 Optic neuropathy, 9, 1010  
 Oral cancer, 527  
 Oral contraceptives, 655t, 655–656, 656t  
   depression and, 664  
   venous thrombosis and, 509  
 Oral glucose tolerance test, 621, 622t  
 Oral hairy leukoplakia, in HIV-1 infection, 923, 929  
 Oral hypoglycemic agents, 630–633, 631t  
 Oral rehydration therapy, 893–894, 894t  
 Oral ulcers and vesicles, 856t, 856–857  
   in HIV-1 infection, 929  
 Orchiectomy, 680  
 Organophosphate intoxication, 1097  
 Orlistat, for obesity, 628  
 Orthopaedics, 177  
 Orthostatic hypotension, diabetes mellitus and, 637  
 Orthostatic proteinuria, 238  
 Ortnier's syndrome, 81, 166  
 Oseltamivir, 817t  
 Osler's nodes, 872t  
 Osler-Weber-Rendu syndrome, 490

- Osmolality, 234, 246–247, 1123  
   calculated, 246  
   effective, 246  
   hyponatremia and, 248–249  
   measured, 246  
   seizures and, 1052t  
 Osmolar gap, 246  
 Osmolarity, urine, 293t  
 Osmotic diarrhea, 329t, 329–330, 330t  
 Osmotic diuresis, 249–250, 707  
 Osmotic equilibrium, 243  
 Osteitis fibrosa cystica, 697, 709, 710f–711f  
 Osteoarthritis, 731, 732t, 734, 779–781, 780t  
 Osteoarthropathy, hypertrophic, 789  
 Osteoblasts, 685–686, 686f, 710f  
 Osteoclasts, 684–686, 686f, 710f  
   in Paget's disease, 723, 724  
 Osteodystrophy  
   renal, 713, 713f  
   transplant, 714  
 Osteogenesis imperfecta, 492, 577, 578t, 714  
 Osteoid, 685–686, 710f  
 Osteomalacia, 711–713, 713f. *See also* Rickets.  
   hypophosphatemia and, 704–705, 713  
   oncogenic, 693, 713  
   vitamin D disorders and, 702  
 Osteomyelitis, 833, 897t, 897–898, 898t  
 Osteopenia, 717, 717t  
 Osteophytes, 779, 785  
 Osteoporosis, 649, 658–659, 659t, 715–722  
   bone mineral densitometry in, 709, 717–720, 718f, 719t  
   classification of, 717, 717t  
   clinical features of, 716  
   diagnosis of, 716–720  
   epidemiology of, 715  
   in transplant recipients, 714  
   peak bone mass and bone loss, 715, 716f  
   prevention of, 720  
   risk factors for, 715  
   secondary causes of, 717t  
   treatment of, 720–722, 721t  
 Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, 714  
 Osteosarcoma, in Paget's disease, 723, 726  
 Ostium primum defect, 74  
 Ostium secundum defect, 74, 76  
 Otitis externa, 855  
   malignant, 855, 1066  
 Otitis media, 855  
 Otosclerosis, 1012  
 Otorotoxic drugs, 1013  
 Oval fat bodies, 239  
 Ovary(ies)  
   cancer of, 518t, 522t, 523t, 534, 653, 661  
   polycystic ovary syndrome, 654  
   resistant ovary syndrome, 653  
 Overflow incontinence, 1106–1107, 1107t  
 Overlap syndrome, 747–748, 755  
 Overuse syndromes, 784, 785  
 Ovine corticotropin-releasing hormone test, 585  
 Ovulation  
   abnormal uterine bleeding and, 654–655  
   absence of, 654, 655  
   amenorrhea and, 653–654  
 Oxazepam, 1117  
   for vertigo, 1018t  
 Oxidative stress, 1101  
 Oximetry, 192  
 Oxybutynin, for urinary incontinence, 663t, 1107  
 Oxycodone abuse, 1115t, 1117  
 Oxygen  
   hemoglobin transport of, 185, 185f, 192, 449  
   in gas exchange, 183, 185  
   partial pressure of, 183–186, 191–192, 192t  
   supply to heart, 24, 29–30, 89–90  
 Oxygen therapy, 186, 224  
   for heart failure with pulmonary edema, 68  
   for high-altitude pulmonary edema, 221  
   for myocardial infarction, 100  
   for obstructive lung disease, 198–199  
   for pneumonia, 868  
   for smoke inhalation, 220  
 Oxyhemoglobin dissociation curve, 185, 185f  
 Oxytocin, 583, 584t, 590
- P**
- P wave, 47, 48f  
 P<sub>2</sub> heart sound, 40–42, 41f, 41t  
 Pacemakers, cardiac, 117, 118t  
   biventricular pacing, 69  
   for hypertrophic cardiomyopathy, 140  
   for postinfarction heart block, 106  
   wandering atrial, 120–121  
 Paclitaxel, 543t  
 Paget's disease  
   of bone, 709, 723–727, 724f–725f, 725t  
   of breast, 660  
 Pain  
   abdominal, 313–316, 314t, 316f  
   back, 1003–1004, 1004t  
   biliary, 426  
   breast, 660  
   chest, 33  
     anginal, 33, 34t, 90–92  
     cardiovascular causes of, 33, 34t, 90  
     in acute myocardial infarction, 33, 34t, 98  
     in esophageal disease, 341–342  
     noncardiac causes of, 35t  
     traumatic, 148  
   chronic pelvic pain syndrome in men, 671–673  
   dysmenorrhea, 651–652  
   headache, 997–1003  
   in aortic dissection, 33, 34t, 160  
   in bursitis, 784t, 784–785  
   in fibromyalgia syndrome, 785–786, 786t  
   in gallbladder disease, 35t  
   in gastroesophageal reflux, 35t  
   in gout, 774–775  
   in herpes zoster, 880, 1003  
   in lung cancer, 213  
   in myocardial infarction, 33, 34t, 98  
   in myonecrosis, 883  
   in osteoarthritis, 780  
 Pain (*Continued*)  
   in pancreatic cancer, 386  
   in pancreatitis  
     acute, 379–380, 382  
     chronic, 384, 386  
   in peptic ulcer disease, 35t  
   in pericarditis, 33, 34t, 142–143  
   in pulmonary embolism, 33, 35t, 163  
   in pulmonary hypertension, 35t, 166  
   in rheumatoid arthritis, 735  
   in sickle cell disease, 458  
   in tendinitis, 785, 785t  
   muscular, 1085  
   neck, 1003–1004, 1004t, 1005f  
   of malignant otitis externa, 855  
   postherpetic neuralgia, 881  
   reflex sympathetic dystrophy, 1003  
   rheumatic, 731  
   with swallowing, 341  
 Palla's sign, 163  
 Palpation  
   of chest, 178t, 180  
   precordial, 39  
 Palpitations, 34, 111–112  
 Pamidronate, for Paget's disease, 726  
 Pancoast's syndrome, 213  
 Pancreas  
   abscess of, 381–382, 886t, 886–887  
   anatomy and physiology of, 379, 380f  
   artificial, 638  
   cancer of, 386–387, 387f, 548t, 530  
   development of, 379  
   diabetes mellitus due to destruction of, 624–626, 625f–626f  
   divisum, 379  
 Pancreatic acinus, 379  
 Pancreatic cholera, 698  
 Pancreatic enzymes, 379  
   in acute pancreatitis, 380, 382  
   in chronic pancreatitis, 385  
   supplementation of, 385–386  
   tests for, 323–324  
 Pancreatic fistula, 382  
 Pancreatic function tests, 323–324  
   in chronic pancreatitis, 384–385  
 Pancreatic pseudocyst, 381–382  
 Pancreatitis  
   acute, 379–383, 380t, 381f, 382t, 383f  
   chronic, 325, 384t, 384–386, 385f  
   hypocalcemia in, 703  
   pancreatic abscess and, 886–887  
 Pancreatoscopy, 334  
 Pancrelipase, for chronic pancreatitis, 386  
 Panhypopituitarism, 615  
 Panic disorder, 992, 1056  
 Pantoprazole  
   for peptic ulcer disease, 355t  
   for Zollinger-Ellison syndrome, 360  
 Papanicolaou smear, 521, 534, 660  
 Papillary muscles, 23, 26  
   rupture of, 107, 148  
 Papillary thyroid carcinoma, 601–602  
 Papilledema, 1010, 1073  
 Papillitis, 1009, 1072  
 Paraesophageal hernia, 361–362  
 Parainfluenza virus infection, 823, 823t

- Paralysis  
   diaphragmatic, 212  
   hyperkalemic periodic, 1090, 1091t  
   hypokalemic periodic, 1090, 1091, 1091t  
   in spinal cord injury, 1048–1049  
   thyrotoxic periodic, 1091  
   Todd's, 971, 1040  
 Paramyotonia congenita, 1090, 1091t  
 Paramyxovirus infection, Paget's disease of bone and, 723  
 Paranasal sinuses  
   cancer of, 527  
   infection of, 855–856  
   transillumination of, 856  
 Paraneoplastic syndromes, 539, 539t  
   in esophageal cancer, 373  
   in lung cancer, 214, 214f, 525  
   Lambert-Eaton myasthenic syndrome, 539t, 1096–1097  
 Parasitic infections  
   biliary, 428  
   central nervous system, 852–853, 852f–853f  
 Parasomnias, 976–977  
 Parasternal retraction, 39  
 Parasympathetic nervous system, 1075  
 Parathyroid adenoma, 697  
 Parathyroid gland, 686  
 Parathyroid hormone, 686–687  
   calcium regulation by, 235–236, 684, 686–687  
   cancers associated with ectopic secretion of, 697  
   for hypoparathyroidism, 701  
   for osteoporosis, 722  
   imbalances of. *See* Hyperparathyroidism; Hypoparathyroidism.  
   in osteitis fibrosa cystica, 709  
   “phosphatonin” and, 693  
   renal effects of, 687  
   resistance to, 701  
   skeletal effects of, 687  
   structure and actions of, 687f  
   vitamin D metabolism and, 687  
 Parathyroid hormone–related peptide  
   in hypercalcemia of malignancy, 696–697  
   in hypophosphatemia, 705  
 Parathyroidectomy, hungry bone syndrome after, 702–703, 709  
 Paratonia, 1022  
 Parenteral nutrition, 558f, 559, 560t  
   hypercalcemia and, 696t, 699  
 Parietal cells, 348  
 Parietal lobe syndromes, 980t  
 Parietal lobe tumors, 1061. *See also* Brain tumors.  
 Parkinsonism  
   drug-induced, 1024, 1024t  
   toxic, 1025  
   vascular, 1025  
 Parkinson's disease, 1020, 1022–1024, 1023t, 1028–1029  
   dementia in, 986  
 Paroxetine, for migraine prophylaxis, 999t  
 Paroxysmal nocturnal dyspnea, 34, 65  
 Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, 456–457  
 Partial complex status, 1058  
 Partial motor status, 1058  
 Partial seizures, 1051–1053  
 Partial thromboplastin time, 485–486, 489, 490t, 1126  
 Parvovirus infection, septic arthritis and, 896  
*Pasteurella multocida* infection, 898  
 Patellar tendinitis, 785t  
 Patent ductus arteriosus, 44, 71, 74f, 74t, 75–76  
 Parson-Kelly syndrome, 346  
 Pathogens. *See* Microorganisms, pathogenic.  
 Patient-physician interaction, gender and, 650–651  
 Pauci-immune rapidly progressive glomerulonephritis, 263  
 Pauling paradigm, 8  
 PCP (phencyclidine), 1115t, 1120–1121  
 Pectus carinatum, 39  
 Pectus excavatum, 39  
 Pelvic inflammatory disease, 661–662, 662t, 912–914  
 Pelvic pain, chronic, in men, 671–673  
 Pelvis  
   examination of, 314–315  
   in Paget's disease of bone, 724f, 725  
 Pemphigus, 857  
 D-Penicillamine, for Wilson's disease, 407, 572  
 Penicillin, 815, 816t  
   for acute bacterial meningitis, 846  
   for botulism, 957  
   for erysipelas, 882  
   for infective endocarditis, 874t, 874–875  
   for leptospirosis, 825  
   for Lyme disease, 828  
   for myonecrosis, 884  
   for pyogenic infection, 831  
   for rheumatic fever, 84  
   for streptococcal pneumonia, 865  
   hypersensitivity to, 818  
 Penile injections, for erectile dysfunction, 675  
 Penile prosthesis, 676–677  
 Penile vacuum constriction devices, 676  
 Penis  
   acquired curvature of, 676  
   cancer of, 679  
   circinate balanitis, in Reiter's disease, 743  
   erection of, 673–674, 674f  
   dysfunction of, 673–677  
   veno-occlusive disease of, 675  
 Pentamidine, hypoglycemia induced by, 641  
 Pentoxifylline, for peripheral vascular disease, 155  
 Peptic ulcer disease, 351–357  
   bleeding in, 318t, 354  
   clinical features of, 352–353  
   complications of, 354–355  
   diagnosis of, 353–354, 354t  
   gastric outlet obstruction in, 353, 355  
   in Zollinger-Ellison syndrome, 352, 358  
   pain of, 35t, 353  
   pathophysiology of, 352, 353f  
   perforation in, 354–355  
   risk factors for, 352, 356, 357t  
   treatment of, 355t, 355–357, 356t, 358f  
 Percussion of chest, 178t, 180  
 Percutaneous transluminal coronary angioplasty, 88f, 96–97, 104  
 Pergolide  
   for Parkinson's disease, 1023t  
   for restless leg syndrome, 975  
 Pericardial effusion, 143, 143f  
 Pericardial fluid, 23  
 Pericardial knock, 42  
 Pericardial rub, 44, 107  
 Pericardial space, 23  
 Pericardial “window” (pericardiotomy), 144  
 Pericardiectomy, 145  
 Pericardiocentesis, 143, 144  
 Pericarditis, 142–145  
   acute, 142–143  
   cardiac injury with, 148  
   causes of, 142t  
   constrictive, 39, 144–145, 223  
   effusive-constrictive, 145  
   electrocardiogram in, 52, 142f, 142–143  
   in acute rheumatic fever, 84  
   pain of, 33, 34t, 142–143  
   postinfarction, 107  
   purulent, in pneumonia, 868  
   uremia and, 304  
 Pericardium, 23  
   injury of, 148t, 149  
   tumors of, 147, 148t  
 Perilymphatic fistula, 1012–1013  
 Perimenopausal women, 651  
   abnormal uterine bleeding in, 655  
   depression in, 664  
   hormonal replacement therapy for, 17, 656t, 656–657, 657t  
 Periodic limb movements of sleep, 975  
 Peripheral blood cells, 431, 432t  
   leukocytes, 461–462  
   lymphocytes, 465, 467  
 Peripheral blood smear, 489  
   in anemia, 450, 454  
 Peripheral edema  
   in heart failure, 36, 65  
   in renal disease, 65  
 Peripheral nervous system, 1075  
   motor disorders of, 1019, 1020t  
 Peripheral neuropathy(ies), 1078–1083  
   amyloid, 1081–1082  
   classification of, 1078–1079, 1079t  
   clinical features of, 1076t  
   diabetic, 628, 636–637, 1082t, 1082–1083  
   in cancer, 539t  
   mononeuropathies, 1078–1080, 1079t  
   polyneuropathies, 1079–1083  
   symptom localization and, 963t  
 Peripheral parenteral nutrition, 559, 560t  
 Peripheral vascular disease, 155–158, 156f, 156t–158t  
   ankle-brachial index in, 61, 155  
   atherosclerotic, 39, 155, 157t  
   erectile dysfunction and, 675  
 Peripheral vertigo, 1015–1016, 1016t  
 Peripheral vestibulopathy, 1015  
 Peristalsis, 341, 342  
 Peritoneal dialysis, 306–307  
   peritonitis and, 887, 888t  
 Peritonitis, 354–355, 887–888  
   cirrhosis and, 414–415



- Peritonsillar abscess, 859  
 Peroneal tendinitis, 785, 785t  
 Persistent vegetative state, 971-972, 972t  
 Personality disorders, 990t, 993  
 Petit mal seizures, 1053-1054, 1055f  
 Petit mal status, 1058  
 Peutz-Jeghers syndrome, 376  
 Peyer's patches, 467, 824  
 pH  
   arterial blood, 191, 192t  
   urinary, 238  
   ventilation control and, 183  
 Phagocytes/phagocytosis, 461-462, 805, 807  
 Phalen's sign, 1079  
 Pharmacogenetics, 12  
 Pharmacokinetics and pharmacodynamics in elderly persons, 1105-1106  
 Pharyngeal space abscess, 859  
 Pharyngitis, 857-860  
   causes of, 858, 858t  
   danger signs in, 857t, 857-858  
   examination in, 857-858  
   gonococcal, 860, 912  
   in HIV-1 seroconversion syndrome, 858  
   in infectious mononucleosis, 829, 858  
   persistent or penicillin-unresponsive, 860  
   respiratory virus infections and, 858  
   streptococcal, 858  
 Phencyclidine (PCP), 1115t, 1120-1121  
 Phenobarbital  
   for seizures, 1057t  
   hypocalcemia induced by, 702  
 Phenothiazines. *See also* Antipsychotics.  
   electrocardiogram effects of, 54f  
 Phentermine, for obesity, 628  
 Phenolamine  
   for hypertensive emergency, 173t  
   penile injection for erectile dysfunction, 676  
 Phenylpropanolamine, for urinary incontinence, 663t  
 Phenytoin  
   anti-epileptic hypersensitivity syndrome induced by, 405  
   for arrhythmias, 114, 114t  
   for seizures, 1057t  
   hypocalcemia induced by, 702  
 Pheochromocytoma, 170, 613-614  
 Philadelphia chromosome, 443, 445, 544  
 Phlebitis. *See* Thrombophlebitis.  
 Phlegmon, 381  
 Phobic disorders, 992  
 Phosphate, 689-693  
   endogenous loads of, 704  
   excessive renal losses of, 705  
   excessive skeletal mineralization of, 705  
   extracellular, 691, 706  
   functions of, 690  
   imbalances of, 703-706  
     hyperphosphatemia, 703-704, 704t  
     hypophosphatemia, 704-706, 705t  
   in nutritional formulas, 560t  
   inadequate intake of, 705  
   intestinal absorption of, 691, 704  
   intracellular, 243, 244f, 690, 691, 691f  
   intravenous loads of, 704  
   metabolism in renal failure, 305, 305f  
   Phosphate (*Continued*)  
     parathyroid hormone and  
       "phosphatonin," 693  
     physiologic "black box" for, 691, 691f  
     renal tubular reabsorption of, 691-692, 692f, 704  
     skeletal fluxes of, 691  
 Phosphodiesterase-5 inhibitors, for erectile dysfunction, 676  
 Phosphorus, 689-690, 1123  
   treatment with, 714  
   for hypophosphatemia, 706  
   for osteomalacia, 713  
   preparations for, 690, 690t  
 Photosensitivity  
   in erythropoietic porphyria, 575-576  
   in porphyria cutanea tarda, 575  
   in systemic lupus erythematosus, 748  
 Physician-patient interaction, gender and, 650-651  
 Pick's disease, 986  
 Pickwickian syndrome, 258  
 Pigment gallstones, 423-425  
 Pill esophagitis, 346  
 Pinworm, 802, 947, 947t  
 Pioglitazone, for diabetes mellitus, 631t, 632  
 Piperacillin, for acute bacterial meningitis, 846  
 Pituitary gland  
   anatomy of, 583, 584f  
   anterior, 583  
   hormones of, 583-586, 584t  
   hypopituitarism, 587t, 587-588  
   neuroradiologic evaluation of, 586  
   posterior, 590-592  
   tumors of, 586, 588-590  
     hypercortisolism due to, 609, 611  
 Plague, 831-832, 953, 954t, 957  
 Plaque, atherosclerotic. *See* Atherosclerosis.  
 Plasma cells, 465  
   disorders of, 476-479  
 Plasmapheresis  
   for antiphospholipid antibody syndrome, 752  
   for Guillain-Barré syndrome, 1080  
   for myasthenia gravis, 1096  
   for systemic lupus erythematosus, 749  
 Plasminogen activator inhibitor-1, 487, 838  
 Plasmodium infection, 801t, 826, 944, 946t  
 Platelet count  
   in bleeding disorders, 489  
   low, 491-497. *See also*  
     Thrombocytopenia.  
   normal values for, 432t, 1126  
 Platelets, 432, 433  
   aspirin and acquired dysfunction of, 497-498, 498t  
   bleeding caused by qualitative defects of, 497-500  
   congenital dysfunction of, 498-499  
   decreased marrow production of, 491-492  
   in aplastic anemia, 435t  
   in diabetes mellitus, 638  
   in essential thrombocythosis, 441-442  
   in von Willebrand's disease, 499t, 499-500  
   peripheral destruction of, 493  
   physiology of, 482-485, 483t  
 Platelets (*Continued*)  
   reticulated, 493  
   role in atherothrombosis, 506-507  
   sequestration of, 492-493  
   transfusion of, 492, 498  
 Platybasia, in Pager's disease of bone, 725  
 Plethysmography, 61, 190  
 Pleural biopsy, 210  
 Pleural effusion, 209-211, 210t  
   malignant, 210-211  
   physical findings in, 179t, 209  
   pneumonia and, 862, 868-869  
   transudative vs. exudative, 209-210, 210t  
 Pleural friction rub, 44, 180  
 Pleural space, 209  
 Pleuripotent stem cells, 431, 433  
 Plexopathy, 1075, 1078  
 Plummer-Vinson syndrome, 346  
 Plurimetabolic syndrome, 624  
 Pneumococcal vaccine, 199, 808, 847, 869, 869t  
 Pneumoconioses, 202t, 219  
*Pneumocystis carinii* pneumonia, 801-802, 811, 863, 917, 932t, 932-933, 939  
   prophylaxis for, 927, 928t  
 Pneumocytes, 181  
 Pneumonia, 861-870  
   bacterial, 865-867  
   community-acquired, of uncertain etiology, 867  
   conditions and exposures associated with, 861, 862t  
   diagnosis of, 863-864, 864t  
   differential diagnosis of, 862-863  
   in elderly persons, 1102  
   in HIV-1 infection, 932t, 932-933  
   in plague, 957  
   in tuberculosis, 867  
   laboratory findings in, 863  
   necrotizing, 863, 863t  
   nosocomial, 225-226, 862t, 903-905  
   organisms causing, 861, 862t  
   organizing, bronchiolitis obliterans with, 203t, 208  
   pathogenesis of, 861  
   pleuritic pain in, 35t  
   *Pneumocystis carinii*, 801-802, 863, 917, 932t, 932-933, 939  
     prophylaxis for, 927, 928t  
   prevention of, 869, 869t  
   radiographic patterns in, 863  
   treatment and outcome of, 868t, 868-869  
   viral, 864-865  
 Pneumonitis  
   hypersensitivity, 202t, 205, 205t  
   radiation, 202t  
 Pneumothorax, 35t, 179t, 211  
 Podagra, 774  
 Podocytes, 231, 231f, 259  
 POEMS syndrome, 1081  
 Point mutations, 7, 7t  
 Poinr of maximal impulse, 39  
 Polio vaccine, 944  
 Pollution, air, 219  
 Polyarteritis nodosa, 89, 767, 768, 769  
 Polycystic kidney disease, 276t, 277  
 Polycystic ovary syndrome, 654  
 Polycythemia vera, 440-441, 509

- Polydipsia  
in diabetes mellitus, 621  
primary, 248, 590  
vs. diabetes insipidus, 590–591
- Polygenic disorders, 8
- Polyglandular failure syndrome, autoimmune, 606
- Polymerase chain reaction, 10, 11, 11f
- Polymicrogyria-schizencephaly, 1032t
- Polymorphonuclear leukocytes, 461. *See also* Neutrophils.
- Polymyalgia rheumatica, 768–769, 834
- Polymyositis, 205–206, 759–762, 760t, 761t, 1085, 1092t, 1092–1093
- Polyneuropathies, 1079t, 1079–1083
- Polypos, colorectal, 375–376, 376f, 529
- Polysomnography, 191, 217
- Polyuria, 278  
in diabetes insipidus, 591  
in diabetes mellitus, 621
- Pontine hemorrhage, 1043, 1043t
- Popliteal artery aneurysm, 159
- Population diversity, 7–8
- Pork tapeworm infection, 844, 852f, 853, 948
- Porphyria(s), 573–576  
acute intermittent, 575  
bone marrow, 574, 575t  
cutanea tarda, 575  
drug-induced attacks of, 574, 574t  
erythropoietic, 575–576  
heme synthesis and, 573–574, 574f  
hepatic, 574, 575t
- Portal hypertension, 412–413, 413t
- Portal vein thrombosis, 422
- Port-wine stain, in Sturge-Weber syndrome, 1033
- Positional nystagmus, 1015
- Positional vertigo, 1015, 1016f–1017f
- Positive end-expiratory pressure, 225
- Positive predictive value of test, 522
- Positron emission tomography  
in cardiovascular disease, 60, 60f  
in epilepsy, 1056  
in neurologic disorders, 966  
in persistent vegetative state, 972  
in respiratory disease, 189  
of brain tumor, 1062
- Postconcussive syndrome, 1048
- Posterior cerebral artery, 1035  
occlusion of, 1038t, 1040
- Posterior descending coronary artery, 25
- Posterior inferior cerebellar artery, 1035  
occlusion of, 1038t
- Posterior left ventricular arteries, 25
- Posterior tibial tendinitis, 785, 785t
- Postherpetic neuralgia, 881, 1003
- Postmenopausal women, 651. *See also* Women's health.  
hormone replacement therapy for, 17, 656t, 656–657, 657t  
osteoporosis in, 658–659, 715–722
- Postpartum period. *See also* Pregnancy.  
acute renal failure in, 299  
anticoagulation in, 512–513  
psychopathology in, 664  
thyroiditis in, 597
- Postprandial hypoglycemia, 643
- Poststreptococcal glomerulonephritis, 260–262, 262f
- Post-test probability, 18
- Post-transplant lymphoproliferative disorder, 309, 479–480
- Posttraumatic epilepsy, 1048, 1054
- Post-tussive syncope, 132t
- Potassium, 250, 1123  
distal tubule secretion of, 234f, 234–235  
diuretic effects on, 246, 246t  
extracellular and intracellular, 243, 244f, 250  
for diabetic ketoacidosis, 635t  
in nutritional formulas, 560t  
intestinal transport of, 327–328, 328f  
proximal tubule transport of, 233, 233f  
supplementation for hypokalemia, 253  
transtubular potassium gradient, 251
- Potassium balance disorders, 250–253, 251f–252f. *See also* Hyperkalemia; Hypokalemia.
- Potassium-sensitive periodic paralysis, 1090
- PR interval, 47–48, 48f
- Pramipexole  
for Parkinson's disease, 1023t  
for restless leg syndrome, 975
- Pravastatin, myopathy induced by, 1093
- Praziquantel, for helminthic infections, 947t, 948
- Prazosin, for hypertension, 171t
- Precordial examination, 39, 65
- Prediabetes, 621
- Prednisone  
for acute lymphoblastic leukemia, 445  
for aphthous ulcers, 930t  
for chronic lymphocytic leukemia, 475  
for gout, 776, 776t  
for idiopathic inflammatory myopathies, 762  
for immune thrombocytopenic purpura, 494  
for multiple myeloma, 478  
for multiple sclerosis, 1072  
for myasthenia gravis, 1096  
for non-Hodgkin's lymphomas, 470, 471  
for optic neuritis, 1073  
for rheumatoid arthritis, 739
- Preeclampsia, 497
- Pregnancy. *See also* Postpartum period.  
acute renal failure and, 299  
anticoagulants in, 163, 512–513  
antihypertensives in, 172t  
antiretroviral therapy in, 918  
chronic renal failure and, 305  
epilepsy and, 1058–1059  
essential thrombocytopoiesis in, 442  
exercise in, 650  
fatty liver of, 409  
fetal effects of alcohol use in, 1112–1113  
gestational diabetes in, 622, 622t, 629  
heart disease and, 152–154  
hypertension in, 497  
immunizations in, 943, 945  
screening for sexually transmitted diseases in, 661  
systemic lupus erythematosus in, 745–746  
thrombocytopenia in, 497  
travel during, 945
- Pregnancy. *See also* Postpartum period.  
(Continued)  
venous hums in, 44  
venous thromboembolism in, 509, 512–513
- Preload, 28, 29t
- Premenstrual dysphoric disorder, 664
- Premenstrual syndrome, 652–653, 653f
- Prepatellar bursitis, 784, 784t
- Presbycusis, 1011–1012, 1103
- Pressure sores, osteomyelitis and, 898
- Pressure support ventilation, 225
- Presyncope, 1015
- Pretest probability, 18
- Prevention  
levels of, 521  
of cancer, 521–523, 522t  
of diabetes mellitus, 629, 630, 638  
of HIV-1 infection, 934–935  
of NSAID-induced peptic ulcers, 356–357  
of osteoporosis, 720  
of stress ulcers, 350  
of stroke, 1035, 1040–1041, 1043
- Prevotella* brain abscess, 1065
- Priapism, 676
- Primaquine, for malaria, 945
- Primary sclerosing cholangitis, 427–428  
in inflammatory bowel disease, 367–368
- Prinzmetal's angina, 33, 34t, 91t, 97–98. *See also* Angina pectoris.  
electrocardiogram in, 52, 97, 97f
- Prion diseases, 797, 986, 1027, 1068
- Probenecid, for gout, 776t, 776–777
- Probiotics, for inflammatory bowel disease, 370
- Procainamide  
electrocardiogram effects of, 54f  
for arrhythmias, 114, 114t–116t  
pulmonary toxicity of, 205, 206t
- Proctitis, in ulcerative colitis, 364
- Proctocolitis, in homosexual men, 914t, 915
- Progenitor cells, 432. *See also* Stem cells, hematopoietic.
- Progesterone, 1124  
for abnormal uterine bleeding, 655  
for chronic anovulation, 654  
in diagnosis of amenorrhea, 654  
in female reproductive cycle, 651, 652f
- Progestins  
for postmenopausal hormone replacement therapy, 656–657  
in oral contraceptives, 655
- Progressive external ophthalmoplegia, 1089t, 1090
- Progressive multifocal leukoencephalopathy, 930, 931, 931t
- Progressive supranuclear palsy, 1024, 1027
- Prolacrin, 583, 584, 1124  
hypersecretion of, 584  
hypogonadotropic hypogonadism and, 616
- Prolactinoma, 588–589
- Promethazine, for vertigo, 1018t
- Propafenone, for arrhythmias, 114t–116t, 115
- Propantheline bromide, for urinary incontinence, 663t
- Propoxyphene abuse, 1117

- Propranolol  
   for angina, 95, 95t  
   for arrhythmias, 114t  
   for hypertension, 171t  
   for migraine prophylaxis, 999t  
 Propylthiouracil, for hyperthyroidism, 596  
 Prostacyclin, 481  
   for pulmonary hypertension, 167  
 Prostaglandin E<sub>1</sub>, for erectile dysfunction, 676  
 Prostate gland  
   abscess of, 833  
   benign hyperplasia of, 667–671, 671t  
   cancer of, 522t, 532t, 543, 669, 677–679, 677t–679t  
   transurethral incision of, 671, 671t  
   transurethral resection of, 670–671, 671t  
   zonal anatomy of, 668f  
 Prostatectomy, 678  
 Prostate-specific antigen, 668, 669, 677–678, 678t, 1125  
 Prostatitis, 669, 671–673, 901  
 Prosthetic heart valves, 84–85, 85f  
   anticoagulation for patients with, 1040  
   endocarditis of, 871, 873t, 875–876  
   heart sounds with, 44–45  
   in pregnancy, 153–154  
 Protease inhibitors, 817t, 926t, 926–927  
 Protein(s)  
   Bence Jones, 239, 477  
   C-reactive, 89, 626, 734  
   dietary, 321, 557  
   in chronic renal failure, 302  
   intracellular, 243  
   M, 476–478, 477t  
   serum levels of, 1125  
   synthesis of, 4–6  
   Tamm-Horsfall, 239  
 Protein C  
   activated, 481, 487  
   for sepsis, 841  
   in septicemia, 838  
   thrombosis and deficiency of, 507–508  
 Protein S, 481, 487  
   in septicemia, 838  
   thrombosis and deficiency of, 507–508  
 Proteinosis, alveolar, 207–208  
 Proteinuria, 238, 259  
   in acute nephritic syndrome, 260, 261  
   in antiphospholipid-antibody syndrome, 288  
   in diabetic nephropathy, 266, 628, 636  
   in dysproteinemias, 267  
   in nephrotic syndrome, 263–264, 264t  
   in renal vascular disease, 285, 286  
   isolated, 270, 270t  
   orthostatic, 238  
 Proteus, 799  
 Prothrombin G20210A mutation, 507  
 Prothrombin time, 391, 392t, 485, 489, 490t, 1126  
 Prothrombinase complex, 486  
 Prothrombotic states, 509  
 Proton pump inhibitors  
   for gastroesophageal reflux disease, 342–343, 343t, 756  
   for *Helicobacter pylori* infection, 356, 356t  
 Proton pump inhibitors (Continued)  
   for peptic ulcer disease, 355, 355t  
   for stress ulcer prevention, 351  
   for Zollinger-Ellison syndrome, 360  
   to prevent NSAID-induced peptic ulcers, 357  
 Protozoal infections, 801t, 802, 946t, 946–947  
   diarrhea due to, 892  
   in HIV-1 infection, 918t  
   in immunocompromised host, 938t  
 Pruritus, in renal failure, 306  
 Pseudoaneurysm, 160  
   after traumatic aortic rupture, 148  
   postinfarction, 107  
 Pseudoclaudication, 155  
 Pseudocyst, pancreatic, 381–382  
 Pseudodementia, 987  
 Pseudoephedrine, for urinary incontinence, 663t  
 Pseudohermaphroditism, male, 617  
 Pseudohypoglycemia, 644  
 Pseudomembranous colitis, 365, 366, 799, 834, 890  
*Pseudomonas* infection  
   folliculitis, 866  
   *P. aeruginosa*  
     bacteremia, 837  
     ecthyma gangrenosum, 879  
     infective endocarditis, 875  
     meningitis, 846  
     osteomyelitis, 897–898  
     otitis externa, 855, 1066  
     septic arthritis, 895, 896, 896t  
     pneumonia, 866  
 Pseudo-Pelger-Huët anomaly, 438  
 Pseudoxanthoma elasticum, 490, 491, 579  
 Psilocybin, 1120  
 Psittacosis, 798, 826, 864t, 954t  
 Psoriasis, in HIV-1 infection, 929t  
 Psoriatic arthritis, 734, 741–744, 742t  
 Psychiatric disorders, 989–993, 990t–993t  
   in women, 663–664  
 Psychogenic amnesia, 981, 987  
 Psychogenic erectile dysfunction, 674  
 Psychogenic seizures, 1056  
 Psychogenic unresponsiveness, 971  
 Psychomotor seizures, 1053  
 Psychotic disorders, 989, 990t, 991t  
 Prosis, 1007  
 Puberty  
   female, 651  
   growth of, 615  
   gynecomastia and, 618–620, 619f, 619t  
   hypogonadism and, 587, 615  
   testicular feminization and, 617  
 Puestow procedure, 386  
 Pulmonary alveolar proteinosis, 207–208  
 Pulmonary angiography, 189  
 Pulmonary arterioles, 181  
 Pulmonary artery(ies), 24, 24f, 30, 181  
   dilation of, 47  
   pulmonary hypertension in disorders of, 165, 166t  
 Pulmonary artery catheterization, 58f, 59, 59t, 68  
 Pulmonary artery pressure, 27, 28t, 165, 165t, 181  
   in pulmonary hypertension, 165  
   in right ventricular infarction, 107f  
   measurement of, 57, 59, 59t  
 Pulmonary cachexia, 183  
 Pulmonary capillaritis, 206–207  
 Pulmonary capillary wedge pressure, 28, 28t  
   in papillary muscle rupture, 107  
   in shock, 224t  
   measurement of, 57, 58f, 59, 59t  
 Pulmonary circulation, 24, 30, 181  
   perfusion and, 184f, 184–185  
   ventilation-perfusion inequality and, 185–187, 186f–187f, 191–192  
 Pulmonary congestion, postinfarction, 106  
 Pulmonary consolidation, 179t, 180  
   in pneumonia, 862  
 Pulmonary critical care, 223–226  
   for acute respiratory failure, 224  
   for adult respiratory distress syndrome, 226  
   for multiple organ dysfunction syndrome, 226  
   for shock, 223–224, 224t  
   for systemic inflammatory response syndrome, 226  
   mechanical ventilation in, 224–225  
   complications of intubation and, 225–226  
   oxygen therapy in, 224  
 Pulmonary edema, 36  
   high-altitude, 221  
   in heart failure, 63, 68  
   noncardiac causes of, 65  
   treatment of, 68  
 Pulmonary embolism, 163–165, 164f. *See also* Thrombosis, venous.  
   electrocardiogram in, 50, 163  
   factor V Leiden and, 507  
   in elderly persons, 1102  
   in pregnancy, 509, 512–513  
   infective endocarditis and, 871  
   obstructive shock due to, 223  
   pain of, 33, 35t, 163  
   prevention of, 165  
   "saddle," 223  
 Pulmonary eosinophilia, 207  
 Pulmonary fibrosis  
   idiopathic, 202t, 207  
   in spondyloarthropathies, 742  
 Pulmonary function testing, 189–191, 190f–191f  
   in chronic obstructive pulmonary disease, 195–196  
 Pulmonary hemorrhage, in systemic lupus erythematosus, 745  
 Pulmonary hypertension, 165t, 165–167, 166t  
   in scleroderma, 754–756  
   pain of, 35t, 166  
   pulmonic regurgitation and, 83–84  
   tricuspid regurgitation and, 83  
 Pulmonary infiltrates, in  
   immunocompromised host, 939–940, 940f  
 Pulmonary nodule(s)  
   in rheumatoid arthritis, 737  
   solitary, 215



- Pulmonary rehabilitation, 200  
 Pulmonary vascular resistance, 28t, 30, 165t, 181  
   fetal, 71  
   lung volume and, 184  
 Pulmonary vasculitis, 206  
 Pulmonary vein(s), 24, 24f, 181  
 Pulmonic insufficiency, 43  
 Pulmonic regurgitation, 83–84  
 Pulmonic valve, 23, 40  
   stenosis of, 43, 72t, 73, 83  
 Pulse(s)  
   arterial, 38f, 38–39  
   hisferious, 38, 38f  
   carotid, 38, 38f  
   Corrigan's (water-hammer), 38, 80  
   jugular venous, 37f, 37–38  
 "Pulseless disease," 769  
 Pulseless electrical activity, 135  
 Pulsus alternans, 38, 38f  
 Pulsus paradoxus, 38f, 38–39, 144, 195  
 Pulsus parvus et tardus, 38, 38f, 77, 79t  
 Pupil(s), 1007–1008  
   Argyll Robertson, 849, 1008  
   in Horner's syndrome, 1008  
   reactivity of  
   in comatose patient, 968t, 970  
   in psychogenic unresponsiveness, 971  
   tonic (Adie's), 1008  
   unequal, 1007, 1009f  
 Pure motor hemiparesis, 1038  
 Pure word deafness, 1011  
 Purkinje cells, 25f, 26  
 Purpura  
   due to drug hypersensitivity, 491  
   fulminans, 508  
   Henoch-Schönlein, 269–270, 491, 770  
   immune thrombocytopenic, 493–494  
   palpable, 491  
   posttransfusion, 494  
   senile, 489  
   thrombotic thrombocytopenic, 496–497  
   vascular, 489–491  
 Pyelography, 241  
 Pyelonephritis, 899–901  
   acute, 273  
   chronic, 274  
   in pregnancy, 299  
   nosocomial, 906, 906t  
 Pyloric sphincter, 347  
 Pyloroplasty, 358f  
 Pylorus, 347  
 Pyoderma gangrenosum, 368  
 Pyomyositis, 883  
 Pyramidal system lesions, 1019  
 Pyrazinamide, for tuberculosis, 825, 867, 868t  
   prophylactic, 928t  
 Pyridostigmine bromide, for myasthenia gravis, 1096  
 Pyrogens, endogenous, 821  
 Pyropoikilocytosis, hereditary, 456  
 Pyrosis, 341  
   in gastroesophageal reflux disease, 342  
 Pyruvate kinase deficiency, 457  
 Pyuria, 239  
   sterile, 239, 901
- Q**  
 Q fever, 798, 823t, 825, 827, 954t  
 Q wave, 48, 48f  
   in myocardial infarction, 52–53  
   in nonischemic cardiac disease, 53  
 QRS alternans, 143  
 QRS complex, 47–48, 48f  
 QT interval, 48, 48f  
   long QT syndrome, 131, 131t  
 Quadrantanopia, 1007, 1008f  
 Quazepam, 1117  
 Quinidine  
   electrocardiogram effects of, 54f  
   for arrhythmias, 114, 114t–116t  
   thrombocytopenia induced by, 494  
 Quinine, for malaria, 945  
 Quinsy, 859
- R**  
 R prime (R'), 48  
 R wave, 48, 48f  
   postinfarction, 53  
 Rabepazole, for peptic ulcer disease, 355t  
 Rabies encephalitis, 851  
 Raccoon eye sign, 1047  
 Rachitic rosary, 711  
 Radial artery pressure  
   in right ventricular infarction, 107f  
 Radiation sickness, 958  
 Radiation therapy, 541–542  
   complications of, 540t, 542, 542t  
   coronary artery fibrosis, 89  
   destruction of ovarian follicles, 654  
   interstitial lung disease, 202t  
   nephritis, 275  
   thyroid cancer, 600  
   for brain tumor, 1062–1063  
   for penile cancer, 679  
   for prostate cancer, 678  
 Radiculopathy, diabetic, 637  
 Radioactive iodine, for hyperthyroidism, 596–597  
 Radiofrequency catheter ablation, 119, 124  
 Radiography  
   abdominal, 336, 337f  
   chest. *See* Chest radiography.  
   contrast agents for  
   for gastrointestinal studies, 336–337, 337f  
   for pycelography, 241  
   hypocalcemia induced by, 703  
   nephrotoxicity of, 296–297, 302–303  
 Radionuclide imaging  
   bone, in Pager's disease, 725f, 726  
   cardiovascular, 55–57  
   gastrointestinal, 338–339  
   renal, 242, 242t  
   thyroid, 594, 601  
 Radon gas exposure, 219  
 Raloxifene  
   for breast cancer prevention, 660  
   for osteoporosis, 657, 659, 659t, 720–722, 721t  
 Ramsay Hunt syndrome, 1003
- Randomized controlled studies, 17  
 Range-of-motion testing, 731, 784  
 Ranitidine  
   for gastroesophageal reflux disease, 343t  
   for *Helicobacter pylori* infection, 356, 356t  
   for peptic ulcer disease, 355t  
   for stress ulcer prevention, 350  
 Rapamycin, for renal transplant recipients, 307, 308, 309t  
 Rash, 826–828, 829t. *See also* Skin lesions.  
   fever with, 826t, 826–828, 829t  
   in coxsackievirus infection, 829t  
   in dermatomyositis, 760, 1092  
   in echovirus infection, 829t  
   in Epstein-Barr virus infection, 829t  
   in hepatitis B infection, 829t  
   in herpes simplex virus infection, 828, 829t  
   in HIV-1 infection, 829t, 922, 924, 928, 929t  
   in human ehrlichiosis, 827  
   in hypergammaglobulinemia IgD syndrome, 834  
   in infectious mononucleosis, 829  
   in Lyme disease, 828, 849, 897  
   in measles, 829t  
   in meningococcemia, 827, 839, 845  
   in Rocky Mountain spotted fever, 827  
   in rubella, 829t  
   in scarlet fever, 827  
   in smallpox, 956  
   in systemic lupus erythematosus, 745, 747t  
   in toxic shock syndrome, 827  
   in toxoplasmosis, 830  
   in varicella, 828, 829t, 880  
 Rat-bite fever, 798  
 Raynaud's phenomenon, 156, 158t, 733, 755  
   in scleroderma, 753–755  
   in systemic lupus erythematosus, 748  
 RBE gene, 517  
 Reactive arthritis, 731, 732t, 741–744, 742t  
 Reactive hypoglycemia, 643  
 Reaven's syndrome, 624  
 Recessive mutations, 8–9  
 Recombinant DNA technology, 10  
 Rectal cancer. *See* Colorectal cancer.  
 Rectal examination, 314, 668  
 Reticulocytosis, 450  
 Red blood cells, 432, 433, 449–460  
   in anemias, 449–457. *See also* Anemia.  
   in glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, 457  
   in polycythemia vera, 440–441  
   in sickle cell disease, 457–459, 458t  
   in thalassemia, 459–460, 460t  
   infection of, 456  
   membrane disorders of, 456–457  
   urinary casts, 239, 259, 260, 261t, 262  
 "Red leg," 884  
 5 $\alpha$ -Reductase deficiency, 617  
 5 $\alpha$ -Reductase inhibition, for benign prostatic hyperplasia, 670  
 Reed-Sternberg cells, 472–473  
 Reentry, 111, 111f

- Reflex seizures, 1054  
 Reflex sympathetic dystrophy, 1003  
 Reflexes  
   after spinal cord injury, 1049  
   examination of, 965t  
 Reflux, gastroesophageal, 342–343, 343t, 344f  
   Barrett's esophagus and, 343, 373, 528  
   pain of, 35t, 341–342  
   scleroderma and, 754, 756, 757t  
 Rehabilitation  
   cardiac, 108  
   pulmonary, 200  
 Rehydration therapy, 892–894, 894t  
 Reiter's disease, 731, 732t, 741–744, 742t, 857  
 Relapsing fever, 798  
 Relative risk reduction, 19  
 REM atonia, 977  
 REM behavioral disorder, 977  
 REM sleep, 975, 976t  
 Renal angiomyolipoma, 282  
 Renal arteriography, 242, 285–286  
 Renal artery(ies), 229  
   occlusion of, 285, 286t  
 Renal biopsy, 2+2, 242t  
 Renal blood flow, 232  
   autoregulation of, 232–233  
 Renal calculi, 279t, 279–281, 280f  
 Renal cell carcinoma, 281–282, 282t, 532t, 533–534  
 Renal computed tomography, 242, 282–283  
 Renal corpuscle, 229–231, 231f  
 Renal disease. *See also* Nephropathy.  
   antihypertensives in, 172t  
   assessment of, 237–240  
   atheroembolic, 286t, 286–287  
   cystic, 276t, 276–278  
   end-stage. *See* Renal failure, chronic.  
   glomerular, 259–271  
   history and physical examination in, 237  
   hyperkalemia in, 251  
   in heart failure, 65  
   in HIV-1 infection, 265, 934  
   in systemic lupus erythematosus, 745, 746, 747t  
   ischemic, 285–286, 286t  
   major syndromes, 240t, 240–241  
   neoplastic, 281–283, 282t, 283f, 532t, 533–534  
   nephrolithiasis, 279t, 279–281, 280f  
   peripheral edema in, 65  
   scleroderma renal crisis, 287, 733, 755, 756, 757t  
   sepsis and, 841  
   symptoms of, 237, 240  
   tubulointerstitial nephropathy, 273–276, 274t, 275t  
   urinary tract obstruction and, 278, 278t  
   vascular, 285–289  
 Renal failure. *See also* Uremia.  
   acute, 240t, 241, 291–299  
   approach to patient with, 294  
   causes of, 291, 292f, 296–299  
   chart review in, 291, 293t  
   complications of, 296t  
   definition of, 291  
 Renal failure. (*Continued*)  
   diagnosis of, 291–294, 292t, 293t  
   hyperuricemic, 298  
   in acute interstitial nephritis, 273  
   laboratory evaluation of, 294–295  
   pregnancy-related, 299  
   urinary indices in, 293, 293t  
   urine sediment in, 292–293  
   urine volume in, 292  
   vs. chronic, 294, 294t  
 chronic, 241, 301–310  
   adaptation to nephron loss in, 301, 302f  
   anemia of, 454  
   avoiding toxic drug effects in, 302–303, 303t  
   causes of, 302t  
   clinical features of, 303–306, 304f–305f  
   conservative management of, 301  
   diabetic nephropathy and, 634–636  
   dialysis for, 306f, 306–307  
   diet for, 302  
   hyperkalemia in, 251  
   kidney transplantation for, 307t, 307–310, 308f, 309t, 310f  
   managing hypertension in, 302  
   renal osteodystrophy and, 713, 713f  
   reversible causes of acute deterioration in, 302, 303t  
   vs. acute, 294, 294t  
   hypercalcemia in, 695, 696t, 699  
   hypermagnesemia and, 706  
   hypoglycemia in, 641  
   in diabetic nephropathy, 266  
   in essential mixed cryoglobulinemia, 268  
   in hepatorenal syndrome, 298, 404, 415  
   in IgA nephropathy, 271  
   in light chain cast nephropathy, 267  
   in multiple myeloma, 267–268, 276, 477–478  
   in sickle cell disease, 458  
   metabolic acidosis in, 255  
   myoglobinuria and, 1094  
   platelet dysfunction in, 498  
   rapidly progressive, 240t, 240–241, 241t, 262–263, 263f, 263t  
 Renal failure index, 293t  
 Renal function tests, 237–239, 238t  
 Renal imaging, 241–242, 242t  
 Renal oncocytoma, 282  
 Renal osteodystrophy, 713, 713f  
 Renal plasma flow, 232  
 Renal replacement therapy, 306–310  
 Renal sarcoma, 282  
 Renal transplantation, 307–310  
   acute rejection after, 308–309  
   donor sources for, 307t, 307–308, 308f  
   immunosuppressive therapy for, 307, 308, 308f, 309t  
   infection after, 309, 310f  
   malignancy after, 309–310  
   parathyroid hormone-dependent hypercalcemia after, 697  
 Renal tubular acidosis, 256t, 256–257  
 Renal tubular cell casts, 239  
 Renal tubule(s), 230f–231f, 231–232  
   acute necrosis of, 291–296, 292t, 293t.  
   *See also* Renal failure, acute.  
   distal, 234f, 234–235  
   evaluating function of, 238  
   examining cells of, 239  
   proximal, 233, 233f  
 Renal ultrasonography, 241, 282–283  
 Renal vascular disease, 285–289  
 Renal vein catheterization, 242  
 Renal vein thrombosis, 288–289, 289t  
 Renal venography, 289  
 Renin, 232, 236, 1124  
 Renin-angiotensin-aldosterone system, 64–65, 603, 604f  
 Renovascular hypertension, 169  
 Repaglinide, for diabetes mellitus, 631t, 633  
 Repolarization, cardiac, 26f, 27  
 Reproductive endocrinology  
   female, 651–657  
   abnormal uterine bleeding, 654–655, 655t  
   amenorrhea, 653t, 653–654, 654t  
   dysmenorrhea and premenstrual syndrome, 651–653, 653f  
   hormone therapy and, 655–657, 655t–657t  
   hypogonadism, 587–588  
   normal physiology of, 651, 652f  
   male, 615–620  
   benign prostatic hyperplasia, 667–671  
   erectile dysfunction, 673–677  
   gynecomastia, 618–620, 619f, 619t  
   hypogonadism, 587–588, 615–618, 616f, 616t, 618f  
   prostate cancer, 677–679  
   steroid hormone biosynthesis, 603, 604f  
 Reptilase time, 500  
 Rescue breathing, 135  
 Research studies  
   designs for, 17, 18t  
   on women's health issues, 649  
 Reserpine, for hypertension, 171t  
 Resins, for hypercholesterolemia, 567t, 568  
 Resistant ovary syndrome, 653  
 Resistive exercise, 650  
 Respiratory acidosis, 258  
 Respiratory alkalosis, 258  
 Respiratory burst, 461  
 Respiratory control centers, 183  
 Respiratory cycle, 182, 225  
 Respiratory disease. *See also* Lung(s); *under* Pulmonary.  
   approach to patient with, 177–180  
   diagnostic tests for, 189–192  
   inhalational injuries, 219–221, 220t  
   obstructive, 182, 193–200, 194t  
   physical examination in, 178t, 178–180, 179t  
   presenting complaints in, 177–178  
 Respiratory distress syndrome, adult, 65, 220, 226, 837, 840  
 Respiratory effectors, 183  
 Respiratory failure, acute, 224  
 Respiratory muscles, 182, 183  
   evaluating strength of, 190  
   in idiopathic inflammatory myopathies, 760

- Respiratory muscles (*Continued*)  
in obstructive lung disease, 194  
sepsis and failure of, 840
- Respiratory sensors, 183–184, 184f
- Respiratory syncytial virus, detection of, 812, 812t
- Respiratory system, age-related changes in, 187, 1102t
- Respiratory tract infection, 815. *See also specific infections.*  
acute hemorrhagic leukoencephalitis and, 1073–1074  
chronic obstructive pulmonary disease and, 199  
cystic fibrosis and, 197  
pneumonia, 861–870  
pulmonary eosinophilia and, 207  
sinusitis, 834, 855–856  
viral, 823, 823t  
pharyngitis and, 858, 858t  
rhinitis and, 855
- Respiratory tract procedures, antibiotic prophylaxis for, 876t
- Response elements, 6
- Restless leg syndrome, 975
- Restriction endonucleases, 9, 10
- Restriction fragment length polymorphisms, 9
- Restriction maps, 9
- Restrictive cardiomyopathy, 138t, 140t, 140–141
- Resuscitation. *See also* Fluid management.  
cardiopulmonary, 134–135
- Resynchronization therapy, 69
- Reticulocytes, 433, 449  
in anemia, 449–450  
normal values for, 432t, 1126
- Reticulocytosis, anemia with, 454–460, 455t
- Retinoblastoma, 517
- Retinoic acid syndrome, 447
- Retinopathy  
diabetic, 628, 636  
hypertension and, 168  
proliferative, 636
- Retrobulbar neuritis, 1009, 1072
- Retrocalcaneal bursitis, 784t
- Retrograde amnesia, 987
- Retrograde ejaculation, 617
- Retrograde pyelography, 241
- Retropharyngeal space abscess, 859–860
- Retroviruses, 919
- Revascularization procedures  
coronary, 96–97, 102, 104, 149  
for peripheral vascular disease, 155
- Reverse T<sub>3</sub>, 593
- Reverse transcriptase, 6
- Reye's syndrome, 409, 822
- Rhabdomyolysis, 298
- Rhabdomyoma, cardiac, 147
- Rheumatic diseases, 731–734  
differential diagnosis of, 731–733, 732t  
history and examination in, 731–733  
in systemic disorders, 789–793, 790t  
laboratory testing in, 733–734  
overlap syndrome, 747–748, 755  
radiographic studies in, 734
- Rheumatic fever, 84, 84t, 896
- Rheumatic heart disease, 78, 80, 82, 83, 84  
infective endocarditis and, 871
- Rheumatoid arthritis, 731, 732t, 735–739  
clinical features of, 735–737, 737t  
diagnosis of, 737  
epidemiology of, 735  
genetics of, 735  
juvenile, 834  
neutropenia in, 464  
pathology of, 735  
pathophysiology of, 735, 736f, 736t  
prognosis for, 739  
pulmonary involvement in, 205  
radiographic studies in, 734  
treatment of, 737–739, 738t  
vs. polymyalgia rheumatica, 769
- Rheumatoid factor  
in infective endocarditis, 873  
in rheumatoid arthritis, 734, 735, 737  
in Sjögren's syndrome, 763
- Rheumatoid nodules, 735, 737
- Rhinitis, 855
- Rhinocerebral mucormycosis, 856
- Rhinovirus infection, 823, 823t, 858
- RhoGAM, for immune thrombocytopenic purpura, 494
- Ribavirin, 817t  
for hepatitis C, 406
- Ribonuclease, 379
- Ribonucleic acid. *See* RNA.
- Ribosome(s), 5
- Ricin toxin, 954t
- Rickets, 711–713, 713f. *See also* Osteomalacia.  
hypophosphatemic, 693, 704–705, 713  
vitamin D-dependent, 702, 713  
vitamin D-resistant, 693
- Rickettsial diseases, 798, 827  
laboratory tests for, 814  
*R. prowazekii*, 954t
- Rifampin, 817t  
for bacterial meningitis prophylaxis, 846  
for brucellosis, 825  
for tuberculosis, 825, 867, 868t  
prophylactic, 928t
- Rift Valley fever, 957
- Right atrial pressure, 28, 28t, 57, 58f, 59, 59t  
jugular venous pulsations and, 37
- Right bundle branch, 25f, 26
- Right bundle branch block  
electrocardiogram in, 50t, 51, 51f  
postinfarction, 106
- Right coronary artery, 24–25, 25f
- Right dominant circulation, 25
- Right ventricular hypertrophy  
electrocardiogram in, 50, 50t  
in tetralogy of Fallot, 73
- Right ventricular infarction, 106–107, 107f
- Right ventricular outflow obstruction  
in pulmonary valve stenosis, 73  
in tetralogy of Fallot, 73
- Right ventricular pressure, 28t  
in pulmonary hypertension, 165  
measurement of, 57, 59t
- Right-to-left shunts. *See also* Intracardiac shunts.  
gas exchange and, 186, 187f  
in congenital heart disease, 73, 76
- Rigidity, 1020–1022, 1022t  
drug-induced, 1024, 1024t  
in multisystem atrophy, 1024  
in Parkinson's disease, 1022–1023
- Rigors, 822
- Riluzole, for amyotrophic lateral sclerosis, 1078
- Rimantadine, 817t, 819
- Rinne test, 1011
- Rippling muscle disease, 1091t
- Risedronate  
for osteoporosis, 721, 721t, 722  
for Paget's disease, 726–727
- Ritodrine, pulmonary toxicity of, 206t
- Ritonavir, for HIV-1 infection, 926t
- Rituximab  
for chronic lymphocytic leukemia, 475  
for non-Hodgkin's lymphomas, 471
- Rivastigmine, for Alzheimer's disease, 984
- River blindness, 948
- RNA  
messenger (mRNA), 4–7  
ribosomal, 5  
splicing of, 4, 6  
structural differences from DNA, 4  
transfer (tRNA), 5
- RNA polymerase, 4, 5f
- Rocky Mountain spotted fever, 827, 828, 850
- Rofecoxib, for osteoarthritis, 781
- Rolandic epilepsy, 1054
- Romano-Ward syndrome, 131
- Ropinirole, for Parkinson's disease, 1023t
- Rosiglitazone, for diabetes mellitus, 631t, 632, 633
- Rotavirus infection, 889, 891t, 891–892
- Roth's spots, 872t
- Roux-en-Y procedure, 358f
- Rubella, septic arthritis and, 896
- Rubeosis iridis, 636
- Rubral tremor, 1025
- "Rum fits," 1112
- S**
- S wave, 48, 48f
- S<sub>1</sub> heart sound, 40, 41f  
abnormal, 40f, 40–41, 41t  
splitting of, 40
- S<sub>2</sub> heart sound, 40, 41f  
abnormal, 40f, 41–42, 41t  
splitting of, 40, 40f, 41t, 41–42
- S<sub>3</sub> heart sound, 40, 40f–41f  
in heart failure, 65  
pathologic, 42
- S<sub>4</sub> heart sound, 40, 40f–41f, 42  
in heart failure, 65  
palpable, 39, 42
- Sabia hemorrhagic fever, 957
- Saccadic eye movements, 1008
- Saccular aneurysms, 1044, 1044f
- Sacroiliitis  
in inflammatory bowel disease, 367  
in spondyloarthropathies, 734, 741–743, 742t
- Safer sex practices, 934
- Sagittal sinus thrombosis, septic, 1067

- St. Louis encephalitis virus, 824, 850  
 Salicylates, hepatotoxicity of, 405  
 Salivary gland dysfunction, in Sjögren's syndrome, 763, 764t  
 Salmeterol  
   for obstructive lung disease, 198  
   to prevent high-altitude pulmonary edema, 221  
 Salmonella infection, 330, 366, 799,  
   889–891, 891t, 954t  
   in HIV-1 infection, 933, 933t  
   *S. paratyphi*, 823t, 824  
   *S. typhi*, 823t, 824, 891  
 Salpingitis, in pelvic inflammatory disease,  
   661–662, 662t, 912–914  
 Saphenous vein graft, 155  
 Saquinavir, for HIV-1 infection, 926t  
 Sarcoidosis, 201–204, 202t, 204t, 714, 834  
   hypercalcemia in, 698  
   lung involvement in, 201–204, 202t, 204t  
   meningitis in, 849  
   rheumatic syndromes in, 793  
 Sarcolemma, 23, 26–27, 109  
 Sarcoma  
   cardiac, 147  
   Kaposi's, 469, 924, 929t  
   in renal transplant recipients, 309  
   osteogenic, in Paget's disease, 723, 726  
   renal, 282  
 Sarcomere, 23, 24f, 26–27  
 Sarcopenia, 1103  
 Saw palmetto, for benign prostatic  
   hyperplasia, 670  
 Scarlet fever, 827  
 Schatzki rings, 346  
 Schilling test, 324, 453  
 Schistosomiasis, 947t, 948  
 Schizoaffective disorder, 989  
 Schizophrenia, 663, 989  
 Schizophreniform disorder, 989  
 Schmidt's syndrome, 598, 606  
 Schwannoma  
   spinal cord, 1064  
   vestibular, 1012  
 Scleroderma, 731, 733, 753–757  
   clinical features of, 753–755, 754t  
   diagnosis of, 755  
   differential diagnosis of, 755, 756t  
   epidemiology and genetics of, 753  
   pathology/pathophysiology of, 753, 754f  
   pulmonary involvement in, 205–206  
   renal crisis in, 287, 733, 755, 756  
   sine scleroderma, 755  
   treatment and prognosis for, 755–756,  
   757t  
 Sclerosing cholangitis, primary, 427–428  
   in inflammatory bowel disease, 367–368  
 Scoliosis, 211–212  
 Scotoma, 1007  
 Screening  
   for alcoholism, 1113, 1113t  
   for cancer, 521–523, 522t, 523t  
   of breast, 521, 522t, 523t, 660  
   of cervix, 521, 534, 660  
   of colon, 377, 377t, 521, 522t, 523t,  
   530  
   for coagulation factor deficiencies, 500t  
   for diabetes mellitus, 621–622, 622t, 638  
   Screening (Continued)  
   for dyslipidemia, 565  
   for hepatobiliary disease, 391–393  
   for sexually transmitted diseases in  
   women, 661  
   risks of, 523  
   tests for, 18, 522  
   biases in, 522–523, 523f  
 Scrofula, 831  
 Scrotum. *See also* Testis(es).  
   bifid, 617  
   empty, 616  
 Scurvy, 489, 491  
 Seasonal affective disorder, 663  
 Seborrheic dermatitis, in HIV-1 infection,  
   929t  
 Secretin stimulation test, 385  
 Secretory toxin-induced diarrhea, 889–890  
 Sedative-hypnotic abuse, 1114t–1115t,  
   1114–1117  
 Seizures. *See also* Epilepsy.  
   absence (petit mal), 1053–1054, 1055f  
   alcohol withdrawal, 1112  
   antiepileptic drugs for, 1057, 1057t  
   discontinuation of, 1059  
   atonic, 1054  
   brain tumor and, 1061  
   classification of, 1051, 1052t  
   clinical manifestations of, 1051–1054  
   coma and, 971  
   cortical developmental malformations and,  
   1031, 1032t  
   diagnosis of, 1055–1056  
   differential diagnosis of, 1056, 1056t  
   etiology of, 1051, 1052f  
   evolution of, 1051  
   febrile, 822, 1054  
   generalized, 1051, 1053–1054  
   in acute disseminated encephalomyelitis,  
   1073  
   in bacterial meningitis, 844, 845  
   in brain abscess, 1065, 1066t  
   in cysticercosis, 948  
   in encephalitis, 850  
   in Lennox-Gastaut syndrome, 1054  
   in status epilepticus, 967, 1058, 1058t  
   incidence of, 1051  
   intractable, 1056, 1057  
   limbic, 1053  
   localization of, 1051, 1053t  
   myoclonic, 1054  
   nonconvulsive, 971  
   partial (focal), 1051–1053  
   posttraumatic, 1048, 1054  
   psychogenic, 1056  
   psychosocial effects of, 1059  
   reflex, 1054  
   surgery for, 1057  
   temporal lobe, 1053  
   tonic-clonic (grand mal), 1053  
   vs. syncope, 132t, 1056  
 Selective estrogen receptor modulators, for  
   osteoporosis, 657, 659, 659t, 720–722,  
   721t  
 Selective serotonin reuptake inhibitors  
   for cocaine craving, 1119  
   for depression, 990–991  
   for fibromyalgia syndrome, 787  
 Selective serotonin reuptake inhibitors  
   (Continued)  
   for migraine prophylaxis, 999t  
   for obsessive-compulsive disorder, 992  
 Selegiline, for Parkinson's disease, 1023,  
   1023t  
 Semilunar valves, 23, 27, 40  
 Seminiferous tubules, 615–617  
 Sensitivity of test, 18, 522  
 Sensorineural hearing loss, 1010–1011  
 Sensory examination, 965t  
 Sensory ganglionitis, 1081  
 Sensory impairments, age-related, 1102t,  
   1103  
 Sepsis, 226, 837–842  
   clinical manifestations of, 838–841, 841t  
   cytokines in, 838, 840t  
   definitions related to, 837, 838t  
   diagnosis of, 841  
   epidemiology of, 837  
   fever and, 824, 839  
   hypocalcemia in, 702  
   organisms causing, 837, 838t  
   pathogenesis of, 837–838, 839f  
   therapy for, 841–842  
 Sepsis syndrome, 837, 838t  
 Septic arthritis, 731, 732, 732t, 895–897,  
   896t  
 Septic bursitis, 784, 785  
 Septic cavernous sinus thrombosis, 1067  
 Septic jugular vein thrombophlebitis, 859  
 Septic lateral sinus thrombosis, 1067  
 Septic sagittal sinus thrombosis, 1067  
 Septic shock, 837, 838, 838t, 841  
 Septic vasculitis, 491  
 Serratia, 799  
 Sertoli cells, 615  
 Sertraline, for migraine prophylaxis, 999t  
 Severe acute respiratory syndrome, 865  
 Sexual dysfunction  
   male, 673–677  
   uremia and, 305  
 Sexually transmitted diseases, 907–915  
   genital sores in, 907–911, 908t  
   gonorrhea, 911–913, 913f  
   hepatitis B, 401, 403  
   hepatitis C, 401  
   herpes simplex virus, 907–909  
   HIV-1 infection, 917–935  
   in women, 649–650, 661  
   inguinal lymphadenopathy in, 831  
   nongonococcal urethritis/cervicitis,  
   913–914  
   pelvic inflammatory disease, 661–662,  
   662t, 912–914  
   proctocolitis in homosexual men, 914t,  
   915  
   syphilis, 909–911, 910t, 911t  
   vagininitis, 914t, 915  
 Shawl sign, 760  
 Shigella infection, 366, 799, 889–891, 891t,  
   954t  
 Shingles, 35t, 828, 880  
   in HIV-1 infection, 923, 929t  
 Shock, 223–224, 224t  
   critical care for, 223  
   septic, 837, 838, 838t, 841. *See also*  
   Sepsis.

- Short tandem repeats, 8, 9  
 Shy-Drager syndrome, 1024  
 Sihrafiban, 101  
 Sibutramine, for obesity, 628  
 Sick sinus syndrome, 120t, 121  
 Sickle cell disease, 8, 9, 457-459, 458t  
   meningitis in, 844t  
   rheumatic syndromes in, 790  
    $\beta$ -thalassemia and, 459  
 Sideroblastic anemia, 450  
 Sigmoidoscopy, 334  
 Sildenafil, for erectile dysfunction, 676  
 Silencer elements, 5f, 6  
 Silicosis, 202t, 219  
 Silo filler's disease, 220  
 Simvastatin, myopathy induced by, 1093  
 Single photon absorptiometry, for bone mass measurement, 718, 719t  
 Single-photon emission computed tomography  
   in epilepsy, 1076  
   in neurologic disorders, 966  
 Sinoatrial exit block, 121  
 Sinoatrial node, 25, 25f, 47  
 Sinus arrest, 121  
 Sinus arrhythmias, 120f, 120-121  
 Sinus bradycardia, 120t, 121  
   postinfarction, 105  
 Sinus node dysfunction, 121  
 Sinus node reentrant tachycardia, 121  
 Sinus of Valsalva, 24  
   aneurysm of, 161, 871  
 Sinus pause, 121  
 Sinus rhythm, 120. *See also* Arrhythmias.  
 Sinus tachycardia, 34, 120t, 121  
 Sinus venosus defects, 74  
 Sinusitis, 834, 855-856  
   head pain in, 1001-1002  
 Sipple's syndrome, 613  
 Sirolimus, for renal transplant recipients, 307, 308, 309t  
 Sister Mary Joseph's node, 529  
 Sixth nerve palsy, 1009  
 Sjögren's syndrome, 205, 276, 477t, 731, 737, 763-765, 764t  
   primary biliary cirrhosis and, 791-792  
   systemic lupus erythematosus and, 746-747  
 Skin  
   as host defense, 804  
   cancer of, 535-536  
   in renal transplant recipients, 309  
   infections of, 879-883  
     circumscribed, 879-881, 880t  
     deep, 883  
     diffuse, 881-883, 882t  
 Skin lesions. *See also* Rash.  
   circumscribed, 879-881, 880t  
   diffuse, 881-883, 882t  
   fever and rash, 826t, 826-828, 829t  
   in dermatomyositis, 759-762, 760t, 761t  
   in HIV-1 infection, 829t, 922, 923, 924, 928, 929t  
   in meningococcemia, 827, 839, 845  
   in Reiter's disease, 743  
   in sexually transmitted diseases, 908t  
   in syphilis, 881, 909-910  
 Skin lesions. *See also* Rash. (*Continued*)  
   in systemic lupus erythematosus, 745, 747t  
   in uremia, 306  
   scleroderma, 753-757  
   sepsis and, 839  
   ulcerative, 881  
   warfarin-induced, 508  
 Skin tests, 812-813  
   for tuberculosis, 867, 869  
 Skull  
   fracture of, 1047  
   in Pager's disease, 724f, 725, 726  
 Sleep, 217, 975-977, 976t  
 Sleep apnea syndrome, 217, 975-976  
 Sleep disorders, 975-977  
 Sleep myoclonus, 975  
 Sleep terrors, 977  
 Sleepwalking, 976-977  
 Slow-acting antirheumatic drugs, 738, 738t  
 Small airway disease, 196  
 Small bowel follow-through, 337, 337f  
 Small intestine  
   barium studies of, 324  
   biopsy of, 324, 324t, 326  
   calcium absorption in, 683-684  
   enteroscopy of, 333-334  
   fluid transport in, 327-328, 328f  
   phosphate absorption in, 691  
 Smallpox, 953, 956, 954t  
 Smoke inhalation, 220-221  
 Smoking/tobacco exposure  
   cancer and, 518-519  
     esophageal, 373  
     head and neck, 527  
     lung, 213, 525  
     pancreatic, 530  
   cessation of, 199-200  
   coronary heart disease and, 89  
   genetics and addiction to, 519  
   oral contraceptives, thrombosis risk and, 509  
   respiratory disease and, 178, 195, 196  
 Sodium  
   dietary restriction of  
     for chronic renal failure, 302  
     for constrictive pericarditis, 145  
     for heart failure, 65, 66  
     for volume excess, 245  
   diuretic effects on, 246, 246t  
   extracellular, 243, 244f  
   fractional excretion of, 238, 238t, 293t  
   in nutritional formulas, 560t  
   in volume disorders, 245  
   intestinal transport of, 327-328, 328f  
   renal reabsorption of, 233-234, 233f-234f, 244  
   renal retention of, 245, 260  
   serum levels of, 1123  
   urinary, 293t  
 Sodium balance disorders, 247f, 247-250, 249f. *See also* Hyponatremia;  
 Hyponatremia.  
 Sodium channelopathies, 1090, 1091t  
 Sodium polystyrene sulfonate, 252  
 Sodium stibogluconate, for leishmaniasis, 947  
 Sodium-channel blockers, 246, 246t  
   for arrhythmias, 114t, 114-115  
 Soft tissue  
   gas within, 883, 883f  
   muscle infections, 883-884  
   nonarticular disorders of, 783-787, 784t-786t  
 Solitary pulmonary nodule, 215  
 Solvent abuse, 1116t, 1121  
 Somatization disorder, 992  
 Somatoform disorders, 990t, 992, 993t  
 Somatosensory evoked potentials, 964  
 Somatostatin, 352, 584t, 624  
 Somatostatin receptor scintigraphy, 359-360  
 Somogyi effect, 630  
 Sore throat, 857-860, 858t-860t. *See also* Pharyngitis.  
   danger signs in, 857t, 857-858  
   examination of, 857-858  
 Sotalol, for arrhythmias, 114t-116t, 116  
 Southern blot, 10  
 Spasmodic dysphonia, 1026t  
 Spasmodic torticollis, 1025, 1026t  
 Spasticity, 1019  
 Specificity of test, 18, 522  
 Spectinomycin, for gonococcal infection, 913  
 Speech problems, in aphasia, 979, 980t  
 Spermatogenesis, 615  
 Spherocytosis, hereditary, 456  
 Sphincter of Oddi, 423, 428  
 Sphygmomanometer, 38  
 Spinal cord, 962t  
   blood supply to, 1049f  
   compression of, 732  
     acute transverse myelitis from, 1073  
     in cancer, 537-538  
     in spondyloarthropathies, 742  
   injury of, 1048-1049  
   tethered, 1031  
   tumors of, 1064  
   vascular malformations of, 1045  
 Spinal epidural abscess, 1066-1067  
 Spinal malformations, 1031  
 Spinal muscular atrophy, 1077  
 Spinal stenosis, 1004  
 Spinal tap. *See* Lumbar puncture.  
 Spinocerebellar ataxia, 1028, 1028t  
 Spinocerebellar tracts, 1027  
 Spirochetes, 798  
 Spirometry, 189, 190, 190f-191f  
 Spironolactone, 246, 246t  
   for congenital adrenal hyperplasia, 608  
   for heart failure, 66  
   for hypertension, 171t  
 Spleen  
   abscess of, 833, 886, 886t  
   in sickle cell disease, 458  
   lymphocytes in, 466-467  
 Splenectomy  
   for immune thrombocytopenic purpura, 494  
   meningitis and, 844t  
   sepsis and, 838t  
 Splicing, RNA, 4, 6, 7  
 Spondylitis, 741, 742, 742t  
 Spondyloarthropathies, 731, 732t, 741-744, 742t, 743f  
 Spondylosis, cervical, 1004, 1005f



- Spongiform encephalopathies, 797, 1068  
*Sporothrix schenckii*, 881  
 Spousal abuse, 663  
 Sprue, nontropical, 326  
 Spur cell anemia, 457  
 Spurium analysis, 177, 814  
   in pneumonia, 863–864, 864t  
   in tuberculosis, 867  
 Squamous cell carcinoma of skin, 535  
 “Square root sign,” 145  
 ST segment, 48, 48f  
   abnormalities of, 53, 54f  
*Staphylococcus* infection, 799–800  
   bacteremia, 837  
   brain abscess, 1065  
   coagulase-negative, 800  
   folliculitis, 879  
   peritonitis, 887, 888t  
   *S. aureus*, 799, 823t  
     as bioterrorism agent, 954t  
     endocarditis, 871, 872, 873, 873t  
     food poisoning, 890  
     furuncles and carbuncles, 879  
     hepatic abscess, 885  
     lymphadenopathy and, 831  
     osteomyelitis, 897–898  
     pneumonia, 865, 904  
     pyomyositis, 883  
     sepsis, 824  
     septic arthritis, 895, 896, 896t  
     septic cavernous sinus thrombosis, 1067  
     sinusitis, 855  
     spinal epidural abscess, 1067  
     toxic shock syndrome, 827  
     urinary tract infection, 900  
   *S. epidermidis*, 800  
     osteomyelitis, 897  
   *S. saprophyticus*, 800  
     urinary tract infection, 900  
 Starling equation, 232, 243  
 Starvation ketoacidosis, 255  
 Stasis ulcers, 881  
 Statins  
   for diabetic dyslipidemia, 627  
   for hypercholesterolemia, 565, 565t, 567t, 568  
   myopathy induced by, 1093  
 Status asthmaticus, 195. *See also* Asthma.  
 Status epilepticus, 967, 1058, 1058t. *See also* Epilepsy; Seizures.  
 Stavudine, for HIV-1 infection, 926t  
 Steatohepatitis, nonalcoholic, 406, 407  
 Steatorrhea, 384, 385  
 Stem cell factor, 432t, 433  
 Stem cells, hematopoietic, 431–435  
   clonal disorders of, 438–447  
     acute leukemias, 444t, 444–447  
     myelodysplasia, 438–439, 439t, 440t  
     myeloproliferative disorders, 440–444  
   differentiation of, 432–434, 433f  
   in hematopoiesis, 431–432  
   transplantation of, 434–435. *See also* Bone marrow transplantation.  
   for acute lymphoblastic leukemia, 446  
   for acute myelogenous leukemia, 447  
   for aplastic anemia, 436  
   for chronic myelogenous leukemia, 443  
 Stem cells, hematopoietic (*Continued*)  
   for myelodysplastic disorders, 439  
   for myelofibrosis, 442  
   for non-Hodgkin's lymphomas, 471  
   for systemic lupus erythematosus, 749  
 Stents  
   coronary, 88f, 96, 104, 108  
   for aneurysms, 160  
   for aortic dissection, 160–161  
 Steroid hormones, biosynthesis of, 603, 604f  
 Steroids. *See* Corticosteroids.  
 Stevens-Johnson syndrome, 857  
 Stiff hand syndrome, diabetic, 792  
 Stiff-person syndrome, 1091  
 Stimulants  
   abuse of, 1116t, 1118  
   for narcolepsy, 977  
 Stomach. *See also* under Gastric.  
   disorders of, 349–361  
   gastroduodenal anatomy, 347, 348f  
   gastroduodenal motor physiology, 349  
   gastroduodenal mucosal secretion and protective factors, 348f, 348–349  
 Stomatitis, 856  
   aphthous, 857  
   *Candida*, 800–801, 856  
   in HIV-1 infection, 928  
   leukopenic, 860  
   Vincent's, 857  
 Stool analysis  
   for blood, 317, 318, 319f  
   for fat  
     in chronic pancreatitis, 385  
     in malabsorption, 323, 325  
   in diarrhea, 892, 893f  
 Storage pool disease, 498t, 499  
 Strength training, 650  
*Streptococcus* infection, 800, 823t  
   bacteremia, 837  
   glomerulonephritis after, 260–262, 262f  
   group A, 800  
     cellulitis, 882  
     erysipelas, 881–882  
     impetigo, 879  
     lymphadenopathy and, 831  
     pharyngitis and, 858  
     pyomyositis, 883  
     toxic shock syndrome and, 827  
   group D, 800  
   peritonitis, 887, 888t  
   *S. pneumoniae*, 800  
     detection of, 811, 812t  
     host defenses against, 809  
     immunization against, 199, 808, 847  
     meningitis, 846  
     otitis media, 855  
     pneumonia, 861, 862t, 863, 865, 932, 932t  
     sinusitis, 855  
   *S. pyogenes*, pneumonia, 865  
   spinal epidural abscess, 1067  
   viridans, 800  
     endocarditis, 871, 872  
 Streptokinase  
   for myocardial infarction, 104, 104t  
   for pulmonary embolism, 164  
 Streptomycin, for tularemia, 831  
 Stress  
   gastric mucosal damage from, 350  
   myocardial infarction and, 98  
 Stress incontinence, 1106–1107, 1107t  
 Stress testing, 53–55, 92–93, 93f  
   in pulmonary function evaluation, 191  
   postinfarction, 108  
 Striatonigral degeneration, 1024  
 Stroke, 132t, 1035–1045  
   acute management of, 1041–1043  
   causes of, 1037, 1037t, 1038t  
   cerebral blood flow and, 1035–1036, 1036f  
   cerebral edema and, 1037, 1042  
   clinical manifestations of, 1038t  
   diagnosis of, 1040  
   differential diagnosis of, 1040  
   epidemiology of, 1035  
   hemorrhagic, 1035, 1043t, 1043–1045, 1044f  
   in women, 658  
   infective endocarditis and, 872  
   ischemic, 1035, 1036t–1038t, 1036–1043  
   lacunar, 1038  
   prevention of, 1035, 1040–1041, 1043  
   rehabilitation for, 1042–1043  
   risk factors for, 1035, 1036t  
   types of, 1038–1040, 1039f  
   vs. transient ischemic attack, 1037–1038  
 Stroke volume, 28, 63, 64f  
*Strongyloides stercoralis* infection, 802, 947, 948t  
 Strontium, for osteoporosis, 721–722  
 Struma ovarii, 598  
 Struvite stones, renal, 279, 279t, 281  
 Sturge-Weber syndrome, 1033  
 Subacromial bursitis, 784, 784t  
 Subaortic stenosis, 72  
 Subarachnoid hemorrhage, 1035, 1043t, 1043–1045, 1045t. *See also* Intracerebral hemorrhage.  
   headache from, 997, 1001, 1044  
 Subdiaphragmatic abscess, 833  
 Subdural empyema, 1066  
 Subdural hematoma, 1048t  
 Subependymal nodular heterotopia, 1032t  
 Submersion injuries, 221  
 Substance abuse, 1111–1121  
   alcohol, 1111–1114  
   amphetamines, 1118  
   cannabis, 1119–1120  
   cocaine, 1118–1119, 1119t, 1120f  
   commonly abused drugs, 1114t–1116t  
   designer drugs, 1121  
   hallucinogens and dissociative drugs, 1120–1121  
   inhalants, 1121  
   opioids, 1117–1118  
   psychiatric disorders related to, 990t, 993  
   sedative-hypnotics, 1114–1117  
 Sucralfate  
   for peptic ulcer disease, 355–356  
   for stress ulcer prevention, 350  
 Sudden cardiac death, 132–134, 133t  
   cardiopulmonary resuscitation and, 134–135

- Sulfasalazine  
for inflammatory bowel disease, 369  
for rheumatoid arthritis, 738  
for spondyloarthropathies, 744  
pulmonary toxicity of, 206t
- Sulfonamides, 816t
- Sulfonylureas  
for diabetes mellitus, 630–632, 631t  
hypoglycemia induced by, 641
- Sulindac, hepatotoxicity of, 405
- Sumatriptan, for cluster headache, 1001
- Summation gallop, 40f, 42
- Sun exposure  
erythropoietic porphyria and, 575–576  
in systemic lupus erythematosus, 748  
porphyria cutanea tarda and, 575  
vitamin D absorption and, 720
- Superior cerebellar artery, 1035  
occlusion of, 1038t
- Superior vena cava syndrome, 213, 538
- Suppressor elements, 5f, 6
- Suppurative cholangitis, 427
- Suppurative thrombophlebitis, 877
- Supravalvular stenosis, 72
- Supraventricular tachycardia, 34  
in sick sinus syndrome, 121  
postinfarction, 105  
with aberrancy, vs. ventricular  
tachycardia, 128, 128t
- Surgery  
cardiac, 149–150  
for benign prostatic hyperplasia, 670–671,  
671t  
for cancer, 541  
for epilepsy, 1057  
for infective endocarditis, 875  
for inflammatory bowel disease, 370–371  
for peptic ulcer disease, 357, 358f  
infective endocarditis prophylaxis for,  
73–74, 83, 85, 85t, 140, 876t,  
876–877, 877t  
noncardiac, in cardiac patient, 150–152,  
151t  
venous thromboembolism and, 508–509  
perioperative anticoagulation for, 513
- Surgical site infection, 906
- Swallowing, 341  
difficulty in, 341, 343–344, 344f
- Swan-Ganz catheter, 58f, 59, 59t, 106, 107f,  
223
- Sweat chloride test, for cystic fibrosis,  
197
- Sweating, 821
- Swimmer's ear, 855
- Swinging light test, 1007
- Sydenham's chorea, 1026
- Sympathetic nervous system, 1075
- Sympathomimetics, for obstructive lung  
disease, 198, 198t
- Synchronized intermittent mandatory  
ventilation, 225
- Syncope, 131–132  
causes of, 132t  
convulsive, 1056  
diagnosis of, 131, 133f  
in cardiac disease, 34–36, 112  
in pulmonary hypertension, 166  
neurocardiogenic, 113
- Syndrome of inappropriate secretion of  
antidiuretic hormone, 248t, 248–249,  
591t, 591–592  
in cancer, 539t
- Syndrome X, 89, 551, 624
- Synovial fluid analysis, 733, 733t  
in gout, 775  
in Lyme disease, 828  
in osteoarthritis, 779  
in rheumatoid arthritis, 737  
in septic arthritis, 895, 912
- Synovial pannus, 735
- Synovitis, 731
- Syphilis, 798, 908t, 909–911, 910t, 911t  
cardiovascular, 89, 161, 910  
central nervous system in, 848t, 848–849,  
910  
congenital, 661  
lymphadenopathy in, 831  
oral and skin lesions in, 857, 881, 909
- Syringohydromyelia, 1031
- Systemic inflammatory response syndrome,  
226, 837. *See also* Sepsis.
- Systemic lupus erythematosus, 731, 732t,  
745–749  
autoantibodies in, 746, 746t, 747t  
classification of, 746, 747t  
clinical features of, 745–747, 746t  
coronary arteries in, 89  
drug-induced, 748  
fever in, 834  
glomerulonephritis in, 269, 269f, 269t  
in pregnancy, 745–746  
Libman-Sacks lesions in, 874  
neonatal, 748  
neutropenia in, 464  
oral ulcers in, 857  
overlap syndrome in, 747–748  
pathogenesis of, 745  
prognosis for, 745  
pulmonary involvement in, 205–206  
treatment of, 748–749  
vs. rheumatoid arthritis, 737
- Systemic sclerosis, 731, 733, 753–757. *See also* Scleroderma.
- Systemic vascular resistance, 28t, 30, 59t  
in shock, 224t
- Systole, 23, 24, 27–29
- Systolic clicks, 42
- T**
- T cell receptor, 465–466, 805
- T cells, 465–467, 805, 1126  
in cellular immune response, 465, 805,  
808, 808f  
in HIV-1 infection, 919–921  
sepsis and dysfunction of, 838t  
subtypes of, 807
- T wave, 48, 48f  
abnormalities of, 53, 54f
- T<sub>1</sub> heart sound, 40, 41f
- Tabes dorsalis, 849, 910
- Tachyarrhythmias  
management of, 117–120  
sudden death due to, 132–134, 134t
- “Tachy-brady” syndrome, 120f, 121
- Tachycardia  
atrial, 122f, 122–123  
atrioventricular nodal reentrant, 114, 115,  
117, 124–125, 125f  
atrioventricular reentrant, 114, 115, 117,  
125f, 126  
in pneumonia, 862  
in thyrotoxic storm, 595  
sinus, 34, 120t, 121  
sinus node reentrant, 121  
supraventricular, 34, 105, 121, 128, 128t  
ventricular, 34, 127f, 128–129
- Tachypnea, in pneumonia, 862, 863
- Tacrine, for Alzheimer's disease, 984–985
- Tacrolimus  
adverse effects of, 309t  
tubulointerstitial nephropathy, 275  
for renal transplant recipients, 307, 308
- Tadalafil, for erectile dysfunction, 676
- Taenia infection, 948
- Takayasu's arteritis, 89, 158t, 161, 769
- Talc, pulmonary toxicity of, 206t
- Tamm-Horsfall protein, 239
- Tamoxifen, 657  
for breast cancer, 544, 657, 660  
for gynecomastia, 619  
for osteoporosis, 721  
hypercalcemia induced by, 698
- Tamponade, cardiac, 143–144, 144f, 148,  
223
- Tamsulosin, for benign prostatic hyperplasia,  
669
- Tandem repeats, 7, 8  
in gene mapping, 9–10
- Tapeworms, 948
- Technetium-99m pertechnetate thyroid  
imaging, 594
- Telangiectasia  
ataxic-, 1028t  
capillary, 1045  
hereditary hemorrhagic, 490, 491  
in scleroderma, 754
- Telomere attrition, 1101
- Temazepam, 1117
- Temperature regulation, 821  
disorders of, 995–996. *See also* Fever;  
Hyperthermia; Hypothermia.
- Temporal arteritis, 161, 733, 768–769, 834,  
1002
- Temporal lobe epilepsy, 1054
- Temporal lobe lesions, 980t
- Temporal lobe tumors, 1061–1062. *See also*  
Brain tumors.
- Tenase complex, 486–487
- Tendinitis, 783, 785, 785t
- Tendon rupture, 732
- Tennis elbow, 785, 785t
- Tenofovir, for HIV-1 infection, 926t
- Tenosynovitis, in rheumatoid arthritis, 735
- Tension pneumothorax, 211, 223
- Tension-type headache, 998t, 1001
- Terazosin  
for benign prostatic hyperplasia, 669  
for hypertension, 171t
- Terbutaline, pulmonary toxicity of, 206t
- Teriparatide, for osteoporosis, 722
- Tesicular failure, 616t, 616–617

- Testicular feminization, 617, 653
- Testis(es), 615
- cancer of, 532t, 679–680, 680t
  - undescended, 615, 616, 679
  - vanishing, 616
- Testosterone
- benign prostatic hyperplasia and, 667
  - biosynthesis of, 603, 604f
  - defects in actions of, 616t, 617
  - deficiency of, 615
  - for erectile dysfunction, 674
  - secretion of, 615
  - serum level of, 1124
- Tetanus toxoid, 944
- Tethered spinal cord, 1031
- Tetracycline, 817t
- for *Helicobacter pylori* infection, 356t
  - for leptospirosis, 825
  - for Q fever, 825
  - for Rocky Mountain spotted fever, 827
- Tetralogy of Fallot, 72t, 73–74
- Thalamic hemorrhage, 1043, 1043t
- $\alpha$ -Thalassemia, 459–460, 460r
- $\beta$ -Thalassemia, 459, 460t
- rheumatic syndromes in, 790
  - sickle cell disease and, 459
- Thalidomide, for multiple myeloma, 478
- Theophylline
- for obstructive lung disease, 195, 198, 198t
  - hypercalcemia induced by, 698
- Thermoregulation, 821
- disorders of, 995–996. *See also* Fever; Hyperthermia; Hypothermia.
- Thiamine
- Korsakoff's syndrome and, 981, 987
  - Wernicke's encephalopathy and, 981
- Thiazide diuretics, 246, 246t
- for hypertension, 171, 171t
  - for hypocalcemia, 701
  - hypercalcemia induced by, 698
- Thiazolidinediones, for diabetes mellitus, 631t, 632
- Thin basement membrane disease, 271
- Thiocarbamides, for hyperthyroidism, 596
- Third cranial nerve palsy, 1007–1008, 1038
- Thomsen's disease, 1090, 1091t
- Thrombin, 483f, 485–487
- Thrombin time, 489, 490t, 1126
- Thromboangiitis obliterans, 156, 157t
- Thrombocytopenia, 489, 491–497
- alloimmune, 494–495, 495t
  - differential diagnosis of, 491, 491f
  - dilutional, 497
  - disseminated intravascular coagulation and, 495–496, 496t
  - due to decreased marrow production, 491–492
  - due to peripheral platelet destruction, 493
  - due to sequestration, 492–493
  - heparin-induced, 495
  - immune thrombocytopenic purpura, 493–494
  - in antiphospholipid antibody syndrome, 751, 752, 752t
  - in antiphospholipid syndrome, 497
  - in HIV-1 infection, 923
  - sepsis and, 840–841
- Thrombocytopenia (*Continued*)
- thrombotic thrombocytopenic purpura, 288, 288t, 496–497
  - with pregnancy-induced hypertension, 497
- Thrombocytopenia-absent radii syndrome, 492
- Thrombocytosis, essential, 441–442, 509
- Thrombolysis
- contraindications to, 103, 103t
  - dosing regimens for, 104t
  - for Budd-Chiari syndrome, 422
  - for ischemic stroke, 1042, 1042t
  - for myocardial infarction, 102–104, 103t
  - for portal vein thrombosis, 422
  - for pulmonary embolism, 164–165
  - for renal vein thrombosis, 289
  - intracranial hemorrhage induced by, 103–104
- Thrombomodulin, 487, 508
- Thrombophlebitis, 161, 162
- in cancer, 539t
  - bronchogenic, 214t
  - migratory, 496
  - septic jugular vein, 859
  - suppurative, 877
- Thrombopoietin, 432t, 433
- Thrombosis, 505–513. *See also* Embolism.
- antiplatelet therapies for, 506, 506t
  - aortic, 161
  - arterial
    - coronary artery, 89, 98, 102
    - renal artery, 285
  - atherosclerosis and, 505–507
  - clinical evaluation of, 505
  - diabetes and, 637, 638
  - disseminated intravascular coagulation and, 495–496
  - essential thrombocytosis and, 441
  - heparin-induced thrombocytopenia and, 495
  - in antiphospholipid antibody syndrome, 751–752, 752t
  - lateral sinus, 1067
  - peripheral vascular disease and, 156
  - polycythemia vera and, 441
  - pulmonary hypertension and, 166
  - septic cavernous sinus, 1067
  - septic sagittal sinus, 1067
  - septicemia and, 838
  - vascular causes of, 505
  - venous, 162t, 162–163
    - acquired risk factors for, 508t, 508–509
    - cerebral, 1040
    - hepatic vein, 422
    - in antiphospholipid antibody syndrome, 509
    - in pregnancy, 509, 512–513
    - inherited risk factors for, 507t, 507–508
    - laboratory evaluation of, 510, 510t
    - portal vein, 422
    - pulmonary embolism and, 163
    - renal vein, 288–289, 289t
    - therapy for, 162–163, 510–512, 510t–512t
- Thrombotic thrombocytopenic purpura, 288, 288t, 496–497
- Thromboxane A<sub>2</sub>, 484–485, 506
- Thrush, 346, 800–801, 856
- in HIV-1 infection, 928
- Thymectomy, for myasthenia gravis, 1096
- Thymoma, 1095, 1096
- Thyroglobulin, 593, 594
- Thyroid antibodies, 594–596, 598
- Thyroid dermatopathy, 596
- Thyroid disorders, 595–602
- anorexia nervosa and, 554
  - goiter, 600
  - hypercalcemia in, 697
  - hyperthyroidism, 595t, 595–598
  - hypothyroidism, 598–600
  - myopathy in, 1093
  - solitary thyroid nodules, 600–601, 601t
  - uremia in, 305
- Thyroid gland, 593–595
- biopsy of, 595
  - carcinoma of, 601–602
    - radiation-induced, 600
  - control of function of, 593, 594f
  - enlargement of, 600
  - evaluation of, 593–595
  - imaging of, 594
- Thyroid hormones, 593–594
- for goiter, 600
  - in Graves' disease, 596
  - in hypothyroidism, 599–600
  - in subclinical hyperthyroidism, 597
  - in thyrotoxicosis factitia, 597
  - in toxic adenoma, 597
  - in toxic multinodular goiter, 597
  - peripheral metabolism of, 593
  - physiologic effects of, 593, 594t
  - serum levels of, 593–594, 1124
  - synthesis of, 593
  - transport of, 593
- Thyroid nodules
- biopsy of, 595
  - solitary, 600–601, 601t
  - toxic, 597
- Thyroid scintigraphy, 594
- Thyroid storm, 595
- Thyroid-binding globulin, 593, 594
- Thyroidectomy
- for hyperthyroidism, 597
  - for thyroid cancer, 601–602
- Thyroiditis, 597–598
- acute suppurative, 597
  - chronic, 598
  - Hashimoto's, 598, 600
  - postpartum, 598
  - subacute, 597
  - throat pain in, 860
- Thyroid-stimulating hormone, 583–585, 593
- deficiency of, 587
  - in Graves' disease, 595, 596
  - in hypothyroidism, 599–600
  - in subclinical hyperthyroidism, 597
  - in thyroid carcinoma, 601
  - in thyroiditis, 597–598
  - in thyrotoxicosis factitia, 598
  - in toxic adenoma, 597
  - in toxic multinodular goiter, 597
  - pituitary tumors secreting, 590
  - serum level of, 594, 1124
- Thyrotoxic crisis, 595, 595t
- Thyrotoxic periodic paralysis, 1091



- Thyrototoxicosis, 595t, 595–598, 596f. *See also* Hyperthyroidism.
- Thyrototoxicosis factitia, 598
- Thyrotropin. *See* Thyroid-stimulating hormone.
- Thyrotropin-releasing hormone, 584t, 584–585, 593, 1124
- Thyroxine (T<sub>4</sub>), 593–594, 594f, 1124  
in Graves' disease, 596  
in hypothyroidism, 599–600  
in subclinical hyperthyroidism, 597  
in thyroiditis, 597–598  
in thyrotoxicosis factitia, 598  
in toxic adenoma, 597  
in toxic multinodular goiter, 597
- Tibialis posterior tendinitis, 785, 785t
- Tic disorders, 1022t, 1027
- Tic douloureux, 1003
- Ticarcillin, for infective endocarditis, 875
- Ticlopidine, for transient ischemic attack, 1041
- Tidal volume, 183
- Tilt-table testing, 113
- Tiludronate, for Pager's disease, 726
- Tinel's sign, 1079
- Tinnitus, 1010, 1011, 1012f
- Tiotropium, 198
- Tirofiban, for acute coronary syndromes, 101, 506
- Tissue factor, 481–482, 486
- Tissue-type plasminogen activator, 482, 487–488  
for ischemic stroke, 1042, 1042f  
for myocardial infarction, 104, 104t  
for pulmonary embolism, 164
- Titubation, 1022t
- TNM cancer staging system, 541
- Tobacco. *See* Smoking/tobacco exposure.
- Tobramycin  
for cystic fibrosis, 197  
for infective endocarditis, 875  
prosthetic valve, 876
- Tocainide  
for arrhythmias, 114, 114t–116t  
pulmonary toxicity of, 206t
- Tocolytics, pulmonary toxicity of, 206t
- Todd's paralysis, 971, 1040
- Tolbutamide, for diabetes mellitus, 631, 631t
- Tolcapone, for Parkinson's disease, 1023, 1023t
- Tolterodine, for urinary incontinence, 1107
- Tonic pupils, 1008
- Tonic-clonic seizures, 1053
- Tonsillitis. *See also* Pharyngitis.  
soft tissue space infections and, 859–860
- Tophi, in gout, 775
- Topiramate, for seizures, 1057t
- Torsades de pointes, 116, 131
- Torticollis, 1025, 1026t
- Total androgen blockade, 543
- Total iron-binding capacity, 451, 572t, 573, 1126
- Total lung capacity, 182, 194t
- Total parenteral nutrition, 558f, 559, 560t
- Total peripheral white blood cell count, 462
- Tourette's disorder, 1020, 1027, 1027t
- Toxemia of pregnancy, 154, 497
- Toxic megacolon, 364
- Toxic multinodular goiter, 597
- Toxic shock syndrome, 827
- Toxic thyroid adenoma, 597
- Toxins  
aplastic anemia and, 436, 436t  
as bioterrorism agents, 953  
bacterial, 827  
coma and, 967  
cytotoxin-induced diarrhea, 890  
inhalation of gases and fumes, 219–220, 220t  
myopathy and, 1093, 1093t  
organophosphates, 1097  
osteomalacia and, 713  
pancreatitis and, 380t  
parkinsonism and, 1025  
scleroderma-like syndrome and, 756t  
secretory toxin-induced diarrhea, 889–890
- Toxoplasma gondii* infection, 801t, 824, 830–831, 946t  
brain abscess, 853, 853f  
in HIV-1 infection, 924, 930–931, 931t  
prophylaxis for, 927, 928, 928t  
TP53 gene, 517, 518t
- Trabecular bone, 684, 685f, 710f
- Trachea, 180, 181, 182f
- Tracheal intubation, complications of, 225–226
- Trachoma, 798
- Transaminases, serum, 392t, 393, 1124  
in acute viral hepatitis, 401, 401f  
in neuromuscular diseases, 1075
- Transcobalamin, 461
- Transcription, 4, 5f, 6
- Transcription factors, 6
- Transesophageal echocardiography, 55  
in aortic dissection, 160f  
in atrial septal defect, 75  
in infective endocarditis, 873
- Transfer RNA, 5
- Transferrin, 451, 572–573
- Transfusions  
dilutional thrombocytopenia after, 497  
for gastrointestinal bleeding, 317  
for sickle cell disease, 458  
HIV-1 transmission via, 918–919  
platelet, 492  
purpura after, 494
- Transgenic animals, 11
- Transient global amnesia, 981, 987
- Transient ischemic attack, 132t, 1037–1038  
differential diagnosis of, 1040  
management of, 1040–1041, 1041f
- Transitional circulation, 71
- Translation, 4–5, 6f, 7
- Transplantation  
cancer risk after, 519  
cardiac, 68, 150  
graft-versus-host disease and, 351, 434–435, 443, 479  
hematopoietic stem cell, 434–435  
liver  
for  $\alpha_1$ -antitrypsin deficiency, 407  
for cirrhosis, 416  
for fulminant hepatic failure, 410  
for primary sclerosing cholangitis, 427–428
- Transplantation (*Continued*)  
lung, 197, 200  
osteodystrophy after, 714  
post-transplant lymphoproliferative disorder and, 309, 479–480  
renal, 307f, 307–310, 308f, 309t, 310f
- Transposition of great arteries, 71, 76
- Transsphenoidal surgery  
for acromegaly, 589  
for Cushing's syndrome, 611–612
- Transtubular potassium gradient, 251
- Transurethral incision of prostate, 671, 671t
- Transurethral microwave thermotherapy  
for benign prostatic hyperplasia, 670  
for noninflammatory chronic pelvic pain in men, 673
- Transurethral resection of prostate, 670–671, 671t
- Transverse myelitis, 1073
- Trastuzumab, 544
- Trauma  
cardiac, 147–149, 148t  
head, 1047–1048, 1048t  
headache after, 1002  
pancreatitis induced by, 380t  
spinal cord, 1048–1049, 1049f
- Travelers, 943–949  
diarrhea in, 944–945  
prophylaxis for, 894  
eosinophilia in, 945–946  
HIV-1 infection in, 945  
immunizations for, 943–944  
infections in, 943–949  
helminthic, 947t, 947–949  
protozoal, 946t, 946–947  
malaria in, 945  
prophylaxis for, 943–944  
potentially dangerous activities of, 945  
pregnant, 945  
preparation of, 943–944  
pulmonary disease in, 178  
returning, testing of, 945–946
- Treadmill test. *See* Stress testing.
- Treatment evaluation, 19
- Tremor, 1022, 1022t, 1025  
in Parkinson's disease, 1022, 1023, 1025
- Treponema* infection, 798  
*T. pallidum*, 848, 908t, 909. *See also* Syphilis.
- Treprostinil, for pulmonary hypertension, 756
- Triamcinolone acetonide, for psoriasis, 929t
- Triamterene, 246t
- Triazolam, 1117
- Trichomonas vaginalis* infection, 240, 801t, 899, 913, 914t, 929, 946t
- Trichuris trichiura* infection, 947, 947t
- Tricuspid regurgitation, 43, 44, 78t, 79t, 83
- Tricuspid stenosis, 79t, 83
- Tricuspid valve, 23, 24, 40
- Tricyclic antidepressants, 990–991  
electrocardiogram effects of, 54f  
for cataplexy, 977  
for fibromyalgia syndrome, 786–787  
for migraine prophylaxis, 999t  
for tension-type headache, 1001  
for urinary incontinence, 663t
- Trigeminal neuralgia, 1003

- Triglycerides, 563  
 diabetes mellitus and, 627  
 elevation of, 566–567  
 serum levels of, 564–565, 1124
- Trihexyphenidyl, for Parkinson's disease, 1023t
- Triiodothyronine (T<sub>3</sub>), 593–594, 594f, 1124  
 in Graves' disease, 596  
 in hypothyroidism, 599–600  
 in subclinical hyperthyroidism, 597  
 in thyroiditis, 597–598  
 in thyrotoxicosis factitia, 597  
 in toxic adenoma, 597  
 in toxic multinodular goiter, 597
- Trimethoprim, 816t
- Trimethoprim-sulfamethoxazole  
 for brucellosis, 825  
 for otitis media, 855  
 for *Pneumocystis carinii* pneumonia, 928t, 932, 932t  
 for sinusitis, 856  
 for toxoplasmosis, 928t  
 for traveler's diarrhea, 894, 945  
 for urinary tract infection, 900  
 hepatotoxicity of, 405  
 neutropenia induced by, 464
- Trochanteric bursitis, 784t, 784–785
- Tropomyosin, 23, 26, 100
- Troponins, 23, 26  
 in acute myocardial infarction, 100  
 in cardiac injury, 148
- Trousseau's sign, 386, 530
- Trousseau's syndrome, 162, 496, 509
- Trypanosomiasis, 946t, 947
- Trypsin, 379, 380f
- Trypsinogen, 379, 380f
- Tube feeding, 559, 560
- Tuberculosis, 861, 862t, 867  
 adrenal insufficiency in, 605  
 arachnoiditis in, 852  
 bacterial cause of, 800  
 host defenses against, 809  
 chronic osteomyelitis in, 898  
 diagnosis of, 11, 867  
 fever in, 822, 823t, 825, 833  
 hypercalcemia in, 698  
 in HIV-1 infection, 867, 932t, 933  
 prophylaxis for, 928t  
 latent, 809  
 meningitis in, 844t, 845, 848, 848t, 851–852  
 miliary, 867  
 myelopathy in, 852  
 pathogenesis of, 861  
 peritonitis in, 887–888, 888t  
 spinal epidural abscess in, 1067  
 treatment of, 825, 867  
 tuberculomas of brain in, 852
- Tuberous sclerosis, 282, 613, 1032–1033, 1061
- Tubuloglomerular feedback, 232–233
- Tubulointerstitial nephropathy, 240t, 241, 273–276  
 chronic, 273–276, 275t
- Tularemia, 831, 953, 954t
- Tumor(s). *See also* Cancer; *specific sites and types. (Continued)*  
 bladder, 532t, 532–533  
 bone, in Paget's disease, 723, 726  
 brain, 518t, 1061–1065  
 breast, 531t, 531–532, 660  
 Brown's, 709, 711f  
 carcinoid, 378  
 cardiac, 147, 148t  
 central nervous system, 1061–1064  
 cervical, 519, 521, 522t, 534–535, 660  
 colorectal, 375–378, 528t, 529–530  
 endometrial, 519, 534, 655, 660–661  
 gastrointestinal, 373–378, 527–531, 528t  
 genitourinary, 532t, 532–534  
 gynecologic, 534–535  
 head and neck, 527  
 hepatic, 419–420, 420t  
 hypothalamic dysfunction due to, 587  
 insulinoma, 642  
 Klatskin's, 428  
 lung, 213–216, 525–527, 526t  
 ovarian, 518t, 522t, 523t, 534, 653, 661  
 pancreatic, 386–387, 387f, 528t, 530  
 parathyroid, 697  
 penile, 679  
 pituitary, 586, 588–590  
 prostatic, 522t, 532t, 543, 669, 677–679, 677t–679t, 678t  
 renal, 281–283, 282t, 283f  
 skin, 535–536  
 spinal cord, 1064  
 testicular, 532t, 679–680, 680t  
 thyroid, 601–602  
 vasoactive intestinal polypeptide-secreting, 698
- Tumor angiogenesis, 517
- Tumor cell cytotoxicity, 462
- Tumor markers, 12, 1125  
 in colorectal cancer, 377  
 in pancreatic cancer, 386  
 in testicular cancer, 680
- Tumor necrosis factor- $\alpha$   
 anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  therapy  
 for rheumatoid arthritis, 738–739  
 for spondyloarthropathies, 744  
 in rheumatoid arthritis, 735  
 in septicemia, 838, 840t  
 pyrogenic activity of, 821
- Tumor necrosis factor- $\beta$ , 821, 840t
- Tumor plop, 42
- Tumor suppressor genes, 517
- Tuning fork tests, 1011
- Turner's syndrome, 653
- 2 × 2 table, 18, 18t
- Typhoid fever, 823t, 824  
 immunization against, 944
- Typhus, 954t
- Tzanck preparation, 811, 812, 812f, 856, 909
- U**
- U wave, 48, 53
- Ulcer(s)  
 cutaneous, 881  
 diabetic foot, 881
- Ulcer(s) (*Continued*)  
 in syphilis, 857, 881, 909–910  
 oral, 856t, 856–857  
 in HIV-1 infection, 929  
 peptic, 351–357  
 stasis, 881  
 stress, 350
- Ulcerative colitis, 363–371  
 clinical features of, 364  
 complications of, 364  
 diagnosis of, 365–366, 366f–367f  
 differential diagnosis of, 366  
 epidemiology of, 364  
 etiology of, 363–364  
 extraintestinal manifestations of, 367–368  
 primary sclerosing cholangitis and, 427–428  
 treatment of, 368–371, 369t  
 vs. Crohn's disease, 368, 369t
- Ulceroglandular fever, 831
- Ulnar palsy, 1079
- Ultrasonography  
 abdominal, 315  
 calcaneal, for bone mass measurement, 718, 719t  
 cardiac. *See* Echocardiography.  
 endoscopic, 335, 336f  
 in chronic pancreatitis, 385  
 in esophageal cancer, 374  
 in hepatocellular carcinoma, 420t  
 in neurologic disorders, 966  
 in pulmonary disease, 189  
 in renal disease, 241, 282–283  
 in rheumatic diseases, 734  
 thyroid, 594  
 transabdominal, 337–338  
 in acute cholecystitis, 427  
 in cholelithiasis, 426
- Uncinate fits, 1053
- Undescended testis, 615, 616, 679
- Universal precautions, 935
- Upper gastrointestinal series, 337
- Upper motor neuron disorders, 1019
- Urea breath test, for *Helicobacter pylori*, 354
- Urea nitrogen, 1123
- Ureaplasma urealyticum* infection, 798, 913  
 urinary tract, 899, 900
- Uremia, 303–306. *See also* Renal failure.  
 cardiovascular effects of, 304  
 dermatologic effects of, 306  
 endocrine effects of, 305  
 gastrointestinal effects of, 304  
 general features of, 303, 304f  
 hematologic effects of, 305, 498  
 immunologic effects of, 305  
 metabolic effects of, 305–306  
 musculoskeletal effects of, 305, 305f  
 neurologic effects of, 305
- Urethral syndrome, 900
- Urethritis, 899, 912–914  
 gonococcal, 912  
 in Reiter's disease, 743  
 nongonococcal, 913–914
- Urge incontinence, 1106–1107, 1107t
- Uric acid, 773–774, 1123. *See also* Hyperuricemia.  
 in gout, 773–777
- Uric acid stones, renal, 279, 279t, 281, 775

- Urinalysis, 239t, 239–240  
 in acute renal failure, 293, 293t  
 in urinary tract infection, 899–900
- Urinary anion gap, 254–255
- Urinary calculi, 279t, 279–281, 280f
- Urinary casts, 239
- Urinary catheter–related infection, 906
- Urinary incontinence  
 benign prostatic hyperplasia and, 1106, 1107  
 ictal, 1053  
 in elderly persons, 1106–1107, 1107t  
 in women, 662–663, 663t  
 normal-pressure hydrocephalus and, 986  
 prostate cancer and, 678  
 types of, 1106, 1107t
- Urinary tract imaging, 241–242
- Urinary tract infection, 237, 815, 833, 899–901  
 nosocomial, 906
- Ureter tract obstruction, 274, 278, 278t
- Urine  
 acidification of, 238  
 albumin in, 238–239  
 in diabetes, 266, 636–637  
 asymptomatic abnormalities of, 261t, 270f, 270t, 270–271, 271t  
 bacteria in, 899–901  
 blood in, 270t, 270–271, 271t. *See also* Hematuria.  
 calcium excretion in, 684  
 “cola-colored,” 237  
 creatinine in, 238  
 crystals in, 239t, 240  
 endocrine tests of, 1124  
 eosinophils in, 239, 273  
 in acute renal failure, 292–293, 293t  
 myoglobin in, 1085, 1093–1094. *See also* Myoglobinuria.  
 pH of, 238  
 protein in, 238, 259. *See also* Proteinuria.  
 uric acid in, 280–281
- Urine sediment  
 in acute renal failure, 292–293  
 in nephrotic syndrome, 264–270  
 “active,” 261t, 264t, 268–270  
 “bland,” 261t, 264t, 264–268
- Urobilinogen, 395
- Urokinase, for pulmonary embolism, 164
- Urokinase-type plasminogen activator, 487–488
- Uterine bleeding, abnormal, 654–655, 655t  
 endometrial cancer and, 660–661
- Uterine cancer, 519, 534, 655, 660–661
- Uterine fibroids, 652
- Uveitis  
 in inflammatory bowel disease, 368  
 in spondyloarthropathies, 741, 742, 744
- Uveoparotid fever, 203
- V**
- v wave, 27f, 28, 37, 37f
- Vaccines. *See* Immunization(s); *specific vaccines.*
- Vaccinia vaccine, 956
- Vaginal cancer, 519
- Vaginitis, 801, 914t, 915  
 in HIV-1 infection, 924, 929
- Vaginosis, bacterial, 914t, 929
- Vagotomy, highly selective, 358f
- Valacyclovir, for herpes simplex virus infection, 856, 929t
- Valproate. *See also* Divalproex sodium.  
 for bipolar disorder, 991  
 for myoclonus, 1027  
 for seizures, 1057t
- Valsartan, for hypertension, 171t
- Valvular heart disease, 77–85, 78t  
 acquired, 77–85  
 aortic regurgitation, 78–80  
 aortic stenosis, 39, 41, 43, 43t, 71–72, 72t, 77–78, 78f  
 causes in adults, 78t  
 congenital, 71–73, 72t  
 electrocardiogram in, 79t  
 endocarditis prophylaxis in, 85, 85t  
 in tetralogy of Fallot, 73  
 mitral regurgitation, 81–82  
 mitral stenosis, 80–81, 81f  
 mitral valve prolapse, 82–83  
 multivalvular, 84  
 on chest radiography, 79t  
 perioperative risks in patients with, 152  
 physical findings in, 79t  
 prosthetic heart valves for, 84–85, 85f  
 pulmonic regurgitation, 83–84  
 pulmonic valve stenosis, 43, 72t, 73, 83  
 rheumatic heart disease and, 84  
 tricuspid regurgitation, 83  
 tricuspid stenosis, 83
- Valvular surgery, 149–150  
 for aortic regurgitation, 80  
 for aortic stenosis, 72, 77–78  
 for mitral regurgitation, 82  
 for mitral stenosis, 81
- van den Bergh reaction, 395
- Vancomycin, 816t  
 for acute bacterial meningitis, 846  
 for brain abscess, 1065  
 for infective endocarditis, 875  
 for infective endocarditis prophylaxis, 877t  
 for pneumonia, 868t  
 for staphylococcal infection, 827, 865
- Vanillylmandelic acid, urinary, 1124
- Vanishing testicle syndrome, 616
- Vardenafil, for erectile dysfunction, 676
- Variable number random repeats, 8
- Variceal bleeding, gastroesophageal, 318t, 413f, 413–414
- Varicella-zoster infection, 828, 829t, 880–881  
 disseminated, 880  
 pneumonia, 864
- Varicose veins, 161
- Vascular dementia, 985–986
- Vascular disease, 155–167. *See also* Cardiovascular disease.  
 aneurysmal, 159f, 159–160, 160t, 159–160  
 aortic dissection, 160f, 160–161  
 chronic venous disease, 161–162  
 endovascular infection, 833
- Vascular disease (*Continued*)  
 erectile dysfunction and, 675  
 hepatic, 422  
 in Ehlers-Danlos syndrome, 578, 578t  
 in scleroderma, 753  
 other arterial diseases, 161  
 pancreatitis in, 380t  
 peripheral, 155–158, 156f, 156t–158t  
 pulmonary embolism, 163–165, 164f  
 pulmonary hypertension, 165t, 166t, 165–167  
 renal, 285–289  
 serum lipids and, 565–566  
 venous thrombosis, 162t, 162–163
- Vascular endothelial cells, 481–482, 482t, 482f–483f
- Vascular malformations, 1045
- Vascular parkinsonism, 1025
- Vascular purpura, 489
- Vascular syphilis, 849
- Vasculitis, 489, 767–772  
 autoantibodies and, 771  
 classification of, 767, 768t  
 clinical features of, 767–768, 768t  
 coronary, 89  
 diagnosis of, 770  
 fever and, 834  
 in dermatomyositis, 1092  
 in infective endocarditis, 872t  
 in rheumatoid arthritis, 737  
 leukocytoclastic, 767, 770  
 mimickers of, 770, 771t  
 pathogenesis of, 767  
 pulmonary, 206  
 septic, 491  
 systemic, 731–733  
 treatment of, 771–772  
 types of, 768–770
- Vasoactive intestinal polypeptide-secreting tumors, 698
- Vasoconstriction, 29–31
- Vasodilation, 29–31
- Vasodilators  
 for heart failure, 66–67  
 for hypertension, 171t, 173t  
 for pulmonary hypertension, 166–167
- Vaso-occlusion, in sickle cell disease, 458
- Vasovagal syncope, 132t
- Veins, 30. *See also* *specific veins.*
- Venereal Disease Research Laboratory test, 910t, 910–911, 913
- Venezuelan equine encephalitis virus, 824, 954t
- Veno-occlusive disease  
 hepatic, 422  
 penile, 675
- Venous angioma, 1045
- Venous disease, chronic, 161–162
- Venous hums, 44
- Venous stasis ulcers, 881
- Venous thrombosis. *See* Thrombosis, venous.
- Ventilation, 181–184. *See also* Breathing.  
 breathing disorders and, 217–218  
 chest wall disorders and, 211–212  
 control of, 183–184, 184f  
 during sleep, 217  
 effect of shunt on, 186, 186f

- Ventilation (*Continued*)  
 evaluation of, 191–192, 192t  
 mechanical, 224–225  
 pulmonary compliance and, 182, 183f  
 Ventilation-perfusion inequality (mismatch), 185–187, 186f–187f, 191–193  
 Ventilation-perfusion scanning, in  
 pulmonary embolism, 163–164, 164f  
 Ventricle(s) of heart  
 biopsy of endomyocardium during cardiac catheterization, 59  
 causes of dysfunction of, 63  
 circulation through, 24–25, 24f–25f  
 in cardiac cycle, 27  
 pressures in, 27–28, 28t  
 structure and function of, 23–24, 28–29  
 Ventricular assist devices, 68  
 Ventricular diastolic gallop, 40, 40f–41f, 42  
 Ventricular fibrillation, 127f, 128  
 postinfarction, 105, 113  
 Ventricular flutter, 129  
 Ventricular hypertrophy, electrocardiogram in, 50, 50t  
 Ventricular premature complexes, 126–128, 127f  
 Ventricular septal defect, 71, 74f, 74t, 75  
 in tetralogy of Fallot, 73  
 postinfarction, 107  
 Ventricular tachycardia, 34, 127f, 128–129  
 cardiopulmonary resuscitation for, 134–135  
 postinfarction, 105  
 sudden cardiac death and, 132–134, 133t  
 vs. supraventricular tachycardia with aberrancy, 128, 128t  
 Ventriculography, radionuclide, 55  
 Ventriculoperitoneal shunt, 986  
 Verapamil  
 for angina, 95t, 96  
 for arrhythmias, 114t  
 for hypertension, 171t  
 for migraine prophylaxis, 999t  
 Vertebra(e)  
 bone mass measurement of, 718f, 718–720, 719t  
 fractures of, 1048–1049  
 in spondyloarthropathies, 743, 743f  
 malformations of, 1031  
 osteomyelitis of, 897–898  
 osteoporotic fracture of, 716, 717f  
 Vertebral artery(ies), 1035  
 occlusion of, 1038t, 1039–1040  
 Vertebrobasilar ischemia, 1016–1018, 1039  
 Vertebroplasty, for osteoporosis, 722  
 Vertigo, 1015–1018  
 acoustic neuroma and, 1012, 1016  
 central, 1016t, 1016–1017  
 in Meniere's syndrome, 1011, 1012, 1016  
 peripheral, 1015–1016, 1016t  
 positional, 1015, 1016f–1017f  
 treatment of, 1017–1018, 1018t  
 Very-low-density lipoproteins, 563–564  
 elevation of, 569–570  
 Vesicoureteral reflux, 274  
 Vesicular breath sounds, 180  
 Vestibular neuronitis, 1015  
 Vestibular schwannoma, 1012  
 Vibrio infection  
*V. cholerae*, 889, 954t  
 immunization against, 943  
*V. parahaemolyticus*, 890, 891, 891t  
 Vinblastine, for Hodgkin's disease, 474  
 Vincent's stomatitis, 857  
 Vincristine, 543t  
 for acute lymphoblastic leukemia, 445  
 for multiple myeloma, 478  
 for non-Hodgkin's lymphomas, 470, 471  
 Vinorelbine, 543t  
 Violence, domestic, 663  
 Viral infections  
 antiviral agents for, 817t, 819  
 arthropod-borne, 824, 850  
 as bioterrorism agents, 954t  
 cytomegalovirus, 830 –  
 diarrheal, 889, 891t, 891–892  
 encephalitis, 824, 843, 850t, 850–851  
 Epstein-Barr virus, 829–830, 830t  
 fever in, 823t, 823–824, 826t, 828, 829t, 833  
 hemorrhagic fevers, 828, 953, 954t  
 HIV-1, 828–829, 835, 917–935  
 host defenses against, 809–810  
 in HIV-1, 918t  
 in immunocompromised host, 938t  
 laboratory diagnosis of, 812  
 meningitis, 847–848  
 neutropenia after, 464  
 pharyngitis, 858, 858t  
 pneumonia, 864t, 864–865  
 septic arthritis, 896, 896t  
 with rash, 826t, 828, 829t  
 Virchow's node, 529  
 Virchow's triad, 162, 162t, 505  
 Viruses, 797  
 Visceral angiography, 338  
 Vision  
 age-related changes in, 1102t, 1103  
 diabetic retinopathy and, 628, 636  
 double, 1008  
 hypothalamic-pituitary-adrenal axis disorders and, 586–587  
 multiple sclerosis and, 1069  
 Visual acuity testing, 1007  
 Visual evoked potentials, 964  
 Visual field testing, 1007, 1008f  
 Visual hallucinations, 1010  
 Visual loss, 1009–1010  
 bilateral, 1010  
 in neuromyelitis optica, 1072  
 in optic neuritis, 1009–1010, 1072–1073  
 unilateral, 1009–1010  
 Visual system examination, 1007–1009  
 in elderly persons, 1103  
 Vitamin A-induced hypercalcemia, 698  
 Vitamin B<sub>1</sub>  
 Korsakoff's syndrome and, 981, 987  
 Wernicke's encephalopathy and, 981  
 Vitamin B<sub>12</sub>, 1124  
 deficiency of, 452t, 452–454  
 Schilling test for, 324, 453  
 Vitamin C deficiency, 489, 491  
 Vitamin D, 687–688  
 active form of, 684, 687–688, 702. *See*  
 also 1,25-Dihydroxyvitamin D,  
 bone loss and, 715  
 Vitamin D (*Continued*)  
 dietary, 702, 720  
 disorders of  
 hypocalcemia in, 702  
 osteomalacia and, 713  
 malabsorption of, 702  
 metabolism of, 687, 687f  
 parathyroid hormone and, 687  
 regulation of calcium absorption by, 236, 684, 687–688  
 treatment with, 714  
 for hypoparathyroidism, 701  
 for osteomalacia, 713  
 for osteoporosis prevention/treatment, 659, 659t, 720  
 for renal osteodystrophy, 713  
 hypercalcemia induced by, 698  
 Vitamin D-dependent rickets, 702, 713  
 Vitamin D-resistant rickets, 693  
 Vitamin K deficiency, 489, 502  
 prothrombin time and, 391  
 Vitamins  
 in diet, 557  
 in nutritional formulas, 560, 560t  
 Volume  
 depletion of, 132t, 245, 245t  
 effective circulating, 243–245, 244f, 244t  
 excess of, 245t, 245–246  
 integrated volume response, 243–244, 244f  
 normal homeostasis of, 243–244, 244f, 244t  
 Volvulus, gastric, 361–362  
 Vomiting  
 in bulimia nervosa, 554–555  
 in dumping syndrome, 361  
 in HIV-1 infection, 933  
 von Hippel-Lindau disease, 281, 613, 1033, 1061  
 von Recklinghausen's disease, 1032  
 von Willebrand factor, 481, 482f, 484  
 von Willebrand's disease, 498t, 499t, 499–500  
 W  
 "W" waveform, 38  
 Waldenström's macroglobulinemia, 477t, 479, 714  
 Wallenberg's syndrome, 1017, 1038  
 Wandering atrial pacemaker, 120–121  
 Warfarin  
 drug interactions with, 512t  
 for antiphospholipid antibody syndrome, 751–752  
 for atrial fibrillation, 1040  
 for heart failure, 67  
 for renal vein thrombosis, 289  
 for transient ischemic attack, 1041, 1041f  
 for venous thrombosis, 162–163, 511–512, 511t–512t  
 in pregnancy and postpartum period, 163, 512–513  
 perioperative, 513  
 skin necrosis induced by, 508  
 therapeutic international normalized ratios for, 485, 511t, 511–512



# سيسل... ثَقُ بمعرفتنا لكي تصبح في المقدمة! **سيسل - أساسيات الطب الباطني**

الطريقة الأسرع والأوثق للحصول على كافة المعلومات  
الواجب معرفتها والإلمام بها في الطب الباطني!

لأكثر من عشرين سنة خلت، احتوى "سيسل - أساسيات الطب الباطني"  
بين دفتيه المعلومات الأساسية والأكثر أهمية في الطب الباطني وكل ذلك في  
كتاب واحد سهل القراءة والاستيعاب.  
تتابع الطبعة السادسة هذا التقليد الموروث، بحيث تساعدك في بناء  
أساس عصري حديث للتشخيص والمعالجة الفعالين.

محدّث بالكامل ويحتوي على الأساسيات الهامة!

- تغطية لوسائل التشخيص الجزئية والعلاجات الجزئية الجديدة.
- فصل جديد عن "صحة الرجال"، يغطي عسر الوظيفة الانتصابية  
أورام القضيب والخصية والبروستات - ومواضيع صحية عامة.
- فصل جديد عن الإرهاب الحيوي.
- تمت إضافة مريعات "تطلعات مستقبلية" من أجل لفت النظر  
للتطورات العلمية ذات التأثير على المعالجة السريرية.
- أشكال جديدة وصور سريرية.
- اشتراك العديد من المحررين الجدد ذوي الخبرة في المجال.

**تقدم للأمام!**

من آخر التطورات في الوراثة والمناعة للحديث في العلاج  
بإمكانك أن تثق بـ "سيسل-أساسيات الطب الباطني"  
من أجل تغطية موجزة واضحة عن مفاهيم وتقنيات العصر!

**منتدس إقرأ الثقافي**

للكتب ( كوردس - عربي - فارسي )

[www.iqra.ahlamontada.com](http://www.iqra.ahlamontada.com)

